

**ADALBERTO STUDART NETO**

**Estudo prospectivo dos perfis neuropsicológicos e de neuroimagem molecular e estrutural em coortes de idosos cognitivamente normais, com declínio cognitivo subjetivo e com desempenho excepcional de memória (“*SuperAgers*”)**



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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Nitrini

**São Paulo  
2022**

**ADALBERTO STUDART NETO**

**Estudo prospectivo dos perfis neuropsicológicos e de neuroimagem molecular e estrutural em coortes de idosos cognitivamente normais, com declínio cognitivo subjetivo e com desempenho excepcional de memória (“*SuperAgers*”)**

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

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Nitrini

**São Paulo  
2022**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Studart Neto, Adalberto

Estudo prospectivo dos perfis neuropsicológicos e de neuroimagem molecular e estrutural em coortes de idosos cognitivamente normais, com declínio cognitivo subjetivo e com desempenho excepcional de memória ("SuperAgers") / Adalberto Studart Neto. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Neurologia.

Orientador: Ricardo Nitrini.

Descritores: 1.Idoso 2.Memória 3.Declínio cognitivo 4.Amiloide 5.Tomografia por emissão de pósitrons 6.Imageamento por ressonância magnética

USP/FM/DBD-055/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Ao **Deocleciano (Deo)**, meu companheiro e parceiro por sempre estar junto nesta jornada de crescimento e descobertas. Sem ele, “Nesta cidade de São Paulo, de doze milhões de habitantes, estaria sozinho no quarto, estaria sozinho na América”.

Aos meus pais, **Ana Soraya e Francisco**, meus pilares daquilo que eu fui, sou e serei. São a minha fortaleza e o meu refúgio.

Aos meus avós **Francisco/Degar (in memoriam), Filomena/Cleomar (in memoriam), Adalberto (in memoriam) e Idilva**, por serem meus grandes exemplos.

Aos meus irmãos, **Diego, Daniel e Gabriel**, pelas boas e deliciosas lembranças fraternais.

A **Lisa, Peroxi e João Carlos**, meus pequeninos companheiros que não falam, mas cujos olhares me enchem de alegria.



## Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. **Ricardo Nitrini**, Professor Titular da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP, que desde o final da residência de Neurologia depositou em mim a sua confiança. Primeiro como preceptor da residência de Neurologia em 2014, em seguida como assistente da Clínica Neurológica do HCFMUSP e por fim me aceitando como seu aluno de doutorado. Com ele aprendi muito, desde os conhecimentos básicos de Neurologia, passando pela Neurologia Cognitiva até os seus conselhos de pesquisador. Mas, sem dúvidas, o seu maior ensinamento está na sua postura exemplar, seja como professor, médico, neurologista, pesquisador ou chefe da Clínica Neurológica.

Aos meus amigos e colegas do **Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) da Clínica Neurológica do HCFMUSP**, que me acolheram. Em especial agradeço a Profa. Dra. **Sonia Maria Dozzi Brucki**, líder incontestado do nosso grupo. À amiga Dra. **Jacy Bezerra Parmera**, contemporânea de residência e complementação especializada, e parceira nesta jornada de doutorado. À Dra. **Jerusa Smid**, por suas oportunas sugestões na qualificação, ao Dr. **Leonel Takada**, por ajudar na genotipagem da APOE dos voluntários de pesquisa. À psico. **Natália Cristina Moraes** por ter realizado todas as avaliações neuropsicológicas da tese e à Profa. **Mônica Sanches Yassuda** pelas suas valiosas sugestões nas avaliações neuropsicológicas. À Dra. **Silvia Stahl Merlin** que me ajudou na triagem de alguns voluntários, E ao meu amigo Dr. **Raphael Ribeiro Spera** que por muitas vezes me socorreu seja ajudando na avaliação de alguns voluntários, seja ouvindo as minhas lamúrias.

Aos colegas do **Centro de Medicina Nuclear** do INRAD-HCFMUSP e do **Laboratório de Investigação Médica da Medicina Nuclear (LIM-43)**, por suas imprescindíveis contribuições. Ao amigo Dr. **Artur Martins Novaes Coutinho**, por ter sido *sine qua non* em ajudar na análise dos exames de PET cerebral. À

biomédica **Camila de Godoi**, pela fundamental atuação nos processamentos das imagens, sem os quais muitos resultados desta tese não seriam possíveis de serem alcançados. À Dra. **Carla Rachel Ono**, por ajudar na classificação dos exames de PET amiloide, e ao Dr. **Mateus Rozalem Aranha**, por ajudar na análise dos exames de ressonância magnética. À Dra. **Milena Sales Pitombeira** e à Dra. **Daniele de Paula Faria** por também ajudarem no processamento de imagens. Ao Prof. Dr. **Carlos Alberto Buchpiguel**, por abrir as portas do CMN para minha pesquisa e pelas importantes contribuições na qualificação. À Profa. Dra. **Claudia da Costa Leite**, por abrir as portas da Neurorradiologia no INRAD. E não menos importante, aos **Funcionários da CMN (da recepção, da enfermagem, da biomedicina)**, por fazerem me sentir acolhido, importantes na logística da realização dos exames de PET-RM.

Ao Dr. **Omar Jaluul** por ter aberto as portas do seu ambulatório de “Idosos Sem Senilidade Sistêmica e Sintomática” do serviço de Geriatria do HCFMUSP, onde foram selecionados os primeiros voluntários da pesquisa.

Aos meus colegas do Grupo de Estudos em Emergências Neurológicas do HCFMUSP (em especial Dr. **Luiz Roberto Comerlatti**), do Ambulatório Geral da Neurologia (Dra. **Cristiana Borges Pereira** e os preceptores Dr. **Carlos Eduardo Passos** e Dra. **Matheus Dalben**) por ajudarem nos momentos que precisei me ausentar por conta do doutorado. Aos companheiros da CNNA, Dra. **Márcia Rúbia Rodrigues Gonçalves**, Dra. **Jerusa Smid**, Dr. **Leonel Takada**, Dra. **Claudia Sellitto Porto** e Dra. **Mirna Lie Hosogi** pelo apoio ao longo dos últimos anos. Às funcionárias da Clínica Neurológica e do Departamento de Neurologia (em especial a Sra. **Reiko Simomura** e a Sra. **Sueli Martins**) e às voluntárias do GNCC (**dona Mary** e **dona Cida**) e do Ambulatório Geral (**dona Ana**) sempre presentes com disposição e entusiasmo.

Aos **amigos** que fiz ao longo da vida, que me acolheram em suas vidas. De Fortaleza, meus amigos que me acompanham desde os tempos de escola, já se vão mais de duas décadas. De São Paulo, os meus companheiros de Residência e os amigos que conquistei durante a Preceptoria de Neurologia de 2014.

Ao meu companheiro **Deo**, aos meus pais, **Ana Soraya e Francisco**, aos meus **avós** e meus **irmãos**, a quem dediquei essa tese.

E, principalmente, agradeço a todos os 207 **voluntários** que generosamente participaram da pesquisa e sem os quais essa tese jamais teria saído do papel e do mundo das ideias. Para vocês, o meu “**muito obrigado!**”

*“Lutar com palavras  
é a luta mais vã.  
Entanto lutamos  
mal rompe a manhã.”*

— **Carlos Drummond de Andrade** (poema “O Lutador”)

*“When you are studying any matter, or considering any philosophy, ask yourself only what are the facts and what is the truth that the facts bear out. Never let yourself be diverted, either by what you wish to believe, or by what you think would have beneficent social effects if it were believed. But look only, and solely, at what are the facts. That is the intellectual thing that I should wish to say”.*

— **Sir. Bertrand Russell** (trecho de entrevista concedida à BBC, 1959)

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos Maria, Marta Nascimento e Suely Campos Cardoso. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2016.

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

# Sumário

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

## 1 Introdução

1.1 Declínio cognitivo subjetivo (DCS) - conceitos e critérios diagnósticos.....	1
1.2 Epidemiologia do DCS.....	4
1.3 Instrumentos de avaliação do DCS.....	6
1.4 Etiologias de DCS.....	9
1.5 Papel da neuroimagem e dos biomarcadores da doença de Alzheimer no DCS.....	10
1.6 Idosos com desempenho excepcional de memória: “ <i>SuperAgers</i> ” (SA).....	19
1.7 Justificativa do estudo.....	22

## 2 Objetivos

2.1 Objetivo principal.....	24
2.2 Objetivos secundários.....	24

## 3 Métodos

3.1 Participantes.....	26
3.2 Avaliação neuropsicológica.....	30
3.3 Tradução, adaptação transcultural e validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC).....	31
3.4 Aquisição de dados de neuroimagem e produção dos radiofármacos [ <sup>11</sup> C] Composto B de <i>Pittsburgh</i> (PIB) e [ <sup>18</sup> F] Fluorodeoxiglicose (FDG).....	34
3.5 Análise Individual e classificação visual das imagens de PET-PIB...	36
3.6 Análise Individual PET-FDG.....	37
3.7 Processamento das imagens de PET e Análise Quantitativa por Grupo.....	37
3.8 Análise visual da Ressonância Magnética e análise morfométrica baseada em voxel.....	41
3.9 Genotipagem da Apolipoproteína E (APOE).....	41
3.10 Análise estatística.....	42
3.11 Aprovações de protocolo padrão, registros e consentimentos do paciente.....	44
3.12 Financiamento.....	44

<b>4 Resultados</b>	
4.1 Características demográficas, clínicas e neuropsicológicas da amostra.....	45
4.2 Resultados da tradução, adaptação transcultural e validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC).....	49
4.3 <i>Status</i> amiloide.....	54
4.4 Metabolismo regional de glicose.....	62
4.5 Volume de substância cinzenta por morfometria baseada em voxel e análise visual da Ressonância Magnética.....	73
4.6 Análise do seguimento longitudinal.....	78
<b>5 Discussão</b>	
5.1 Operacionalização dos critérios diagnósticos de DCS e a validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva.....	80
5.2 Operacionalização dos critérios de SA e aspectos neuropsicológicos.....	87
5.3 A associação da patologia amiloide com comprometimento cognitivo no DCS e nos AS.....	91
5.4 Diferenças do metabolismo regional de glicose e do volume de substância cinzenta.....	96
5.5 Limitações e direções futuras.....	100
<b>6 Conclusões.....</b>	<b>101</b>
<b>7 Anexos.....</b>	<b>103</b>
<b>8 Referências.....</b>	<b>147</b>
Apêndice	

## Lista de Abreviaturas e Siglas

APOE	Apolipoproteína E
AVD	atividades de vida diária
A $\beta$	peptídeo $\beta$ amiloide
BBRC	Bateria Breve de Rastreio Cognitivo
CCL	comprometimento cognitivo leve
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CN	controles normais
DA	doença de Alzheimer
DCS	declínio cognitivo subjetivo
DP	desvio(s)-padrão
EDG	Escala de Depressão Geriátrica
FDG	[ <sup>18</sup> F] Fluorodeoxiglicose
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IAG	Inventário de Ansiedade Geriátrica
IFC	instrumento de Função Cognitiva
MEEM	miniexame do Estado Mental
MoCA	Avaliação Cognitiva de Montreal
NIA-AA	<i>National Institute on Aging and Alzheimer's Association</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PIB	[ <sup>11</sup> C] Composto B de Pittsburgh
QAF	questionário de atividade funcional
QI	Quociente de Inteligência
RAVLT	Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey
RM	ressonância magnética
SA	<i>SuperAgers</i>
SUVr	<i>standard uptake values ratio</i>
TDR	Teste do Desenho do Relógio
TMF	Teste de Memória de Figuras
VPN	valor preditivo negativo
VPP	valor preditivo positivo



## Lista de Figuras

Figura 1	<i>Continuum</i> do declínio cognitivo do envelhecimento normal e patológico.....	2
Figura 2	Fluxograma com o desenho do estudo e o fluxo dos participantes ao longo das etapas do estudo.....	29
Figura 3	Desenho da tradução, adaptação transcultural e validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC).....	34
Figura 4	Exemplo de imagens de PET-PIB de dois participantes da amostra.....	37
Figura 5	Imagens ponderadas em T1 pré-processadas pela técnica de <i>skull stripping</i> , no software MRICRON e corrigidas com a imagem de RM específica de cada protocolo.....	38
Figura 6	As imagens de PET-FDG e PET-PIB individualmente corrigidas para o efeito de volume parcial ( <i>Partial Volume Effect</i> - PVE).....	39
Figura 7	Molde anatômico customizado ( <i>template</i> ) da própria amostra deste trabalho, utilizando a caixa de ferramentas do SPM <i>Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra</i> (DARTEL).....	40
Figura 8	Curva Característica de Operação do Receptor ( <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> - ROC) foi usada para calcular a área sob a curva ( <i>area under the curve</i> - AUC) com um intervalo de confiança (IC) de 95% em uma amostra de idosos com declínio cognitivo subjetivo (grupo DCS) e sem declínio (grupo controle - CN).....	53
Figura 9	Comparação entre os grupos CN, DCS e SA quanto às medianas dos valores globais do SUVr cortical extraídos no PET-PIB.....	54
Figura 10	Gráfico de dispersão mostrando a correlação entre os valores globais do SUVr cortical extraídos no PET-PIB e a evocação tardia do RAVLT.....	55

Figura 11	Curva Característica de Operação do Receptor ( <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> - ROC) foi usada para calcular a área sob a curva ( <i>area under the curve</i> - AUC) para avaliar a capacidade de testes de memória episódica em distinguir “ <i>SuperAgers</i> ” com PET amiloide “positivo” e com PET amiloide “negativo”.....	58
Figura 12	Curva Característica de Operação do Receptor ( <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> - ROC) foi usada para calcular a área sob a curva ( <i>area under the curve</i> - AUC) para avaliar a capacidade de testes cognitivos em distinguir idosos com DCS e PET amiloide “positivo” daqueles com DCS e PET amiloide “negativo”.....	60
Figura 13	Comparação quantitativa do metabolismo regional da glicose cerebral usando o software <i>Statistical Parametric Mapping</i> (SPM8).....	64
Figura 14	À esquerda gráfico <i>box-plot</i> mostrando a dispersão da captação de FDG cada participante (média de contagem radioativa) localizado em um cluster no caudado esquerdo (A) e um cluster no giro do cíngulo direito (B) obtida na análise de grupo. Os pontos destacados em vermelho representam o indivíduo classificado como PET amiloide positivo. À direita, um gráfico de dispersão mostrando uma correlação de Pearson positiva entre a captação do FDG e a evocação tardia do RAVLT do grupo AS.....	67
Figura 15	Comparação quantitativa do metabolismo regional da glicose cerebral usando o software <i>Statistical Parametric Mapping</i> (SPM8).....	68
Figura 16	Comparação quantitativa do metabolismo regional da glicose cerebral usando o software <i>Statistical Parametric Mapping</i> (SPM8).....	70
Figura 17	Gráfico <i>box-plot</i> mostrando a dispersão do SUVr do globo pálido direito no PET FDG obtidos pelo software PMOD™ (A). Abaixo, um gráfico de dispersão mostrando uma correlação positiva entre a captação do FDG e a evocação tardia do RAVLT do grupo SA.....	72
Figura 18	Comparação quantitativa entre os grupos <i>SuperAgers</i> (SA) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel ( <i>voxel-based morphometry</i> - VBM) no SPM8.....	75

Figura 19 Comparação quantitativa entre os grupos *SuperAgers* (SA) e controle normal (CN) quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8..... 77

## Lista de Quadros

Quadro 1	Critérios de pesquisa para declínio cognitivo subjetivo, segundo o grupo de trabalho “ <i>Subjective Cognitive Decline Initiative</i> ” (SCD-I): Adaptado de Jessen et al.....	3
Quadro 2	Características do Declínio Cognitivo Subjetivo <i>Plus</i> , segundo o grupo de trabalho “ <i>Subjective Cognitive Decline Initiative</i> ” (SCD-I). Adaptado de Jessen et al.....	10
Quadro 3	Biomarcadores para doença de Alzheimer segundo o sistema ATN (Amiloide-Tau-Neurodegeneração). Adaptado de Jack et al.....	11
Quadro 4	Categorias diagnósticas segundo o sistema ATN (Amiloide-Tau-Neurodegeneração) dentro do continuum da definição biológica da Doença de Alzheimer. Adaptado de Jack et al.....	15

## Lista de Tabelas

Tabela 1	Dados demográficos, clínicos e cognitivos dos grupos Controle Normal (CN), Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) e SuperAgers (SA).....	47
Tabela 2	Porcentagens de respostas “sim” e “talvez” para cada item do Instrumento de Função Cognitiva (IFC), correlação item-total corrigido e a consistência interna (alfa de Cronbach) se o item for excluído em uma amostra de idosos cognitivamente normais (grupo Controle Normal - CN) e com Declínio Subjetivo Cognitivo (DCS).....	52
Tabela 3	Comparação do <i>status</i> amiloide por meio da análise visual do PET-PIB entre os grupos controle normal (CN), declínio cognitivo subjetivo (DCS) e <i>SuperAgers</i> (SA).....	54
Tabela 4	Teste de correlação Spearman ( $\rho$ ) entre os valores globais SUVr cortical extraídos no PET-PIB e dados demográficos e escores de testes neuropsicológicos nos grupos controle normal (CN), declínio cognitivo subjetivo (DCS) e <i>SuperAgers</i> (SA).....	56
Tabela 5	Valores da área sob a curva ( <i>area under the curve</i> - AUC) com um intervalo de confiança (IC) de 95% obtidos a partir da análise da Curva Característica de Operação do Receptor ( <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> - ROC) traçada para diferenciar os sujeitos PET amiloide positivo dos PET amiloide negativo no grupo “ <i>SuperAgers</i> ” (SA).....	59
Tabela 6	Valores da área sob a curva ( <i>area under the curve</i> - AUC) com um intervalo de confiança (IC) de 95% obtidos a partir da análise da Curva Característica de Operação do Receptor ( <i>Receiver Operating Characteristic Curve</i> - ROC) traçada para diferenciar os sujeitos PET amiloide positivo dos PET amiloide negativo no grupo Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS).....	61
Tabela 7	Relação entre o <i>status</i> amiloide medido pelo PET-PIB e a memória tardia do Teste de Memória de Figuras da Bateria Breve de Rastreo Cognitivo.....	62

Tabela 8	Comparação quantitativa entre os grupos <i>SuperAgers</i> (SA) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao metabolismo regional de glicose cerebral medido pelo PET-FDG e processado no SPM8.....	65
Tabela 9	Comparação quantitativa entre os grupos <i>SuperAgers</i> (SA) e controle normal (CN) quanto ao metabolismo regional de glicose cerebral medido pelo PET-FDG e processado no SPM8.....	69
Tabela 10	Comparação quantitativa entre os grupos controle normal (CN) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao metabolismo regional de glicose cerebral medido pelo PET-FDG e processado no SPM8.....	71
Tabela 11	Comparação da análise de hiperintensidade na substância branca pela escala visual semiquantitativa de Fazekas entre os grupos controle normal (CN), declínio cognitivo subjetivo (DCS) e <i>SuperAgers</i> (SA).....	73
Tabela 12	Comparação quantitativa entre os grupos <i>SuperAgers</i> (SA) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8.....	74
Tabela 13	Comparação quantitativa entre os grupos <i>SuperAgers</i> (SA) e controle normal (CN) quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8.....	76
Tabela 14	Taxa de conversão em Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) entre os sujeitos dos grupos controle normal (CN), Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) e <i>SuperAgers</i> (SA) em um intervalo médio de 13,2 ( $\pm$ 3,5) meses.....	78
Tabela 15	Associação entre o <i>status</i> amiloide pela análise visual do PET PIB e taxa de conversão em Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) entre os sujeitos dos grupos controle normal (CN), Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) e <i>SuperAgers</i> (SA) em um intervalo médio de 13,2 ( $\pm$ 3,5) meses.....	79

## Resumo

Studart-Neto A. *Estudo prospectivo dos perfis neuropsicológicos e de neuroimagem molecular e estrutural em coortes de idosos cognitivamente normais, com declínio cognitivo subjetivo e com desempenho excepcional de memória ("SuperAgers")* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

**Introdução:** O declínio cognitivo subjetivo (DCS) é definido como uma autopercepção de um comprometimento cognitivo progressivo não detectado objetivamente por meio de testes neuropsicológicos. Por outro lado, o termo "SuperAgers" (SA) foi proposto para definir idosos com 80 anos ou mais que possuem uma memória equivalente a adultos 20 a 30 anos mais jovens.

**Objetivo:** avaliar e comparar perfis neuropsicológicos, deposição cortical de amiloide, metabolismo regional da glicose cerebral e volume de substância cinzenta em coortes de idosos cognitivamente normais (CN), com DCS e SA.

**Métodos:** O DCS foi definido pela resposta "sim" para a pergunta: "Você sente que sua memória está piorando?". SA foi definido pelo desempenho igual ou superior aos valores normativos para indivíduos entre 50 e 65 anos na evocação tardia do Teste Auditivo de Aprendizagem Verbal de Rey (RAVLT). Onze SA, 45 DCS e 27 CN foram avaliados prospectivamente com uma bateria neuropsicológica padrão. Uma versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC) para avaliação da DCS foi traduzida, adaptada e validada. Tomografia por emissão de pósitrons (PET) com [11C] Composto-B de Pittsburgh (PIB) e [18F] Fluorodesoxiglicose (FDG) foram adquiridos em um equipamento híbrido PET/RM e analisados individualmente usando análises semiquantitativas com 3D-SSP e o software PMOD™. O software SPM8 foi usado para comparações entre grupos.

**Resultados:** Os grupos DCS e CN apresentaram desempenho semelhante nos testes neuropsicológicos, enquanto o grupo SA teve melhor desempenho em testes de memória e de cognição global. Seis (54,5%) SA apresentaram queixa subjetiva de memória. O IFC apresentou alto nível de aceitabilidade e uma nota de corte > 2,0 foi a que melhor distinguiu o DCS do CN, com sensibilidade de 73,3% e especificidade de 81,5%. Os três grupos apresentaram o mesmo *status* amiloide no PET PIB. SA com PET amiloide positivo apresentou pior evocação tardia no RAVLT. Após 13 meses, três SA evoluíram como CCL não amnésico, mas apenas no grupo DCS, a taxa de conversão para CCL teve associação com PET amiloide positivo. O Teste de Memória de Figuras da Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (TMF-BBRC) foi o único teste de memória que mostrou ter uma acurácia em prever o *status* amiloide no DCS, com uma sensibilidade de 83,3% e uma especificidade de 68,7% quando a memória tardia < 8,0. O grupo SA mostrou maior metabolismo no núcleo caudado e na pars orbitalis do giro frontal inferior e maior volume de substância cinzenta do putâmen em comparação com o grupo DCS. O grupo DCS apresentou um aumento do metabolismo na amígdala direita em comparação com CN.

**Conclusão:** O grupo SA teve a mesma carga amiloide que os DCS e CN, a deposição de amiloide teve um impacto negativo na memória e mostrou ter áreas de aumento do metabolismo de glicose e volume

de substância cinzenta em estruturas subcorticais. Em relação ao DCS, aqueles com PET amiloide tiveram maior taxa de conversão para CCL e TMF-BBRC teve uma boa acurácia para predizer o *status* amiloide.

**Descritores:** Idoso; Memória; Declínio cognitivo; Amiloide; Tomografia por emissão de pósitrons; Imageamento por ressonância magnética.



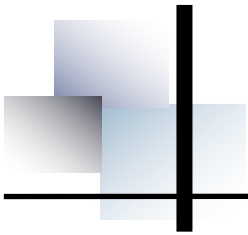
## Abstract

Studart-Neto A. *Prospective study of neuropsychological profiles and molecular and structural neuroimaging in cohorts of cognitively normal older adults, with subjective cognitive decline and with exceptional memory performance ("SuperAgers")* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022

**Introduction:** Subjective cognitive decline (SCD) is defined as a self-perception of a progressive cognitive impairment not detected objectively through neuropsychological tests. On the other hand, the term "SuperAgers" (SA) was proposed to define older adults with 80 years or more who have a memory equivalent to 20-30 years younger. **Objective:** to evaluate and compare neuropsychological profiles, cortical amyloid deposition, regional brain glucose metabolism and gray matter volume in cohorts of cognitively normal older adults (CN), with SCD and SA. **Methods:** SCD was defined according to answer "yes" for the question: "*Do you feel like your memory is becoming worse?*". For the diagnosis of SA, it was required a performance at or above the normative values determined for individuals between 50 and 65 years at the Rey Auditory Verbal Learning Test delayed recall (RAVLT-DR). Eleven SA, 45 SCD and 27 CN were prospectively evaluated in two time points with a standard neuropsychological battery. A Brazilian version of the Cognitive Function Instrument (CFI) for the assessment of SCD was translated, adapted, and validated. Positron emission tomography (PET) with [<sup>11</sup>C] Pittsburgh Compound-B (PIB) and [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxyglucose (FDG) were acquired on a hybrid PET/MR equipment and analyzed individually using semiquantitative analyses with 3D-SSP, and the PMOD™ software. SPM8 software was used for group comparisons. **Results:** SCD and CN exhibited similar performance on neuropsychological tests, while the SA had better performance in memory and global cognition test. Six (54.5%) SA had a memory subjective complaint. The final version of CFI showed a high level of acceptability and a cutoff > 2.0 was the one that best distinguished the SCD from the CN, with a sensitivity of 73.3% and a specificity of 81.5%. The three groups had the same amyloid status on PIB PET. SA with positive amyloid PET had lower RAVLT-DR. After 13 months, three SA evolved as non-amnesic MCI, but only in the SCD, the rate of conversion to MCI had an association with positive amyloid PET. Figure Memory Test of Brief Cognitive Screening Battery (FMT-BCSB) was the only memory test that was shown to have a statistically significant accuracy in predicting amyloid status in SCD, with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 68.7% when delayed recall < 8.0. SA showed increased metabolism in the caudate nucleus and in the *pars orbitalis* of inferior frontal gyrus and an increased gray matter volume of putamen in comparison with the SCD. SCD showed increased regional glucose metabolism in the right amygdala in comparison with CN. **Conclusion:** SA had the same amyloid burden than SCD and CN and amyloid deposition had a negative impact on memory, and they showed areas of increased glucose metabolism and gray matter volume in subcortical structures. Regarding SCD, those with amyloid PET had a higher rate

of conversion to MCI and FMT-BCSB had a good accuracy for predicting amyloid status.

**Descriptors:** Aged; Memory; Cognitive decline; Amyloid; Positron-emission tomography; Magnetic resonance imaging.



## ***INTRODUÇÃO***

---

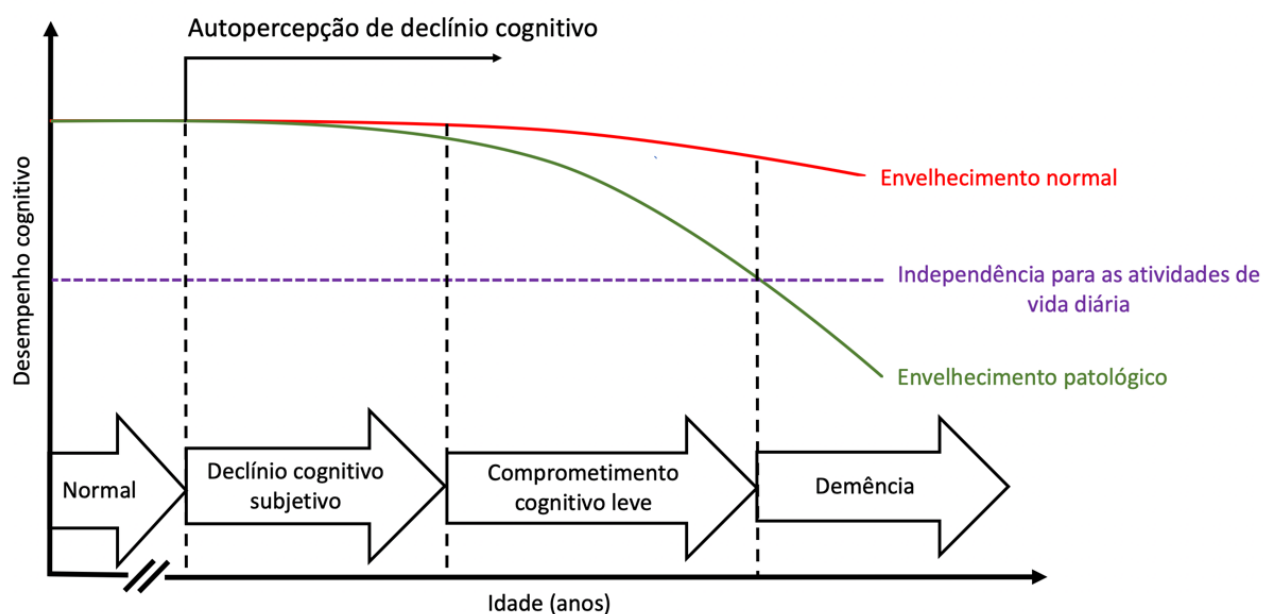
# 1 Introdução

## 1.1 Declínio cognitivo subjetivo (DCS) - conceitos e critérios diagnósticos

A maioria dos indivíduos experimenta um declínio cognitivo gradual associado ao envelhecimento, mas insuficiente para determinar um comprometimento funcional nas atividades de vida diária (AVD) (1). Dentre os domínios cognitivos que mais sofrem o impacto da senescência estão a velocidade de processamento, a memória de trabalho e a memória episódica (1,2). Por outro lado, denomina-se demência a condição patológica de declínio cognitivo que leva a uma perda de independência e autonomia para exercer as AVD (Figura 1) (3,4).

O comprometimento cognitivo leve (CCL), por sua vez, representa um declínio cognitivo mais acentuado que o esperado para idade, mas sem que esse prejuízo leve a um prejuízo funcional (5,6). Podem ocorrer dificuldades leves para executar tarefas complexas anteriormente habituais, entretanto, o indivíduo ainda é capaz de manter sua independência com mínima assistência.

Por outro lado, comumente nos deparamos com a situação em que o paciente apresenta queixas cognitivas, porém ele demonstra um desempenho normal nos testes neuropsicológicos e não apresenta declínio funcional. A essa situação tem se proposto o termo declínio cognitivo subjetivo (DCS) (7). Assim, o DCS representaria um estágio anterior ao CCL em uma trajetória de declínio cognitivo (Figura 1).



**Figura 1** - Continuum do declínio cognitivo do envelhecimento normal e patológico

O DCS é, portanto, definido como uma autopercepção de declínio cognitivo, sem que haja um comprometimento objetivamente mensurável nos testes neuropsicológicos (8,9). Diversas expressões têm sido usadas na literatura médica especializada para definir essa situação: “queixa subjetiva de memória” (*subjective memory complaint*), “queixa de memória autorrelatada” (*self-reported memory complaint*), “transtorno cognitivo subjetivo” (*subjective cognitive impairment*) e “queixa cognitiva subjetiva” (*subjective cognitive concerns*) (7,10–14).

Em 2014, um grupo de trabalho internacional (*Subjective Cognitive Decline Initiative*, SCD-I) propôs critérios diagnósticos para DCS focados na padronização da terminologia para pesquisa em doença de Alzheimer (DA) pré-clínica (Quadro 1) (7,8). Esse grupo sugeriu uniformização do termo como “declínio cognitivo subjetivo” (*subjective cognitive decline*). “Subjetivo”, pois remete à auto experiência do indivíduo em contraposição ao prejuízo o em testes neuropsicológicos. “Cognitivo” ao invés de “memória”, porque os primeiros sintomas podem não estar limitados apenas aos

amnésicos. E por fim “declínio”, pois alude à ideia de deterioração progressiva e não apenas a uma queixa isolada e estática.

**Quadro 1** - Critérios de pesquisa para declínio cognitivo subjetivo, segundo o grupo de trabalho “*Subjective Cognitive Decline Initiative*” (SCD-I): Adaptado de Jessen et al. (7,8)

**Critérios 1 e 2 devem estar presentes:**

1. Declínio subjetivo e persistente nas capacidades cognitivas em comparação com um status previamente normal e não relacionado a um evento agudo.
2. Desempenho normal em testes cognitivos padronizados (ajustados para idade, sexo e escolaridade), que são usados para classificar comprometimento cognitivo leve.

**Critérios de exclusão:**

1. Diagnósticos de transtorno cognitivo leve ou demência.
2. Ser explicado por transtorno psiquiátrico\*, doença neurológica (exceção da doença de Alzheimer), outros transtornos médicos, uso de medicações ou de substâncias psicoativas.

\*sintomas de depressão ou ansiedade, que não preencherem critérios de um transtorno psiquiátrico, não são considerados critérios de exclusão.

A distinção entre CCL e DCS é feita a partir do desempenho do paciente na avaliação neuropsicológica, uma vez que nas duas condições o paciente apresenta queixa e preservação da sua funcionalidade. A evidência objetiva de um prejuízo cognitivo é a condição necessária para o diagnóstico de CCL. O recomendado é iniciar por testes de rastreio cognitivo de aplicação breve que permitam uma avaliação global da cognição do indivíduo. Todavia, os testes de rastreio cognitivo a beira-leito

apresentam uma menor sensibilidade para o diagnóstico de CCL. Um desempenho normal nessas baterias breves não permite diferenciar CCL de DCS. A recomendação nesses casos é a realização uma bateria de testes neuropsicológicos. No entanto, qual seria a nota de corte para definirmos como normal e anormal o desempenho de um paciente em um teste neuropsicológico? Não há um consenso na literatura qual seria essa nota de corte. Os primeiros estudos de CCL definiram que um desempenho de 1,5 desvios-padrão (DP) abaixo da média em pelo menos um teste cognitivo indicaria um CCL (6,15,16). Já outros autores afirmam o diagnóstico de CCL pode ser estabelecido se o paciente apresentar resultados abaixo de 1,0 desvio-padrão abaixo da média em dois testes de um mesmo domínio cognitivo (17). Em nosso estudo usaremos o primeiro critério neuropsicológico para o diagnóstico de CCL.

## 1.2 Epidemiologia do DCS

Queixas cognitivas são bastante prevalentes na população idosa, podendo estar presente em até 25 a 50% nesta faixa etária (18,19). Segundo van Harten et al, os estudos populacionais descrevem uma prevalência de DCS variando de 12,3% a 57% entre idosos sem demência, indicando ser uma condição bastante prevalente nesta faixa etária (20). E essa prevalência aumenta conforme se elevam as faixas etárias. Em um estudo por exemplo, a prevalência subiu de 43% nas faixas etárias de 65 a 74 anos para 88% em idosos com 85 anos ou mais (21). Dados brasileiros sobre a prevalência de DCS são escassos. Em um estudo realizado na cidade de Tremembé (SP), a prevalência de DCS foi de 27,6% entre as pessoas acima de 60 anos (22).

Estudos epidemiológicos longitudinais têm demonstrado associação entre DCS e um maior risco para progressão para CCL e demência (10–13,23–25). Uma metanálise de 29 estudos mostrou uma taxa de conversão anual de DCS para CCL e

demência de aproximadamente 6,7% e 2,3%, respectivamente, enquanto conversão em demência foi de apenas 1% entre os idosos sem DCS (26). Ainda nesta mesma metanálise, os estudos com seguimento superior a quatro anos mostraram que a progressão para CCL e demência chegou 26,7% e 14,1% dos pacientes com DCS, respectivamente (26).

Jessen et al compararam a incidência de demência entre controles normais, indivíduos com DCS e com CCL em um período de seguimento de seis anos (11). A taxa de progressão de demência no grupo com DCS foi 1,5 vezes superior aos controles. E quando os sujeitos com DCS se mostravam preocupados com o seu declínio cognitivo, a incidência de demência era 2,44 vezes superior ao grupo controle, um valor semelhante ao encontrado no grupo de CCL precoce (*early mild cognitive impairment*). Em 2020, esse mesmo grupo publicou uma continuação dessa corte com 2.402 indivíduos cognitivamente que foram seguidos por 12 anos e ao final 82,7% dos pacientes que evoluíram para demência preenchiaram critérios para DCS no início do estudo (8).

Em outro estudo, com seguimento por sete anos, 54,2% dos sujeitos com DCS declinaram para CCL ou demência contra 14,9% entre os controles normais, o que levou a um risco relativo de 4,5 no grupo DCS comparando-se aos controles (23). Além disso, os sujeitos com queixa evoluíram mais rapidamente para demência, em média 3,5 anos antes dos controles. Achados semelhantes foram encontrados por um Rönnlund et al que seguiram uma amostra de 2043 indivíduos sem demência por um longo período (mediana de dez anos) e ao final encontraram uma incidência de demência duas a três vezes maior no grupo com DCS (12). Já Kaup et al acompanharam 1107 mulheres por 18 anos e observaram que 52,8% das



participantes com DCS evoluíram com CCL ou demência, enquanto no grupo sem queixa esse número foi de 38% (13).

Apesar de vários estudos de incidência de CCL e demência em idosos com DCS, há poucos estudos de prevalência de DCS. Segundo van Harten et al, os estudos populacionais descrevem uma prevalência de DCS variando de 12,3% a 57% entre idosos sem demência, indicando ser uma condição bastante prevalente nesta faixa etária (24). Dados brasileiros sobre a prevalência de DCS também são escassos. Em um estudo realizado na cidade de Tremembé (SP), a prevalência de DCS foi de 27,6% entre as pessoas acima de 60 anos (22).

Alguns estudos também analisaram se ter um informante confirmando a queixa cognitiva do paciente está associada a um risco adicional para progressão para uma síndrome demencial (27–29). Em um desses estudos, Gifford et al mostraram que a queixa isolada de um paciente com DCS tinha uma taxa de conversão de 2,1; semelhante ao risco de progressão quando apenas o acompanhante apontava um declínio cognitivo. No entanto, se tanto o indivíduo como seu acompanhante apresentassem a queixa, o risco elevava para 4,2 (29).

### **1.3 Instrumentos de avaliação do DCS**

Não há um instrumento padrão-ouro usado para caracterizar e mensurar o DCS (9,30). A variabilidade do método de avaliação é muito ampla entre os estudos e isso torna muitas vezes difícil comparação entre eles. Vários são os desafios, portanto, da pesquisa em DCS. O primeiro desafio é como avaliar objetivamente uma queixa subjetiva. O segundo desafio é como caracterizar um paciente com DCS que apresente um maior risco de evoluir para CCL/demência. E o terceiro é como

identificar quais as queixas cognitivas podem indicar uma doença neurodegenerativa subjacente (especialmente a DA (8,9). Além disso, por ser uma condição prevalente na faixa etária senil, um instrumento de avaliação de DCS precisa encontrar um equilíbrio entre não ser muito sensível (o que levaria a um excesso de diagnósticos de queixas cognitivas sem significado clínico), mas manter uma sensibilidade suficiente para o diagnóstico precoce de um estágio pré-demencial da DA (9).

Alguns estudos usam perguntas simples, geralmente focadas na queixa de memória (por exemplo, “você sente que a sua memória está piorando”) (31). Por outro lado, diversos questionários semiestruturados foram desenvolvidos e aplicados em estudos clínicos e epidemiológicos. Em uma revisão não sistemática, 19 estudos de DCS foram comparados e 34 instrumentos foram identificados (30). Esses instrumentos apresentavam variações quanto ao modo de administração (por autoaplicação ou entrevista), ao período referido pelos itens (enquanto alguns comparavam a cognição atual com semanas ou meses atrás, outros comparavam com vários anos atrás) e aos domínios cognitivos relatados como queixas (alguns focavam apenas em queixas de memória e outros também avaliavam o declínio em outras habilidades cognitivas) (9).

Os instrumentos mais frequentes na literatura incluem: *Questionnaire AgeCoDe Study* (32), *Everyday Cognition scale (E-cog)* (33), *Memory Functioning Questionnaire (MFQ)* (34), *Subjective Memory Decline Scale (SMDS)* (35), *Memory complaint questionnaire (MAC-Q)* (36), *Memory failures everyday - 30 (MFE - 30)* (37), *Structured Telephone Interview for Dementia Assessment (STIDA)* (38), *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)* (35), *Subjective Memory Complaints (SMC)* (39) e *Cognitive Function Instrument (CFI)* (40,41). Este último foi

desenvolvido pelo *Alzheimer's Disease Cooperative Study* (ADCS) para avaliação de queixas cognitivas subjetivas em um grupo de idosos sem demência (40).

Inicialmente, o *Cognitive Function Instrument* (CFI) ou Instrumento de Função Cognitiva (IFC) foi criado para ser aplicado por e-mail e era denominado *Mail-In Cognitive Function Screening Instrument* (MCFSI), mas também poderia ser usado autoaplicado em avaliação presencial. O IFC consiste em duas versões com 14 questões cada: uma versão do paciente ("*self-report*") e uma versão do acompanhante ("*partner report*"). O paciente e seu acompanhante devem ler e responder o questionário de forma independente, sem consultar ninguém. Os itens questionam sobre dificuldades cognitivas (memória, linguagem, orientação) e funcionais e os assuntos abordam queixas atuais em comparação há um ano. As respostas possíveis são "sim" (valendo 1 ponto), "não" (pontuação zero) ou "talvez" (pontuação 0,5). A faixa de pontuação varia de 0 a 14. Em algumas questões (como direção e desempenho no trabalho), é possível responder "não se aplica". Em um estudo longitudinal com participantes de ADCS, o IFC foi associado ao declínio cognitivo em 48 meses, indicando ser um instrumento útil na mensuração do DCS (41).

No Brasil, existem poucos questionários DCS traduzidos e adaptados para nossa língua e cultura. Em uma revisão sistemática recente, foram identificados 25 estudos brasileiros, dos quais 19 utilizaram algum tipo de questionário padronizado

(42). Nessa revisão, observou-se que apenas quatro questionários foram utilizados nos estudos e apenas dois foram devidamente validados.

#### **1.4 Etiologias de DCS**

Demência, CCL e DCS são diagnósticos sindrômicos e que precisam ser investigados quanto a sua etiologia. Como referido anteriormente, demência é sempre uma condição patológica e a probabilidade de uma causa neurodegenerativa é sempre elevada. Por outro lado, CCL e em especial DCS apresentam uma maior heterogeneidade etiológica. Podem representar tanto estágios pré-demenciais de patologias neurodegenerativas como podem estar associados a enfermidades neurológicas não degenerativas (como doença cerebrovascular), condições clínicas sistêmicas (p.ex., hipo- ou hipertireoidismo, deficiência de vitamina B12, neurosífilis ou infecção pelo HIV), transtornos psiquiátricos (principalmente depressão e ansiedade), transtornos do sono (p.ex., síndrome da apneia obstrutiva do sono) e uso de psicofármacos com ação anticolinérgica (10). Ademais, DCS nem sempre representa uma situação patológica, podendo apenas representar uma percepção subjetiva de declínio dentro do espectro envelhecimento normal (8,9).

Embora o DCS represente um risco maior de progressão para CCL e demência, muitos indivíduos com DCS podem permanecer estáveis ou, mesmo em alguns casos, pode ocorrer reversão desse declínio subjetivo. Portanto, diversas questões surgem: dentro desse grupo heterogêneo, como identificar quais os indivíduos com DCS que

irão progredir para CCL/demência? E como podemos determinar se um indivíduo com DCS apresenta uma doença neurodegenerativa, especialmente a DA?

Para tanto, o SCD-I propôs o termo "DCS *plus*", cujas características aumentam a probabilidade de patologia neurodegenerativa, em especial a DA (Quadro 2) (7,8). O paciente que apresentar as características de "DCS *plus*" não significa que a etiologia seja a DA, mas indica uma maior probabilidade, além de um risco mais elevado de conversão em CCL e demência nos anos seguintes.

**Quadro 2** - Características do Declínio Cognitivo Subjetivo *Plus*, segundo o grupo de trabalho "Subjective Cognitive Decline Initiative" (SCD-I). Adaptado de Jessen et al. (7,8)

- Declínio mais pronunciado na memória que em outros domínios.
- Início do declínio cognitivo subjetivo dentro dos últimos cinco anos.
- Idade de início acima dos 60 anos.
- Estar preocupado com o declínio cognitivo.
- Persistência do DCS ao longo do tempo
- Confirmação do declínio cognitivo por um informante.
- Procurar ajuda médica

### 1.5 Papel da neuroimagem e dos biomarcadores da doença de Alzheimer no DCS

A DA é a principal causa de demência no mundo e é definida patologicamente pela presença de placas senis (depósito extracelular de peptídeo  $\beta$  amiloide - A $\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares (acúmulo intraneuronal de proteína tau hiperfosforilada), além de sinais de um processo neurodegenerativo (perda neuronal e sináptica, astrogliose e ativação de micróglia) (43,44). O desenvolvimento de biomarcadores que possibilitam a detecção *in vivo* do processo fisiopatológico tem permitido um melhor

entendimento da história natural da DA e o desenvolvimento de tratamentos modificadores de doença (45–48).

Biomarcadores podem ser definidos como medidas ou indicadores de processos fisiológicos normais ou patológicos ou de respostas a uma intervenção terapêutica (49). Os biomarcadores da DA podem ser divididos de acordo com o processo patológico entre em biomarcadores da patologia amiloide (A), da patologia tau (T) e de neurodegeneração (N), resumido como classificação ATN (Quadro 3) (46,50,51). Os biomarcadores também podem ser esquematizados de acordo com o método de detecção entre os biomarcadores líquóricos, os de neuroimagem e, mais recentemente (44). Recentemente novos métodos de dosagem no soro do peptídeo  $A\beta_{42}$  (e da razão  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ) e da proteína tau fosforilada (pTau181, pTau217, or pTau231) têm se mostrado promissores, com acurácias que podem chegar até 97 e 98% respectivamente (52).

**Quadro 3** – Biomarcadores para doença de Alzheimer segundo o sistema ATN (Amiloide-Tau-Neurodegeneração). Adaptado de Jack et al (51)

Patologia	Biomarcador
<b>Patologia Amiloide (A)</b>	Diminuição do $A\beta_{42}$ no LCR ou no soro PET com radiotraçador para amiloide positivo
<b>Patologia Tau (T)</b>	Aumento da proteína pTau no LCR ou no soro PET com radiotraçador para proteína tau positivo
<b>Neurodegeneração (N)</b>	Aumento da proteína Tau total no LCR ou no soro Atrofia cortical na ressonância magnética de crânio Hipometabolismo regional de glicose no PET com FDG

Abreviaturas: LCR - líquido cefalorraquidiano;  $A\beta$  - peptídeo beta-amiloide; pTau - tau hiperfosforilada; PET: *Positron Emission Tomography*; FDG - [ $^{18}\text{F}$ ] Fluorodeoxiglicose

Nas últimas décadas, os métodos de neuroimagem molecular usando a tomografia por emissão de pósitron (*Positron Emission Tomography* - PET) têm ganhado destaque no estudo de biomarcadores da DA por vários motivos (53). Primeiro, o estudo de neuroimagem molecular permite detecção de alterações patológicas antes das alterações morfológicas observadas em exames de neuroimagem estrutural (em especial, a ressonância magnética - RM). Segundo, cada vez mais têm sido desenvolvidos novos radiotraçadores com afinidade para se ligar aos agregados do peptídeo A $\beta$  e da proteína tau. E terceiro, os exames de neuroimagem permitem não apenas o estudo da patologia Alzheimer, mas também a distribuição anatômica e o estudo de redes neurais.

O método de PET cerebral mais antigo em estudo é com o uso do [ $^{18}\text{F}$ ] Fluorodeoxiglicose (FDG) como radiofármaco, com o qual é possível se estudar o metabolismo regional de glicose cerebral. Áreas de injúria neuronal e sináptica podem ser determinadas indiretamente pelas regiões de hipometabolismo cerebral e, assim, o PET-FDG desempenha um papel de biomarcador de neurodegeneração. Estudos mostram que padrão de hipometabolismo regional em áreas de associação temporoparietal, pré-cuneus e cíngulo posterior apresentam uma alta especificidade para DA (54).

Desde o início dos anos 2000, radiotraçadores para a detecção de peptídeo A $\beta$  insolúvel depositado em placas neuríticas no PET (PET amiloide) têm sido amplamente empregados nos estudos da DA. O primeiro radiotraçador desenvolvido foi o composto B de Pittsburgh (PIB) marcado com carbono-11 ( $^{11}\text{C}$ ) (53,55). Sequencialmente diversos outros ligantes do peptídeo A $\beta$  foram desenvolvidos, todos usando o flúor-18 ( $^{18}\text{F}$ ). Os radiotraçadores florbetapir, florbetaben e flumetamol já se encontram liberados pela agência reguladora dos EUA para uso clínico (55). Todos

esses radiofármacos têm alta afinidade com amiloide fibrilar insolúvel em placas neuríticas, com boa correlação anatomopatológica, mas são insensíveis para os oligômeros solúveis de A $\beta$  (55–57).

A partir dos anos 2010, vários ligantes para detecção de proteína tau (PET tau) foram desenvolvidos e validados a partir de estudos comparativos *post-mortem* (58). O PET tau vem demonstrando que há uma forte associação entre a intensidade dos depósitos de proteína tau e sua localização com a gravidade do declínio cognitivo (58–60). Além disso, radiofármacos de segunda e terceira geração tem se mostrado úteis em distinguir a taupatia da DA das taupatias primárias (61). Até o momento da escrita desta tese, o PET tau não se encontra disponível do Brasil.

Em 2011, diante do avanço no conhecimento da fisiopatologia da DA e do desenvolvimento dos biomarcadores, um grupo] de trabalho do Instituto Nacional do Envelhecimento e da Associação de Alzheimer (*National Institute on Aging and Alzheimer's Association* - NIA-AA) elaborou os atuais critérios diagnósticos da DA (3,45). Esses novos critérios propuseram o conceito de estágios de evolução da doença, baseados na hipótese da “cascata amiloide” (48,62). Segundo esse modelo, a doença segue em um curso contínuo que se inicia a partir de uma fase pré-clínica (definido como ausência de um declínio cognitivo e presença de biomarcadores positivos para patologia Alzheimer), seguido por uma fase de CCL e, por fim, uma fase de demência devido à DA (3,45).

A fase pré-clínica, por sua vez, seria dividida em três estágios (45). No estágio 1, chamado de amiloidose assintomática, ocorre um acúmulo de A $\beta$  no sistema nervoso central, evidenciado pela redução dos níveis de A $\beta$  no líquido cefalorraquidiano (líquor) e/ou pela positividade no PET amiloide. O estágio 2 é caracterizado por amiloidose com neurodegeneração, em que ocorre aumento dos



níveis da proteína tau total e tau hiperfosforilada no líquido, alterações do metabolismo cerebral observado no PET FDG e os primeiros sinais de atrofia (nos lobos temporais mediais, regiões paralímbicas e córtex de associação temporoparietal). No estágio 3 da fase pré-clínica da DA surgem os primeiros sinais de declínio cognitivo, que inicialmente são muito sutis. Seria neste estágio que o paciente se apresentaria com DCS. Embora esses critérios diagnósticos de 2011 mencione pela primeira uma fase pré-clínica da DA, não há uma recomendação do uso obrigatório de biomarcadores para o diagnóstico na prática clínica.

Mais recentemente, em 2018, a NIA-AA propôs novos critérios para definição biológica da DA baseada em biomarcadores no esquema ATN (Quadro 4) (51). O objetivo desses critérios de 2018 é aplicá-los na pesquisa clínica, enquanto os critérios de 2011 continuariam válidos para uso na assistência clínica (51,63). De acordo com esses critérios de 2018, a DA é definida pela positividade dos biomarcadores para amiloide (A+) e tau (T+), independente da presença ou não de neurodegeneração (N- ou +). Quando há a presença apenas de A $\beta$  (A+), mas sem evidência da patologia tau (T-), a denominação é de “alterações patológicas de Alzheimer”. Representa, portanto, o estágio inicial da DA (amiloidose sem taupatia) de acordo com a hipótese da “cascata amiloide. Quando houvesse a positividade para proteína tau (T+) e/ou para neurodegeneração (N+), mas negatividade para patologia amiloide (A-), o diagnóstico de patologia Alzheimer deve ser excluído e passa-se a denominar como SNAP (do inglês *suspected non-Alzheimer’s pathophysiology*).

O termo “síndrome clínica de Doença de Alzheimer” ficou reservado para a situação em que o paciente preencha os critérios clínicos de DA (amnésica ou as suas variantes não-amnésicas) de possível ou provável, mas que não se tenha informações de biomarcadores amiloide ou tau. Ademais, pela primeira vez, um

critério de DA incluiu o DCS como um estágio da doença, estabelecendo que existe um *continuum* que vai do cognitivamente normal para demência, passando pelo DCS e pelo CCL como fases intermediárias.

**Quadro 4** – Categorias diagnósticas segundo o sistema ATN (Amiloide-Tau-Neurodegeneração) dentro do continuum da definição biológica da Doença de Alzheimer. Adaptado de Jack et al (51)

<b>Perfil ATN</b>	<b>Categoria segundo o perfil de biomarcadores</b>
A- T- N-	Biomarcadores de DA normais
A+ T- N-	Alterações patológicas de Alzheimer
A+ T+ N-	Doença de Alzheimer (sem neurodegeneração)
A+ T+ N+	Doença de Alzheimer (com neurodegeneração)
A+ T - N+	Alterações patológicas de Alzheimer + Patologia não-Alzheimer*
A- T+ N-	Patologia não-Alzheimer*
A- T- N+	Patologia não-Alzheimer*
A- T+ N+	Patologia não-Alzheimer*

\* No inglês: *suspected non-Alzheimer's pathophysiology ou SNAP*

Em 2021, um outro grupo internacional (*International Working Group - IWG*), em contraposição aos critérios de 2018 da NIA-AA, criticaram a importância excessiva do uso de biomarcadores para o diagnóstico da DA (64). Eles alegam que vários estudos mostram o aumento da frequência de amiloidose e neurodegeneração associado ao envelhecimento mesmo em indivíduos cognitivamente normais (47,65,66) , embora a presença de amiloidose em idosos normais esteja associada a maiores taxas de progressão para declínio cognitivo (47,65,67–71). A recomendação do IWG é que o diagnóstico da DA seja restrito a pessoas com biomarcadores A+T+ e que apresentem uma síndrome cognitiva compatível com a doença (64). Quanto ao DCS, o IWG reconhece que se trata de uma situação de risco para progressão para

CCL/demência, mas consideram inespecífico para ser incluído como uma parte do fenótipo da DA (64). Essa definição da IWG, portanto, tornaria o diagnóstico de DA apenas para as fases de CCL e demência com evidência dos biomarcadores A+T+, o que por um lado, aumenta a especificidade. Mas, por outro a doença inicia-se muitos anos antes e cada vez mais os estudos estão se direcionando para o diagnóstico e tratamento pré-clínico.

Há várias evidências que suportam a tese de que indivíduos com DCS apresentam uma maior prevalência de biomarcadores positivos para DA (28,72,73). Perrotin et al. compararam dois grupos de idosos cognitivamente normais, um com PET PiB positivo e outro com PET PiB negativo, quanto a queixa cognitiva subjetivas e ao desempenho em avaliação neuropsicológica (73). O grupo PET PIB positivo apresentou maior frequência de queixas e pior desempenho em testes de memória episódica. Além disso, algumas regiões anatômicas de interesse mostraram uma correlação positiva entre o aumento da captação de radiofármaco para amiloide e declínio subjetivo (giro do cíngulo anterior medial direito e pré-cuneos /giro do cíngulo posterior direito) (73). Amariglio et al. aplicaram três questionários sobre queixas cognitivas subjetivas e uma bateria neuropsicológica em um grupo de 130 idosos que também foram submetidos ao PET PIB. Foi encontrada uma correlação positiva entre as queixas de cognitivas e a captação do PIB no PET. Por outro lado, o desempenho em testes de memória episódica e funções executivas não mostrou uma correlação estatisticamente significativa com PET PIB (72).

Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo longitudinal conduzido por Buckley et al. (74). Cinquenta e oito idosos normais com PET amiloide positivo responderam a um questionário de DCS e foram submetidos a avaliação neuropsicológica. Após um acompanhamento de três anos, verificou-se que os

indivíduos com DCS e PET amiloide positivo apresentaram maior taxa de progressão para comprometimento cognitivo leve ou demência (risco relativo de 5,1) em comparação com aqueles sem DCS e PET amiloide positivo. Outro achado do estudo foi a maior incidência de sintomas depressivos e o menor volume do hipocampo esquerdo no grupo DCS (74). No entanto, alguns estudos não conseguiram demonstrar uma associação entre a presença de biomarcadores e DCS (75–77). Um estudo prospectivo não encontrou diferenças entre o status PET PIB e DCS em uma amostra de 289 idosos (78).

Evidências também apontam para uma correlação entre DCS e atrofia cortical na RM estrutural, especialmente em regiões comumente vulneráveis à DA (79–82). Em um desses estudos, uma amostra de adultos saudáveis de meia-idade com DCS apresentou maior atrofia cortical nos córtices entorrinal, fusiforme, cíngulo posterior e parietal posterior, além de redução do volume da amígdala em comparação aos adultos sem DCS (82). Peter et al. encontraram um padrão de atrofia da substância cinzenta semelhante ao encontrado na DA em um grupo de 226 indivíduos com DCS (81). Um estudo transversal comparou o volume hipocampal em 47 idosos com DCS e 48 controles normais e mediu os níveis plasmáticos de A $\beta$ . O grupo DCS teve um menor volume em CA1, CA2, giro denteado e apresentou níveis mais elevados de beta amiloide (79).

Outros métodos de neuroimagem também foram explorados por vários estudos, como RM funcional (RMf) e RM com imagem por tensor de difusão (*diffusion tensor imaging* - DTI) (83,84). Em um estudo de RMf, houve menos ativação do hipocampo direito em pacientes com DCS durante um teste de memória episódica, apesar do desempenho do teste estar dentro da faixa normal (83). Já Yasuno et al.

mostrou que indivíduos com DCS apresentavam conectividade funcional reduzida entre o córtex retroesplênico e as estruturas corticais mediais anteriores (84).

Da mesma forma que os métodos de neuroimagem, biomarcadores liquóricos têm sido amplamente utilizados em estudos sobre DCS (20,85,86). Em uma coorte multicêntrica, Visser et al. encontraram uma maior taxa de positividade de biomarcadores liquóricos para DA no grupo DCS em comparação ao seu grupo controle (52% vs. 31%) (85). Um estudo longitudinal espanhol acompanhou 149 indivíduos sem demência (com DCS ou CCL) por cinco anos e descobriu que apenas 15% daqueles com positividade dos biomarcadores liquóricos permaneceram livres de demência por DA no seguimento. A razão de chances de conversão para demência foi de 27, demonstrando que um perfil anormal de biomarcadores é um poderoso preditor para declínio cognitivo e funcional (87). Em um estudo longitudinal holandês, uma amostra de 127 voluntários com DCS foi acompanhada por dois anos após a coleta de biomarcadores do LCR. O estudo descobriu que níveis liquóricos reduzidos de A $\beta$  foi o mais forte preditor de progressão para CCL e demência (20).

Após 2018, alguns estudos foram publicados aplicando os critérios diagnósticos de pesquisa da NIA-AA pelo esquema ATN em indivíduos com DCS (88,89). Altomare et al. observou que em uma amostra de 101 pacientes com DCS recrutados em uma clínica de memória, a maioria (48%) eram A-T-N-, mas um quinto (20%) tinham positividade para o biomarcador amiloide e 8% fechavam critérios para DA (A+T+) (88). Em outro estudo, 693 adultos com DCS foram acompanhados por uma média de  $3 \pm 2$  anos. Nesse estudo, a maioria (55,5%) também tinha todos os biomarcadores negativos e uma taxa de progressão para CCL/demência de apenas 5% no período. Por outro lado, 9,3% eram A+T+ e apresentaram uma taxa de progressão em CCL/demência de 64,6% (89).

### **1.6 Idosos com desempenho excepcional de memória: “SuperAgers” (SA)**

Historicamente, os estudos sobre envelhecimento cerebral focam nos processos patológicos cuja incidência aumenta significativamente na faixa etária senil (90). Essa relevância se deve em parte devido ao aumento progressivo de indivíduos com demência associado ao envelhecimento populacional (90,91). Estima-se que essa prevalência subirá de 57,4 em 2019 para 152,8 milhões de casos em 2050 (91). Entretanto, esse mesmo envelhecimento demográfico também tem levado a um crescimento da população octo- e nonagenária que se mantém cognitivamente normal e com preservação de sua autonomia e independência funcional (1,90). Dentro dessa faixa etária a partir dos 80 anos, há um subgrupo de idosos que vem despertando cada vez mais o interesse: aqueles que não só se mantêm cognitivamente intactos, como suas habilidades cognitivas são equivalentes à de adultos de meia-idade (92–95). Estudar esse envelhecimento cognitivamente bem-sucedido pode permitir compreender melhor os mecanismos de resiliência ao envelhecimento e às patologias neurodegenerativas (92–95).

O termo "SuperAgers" (SA) foi então proposto pelo grupo de pesquisa *Northwestern SuperAging*, liderados pelo professor M.-Marsel Mesulam, para definir idosos com 80 anos ou mais que possuem uma memória episódica equivalente a adultos 20 a 30 anos mais jovem (96,97). A memória episódica foi o domínio cognitivo usado para definir esse grupo de idosos por ser a função cujo declínio está mais associado ao envelhecimento cerebral (97).

Entretanto o conceito de SA apresenta algumas divergências na literatura (98,99). Essa heterogeneidade já começa no próprio termo “SuperAgers”. Embora, SA tem sido usado para definir idosos com memória excepcional em vários estudos

(96,97,100,101), outros autores preferem usar a expressão “Supernormais” (92). Segundo, há uma certa confusão na literatura quanto aos conceitos de SA e de envelhecimento bem-sucedido (do inglês, *Successful Aging*). Enquanto o primeiro tem sido usado para designar desempenho cognitivo excepcional (em especial na memória episódica), o segundo considera várias dimensões biopsicossociais da senescência, como os aspectos físicos, biológicos, sociais, cognitivos e de saúde mental (1,90,98). Em nosso estudo, focamos nos aspectos cognitivos e, por isso, usamos os critérios neuropsicológicos de SA baseado em uma memória excepcional.

Além disso não há um consenso bem-estabelecido na literatura sobre a idade a partir da qual se define um idoso como SA (98,102). Neste estudo usamos os critérios do *Northwestern SuperAging research program* (96,97), cujos SA seriam idosos com idade a partir dos 80 anos. Entretanto, outros autores definiram SA com idades a partir de 60 anos (92,93,103–106) ou 75 anos (101,107). Em outros estudos, os SA não são definidos por uma avaliação neuropsicológica transversal, mas sim pela manutenção longitudinal de um *status* cognitivo superior após os 80 anos (102). Essas divergências no critério de idade tornam muitas vezes difícil a comparação entre os resultados.

Estudos de neuroimagem têm procurado marcadores biológicos que diferenciem os SA de idosos da mesma idade (96,97,100,104). Os métodos de morfometria cortical mensurado em RM mostraram uma menor atrofia cortical associada à idade, maior espessura cortical no giro do cíngulo anterior e maior volume do hipocampo (96,97,100,104). Já Borelli et al. encontraram um aumento da atividade metabólica glicolítica no PET FDG na região subgenual do giro cíngulo anterior em

sua amostra SA (108). Já trabalhos usando PET amiloide não mostraram diferenças na comparação com adultos mais velhos da mesma idade (104,108,109).

Há pouco estudos com dados neuropatológicos em SA, mas os resultados são interessantes (97,100,110). Em uma série de dez casos *post-mortem*, metade apresentava placas neuríticas em moderada a alta quantidade no neocórtex, mas a maioria tinha emaranhados neurofibrilares restritos às regiões límbicas (estágio de Braak II ou III) (110). Já Gefen e al encontraram menor quantidade de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no giro do cíngulo em uma amostra de cérebros de cinco SA (100). Outro estudo mostrou a mesma carga amiloide, mas uma quantidade três vezes menor de emaranhados neurofibrilares no córtex entorrinal do cérebro de sete SA na comparação com controles da mesma faixa etária (94). Além disso, dois estudos do mesmo grupo de pesquisa mostraram uma maior densidade de neurônios com características daqueles denominados como neurônios de von Economo no giro do cíngulo anterior (97,100).

Ainda pouco se sabe quais os fatores ambientais e genéticos que possam influenciar ou serem determinantes para o desempenho excepcional de memória dos SA. Até o momento há poucos estudos de exoma em SA. Em dois deles, foi identificado uma associação entre o gene MAP2K3 e os SA (110,111). Esse gene, localizado no cromossomo 17, codifica uma quinase que é ativada em contexto de estresse mitocondrial e há estudos associando com mecanismo de apoptose celular mediado pelo peptídeo beta-amiloide (111).



## 1.7 Justificativa do estudo

Diversos estudos vêm demonstrando que indivíduos com DCS experimentam maior risco de progressão para demência devido à DA. Adicionalmente, há evidências que esse grupo tem uma maior prevalência de biomarcadores positivos para patologia da DA. Por consequência, esses achados fortalecem a ideia de que o DCS pode ser um marcador clínico precoce da patologia e corroboram com o melhor entendimento da história natural da DA a partir de fases pré-demenciais e assim direcioná-los como alvos de futuras intervenções terapêuticas. No entanto, os critérios de DCS ainda carecem de pouca especificidade para DA e ainda não há uma clareza quais as características do DCS que mais sugerem um estágio pré-clínico da doença de Alzheimer.

No outro lado do espectro da cognição em idosos, há aqueles cujo envelhecimento é acompanhado por um desempenho excepcional de memória. Entender os mecanismos neurobiológicos desse envelhecimento cognitivo bem-sucedido dos SA ajuda a entender os mecanismos de resiliência que esses idosos possam ter aos efeitos do envelhecimento normal e patológico. A condição SA, no entanto, é relativamente rara, e os estudos abrangem um número baixo de indivíduos e são sobretudo de países de alta renda. É necessário reunir mais evidências sobre as condições do envelhecimento cerebral nos SA em comparação com o envelhecimento “normal”.

Portanto, esta tese de doutorado se propôs a colaborar com esse crescente conhecimento no estudo da cognição no envelhecimento com foco nos aspectos neuropsicológicos e de biomarcadores de neurodegeneração e de amiloide em neuroimagem. Há poucos estudos brasileiros de DCS e biomarcadores em neuroimagem, (42,112) bem como são escassos os estudos de SA na nossa

população (101,108,113,114). Por fim, até o momento não há nenhum estudo comparando indivíduos com DCS e com SA.



***OBJETIVOS***

## 2 Objetivos

### 2.1. Objetivo principal

- Avaliar e comparar o perfil neuropsicológico, a deposição de amiloide cortical, o metabolismo regional da glicose e o volume de substância cinzenta em uma coorte de idosos cognitivamente normais, com declínio cognitivo subjetivo (DCS) e com desempenho excepcional de memória (“*SuperAgers*”).

### 2.2. Objetivos secundários

- Traduzir, adaptar e validar uma versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC) e a analisar a sua acurácia diagnóstica para identificar DCS.
- Correlacionar os valores de captação (*standard uptake values ratio* - SUVr) cortical no PET amiloide com o desempenho cognitivo nos testes neuropsicológicos nos três grupos citados.
- Comparar a sensibilidade, especificidade e os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VNP) dos testes cognitivos para prever o *status* amiloide nos grupos de idosos com DCS e SA.
- Identificar as regiões de diferença de metabolismo regional de glicose entre os três grupos e correlacionar os respectivos valores de SUVr no PET FDG com os testes neuropsicológicos.

- 
- Avaliar e comparar o desempenho longitudinal em testes neuropsicológicos, padronizados para idade e escolaridade, entre os três grupos citados em um intervalo de um ano.
  - Verificar a taxa de conversão em CCL nos três grupos após um ano de seguimento e se há associação com o *status* amiloide identificado no PET amiloide.



***MÉTODOS***

## 3 Métodos

### 3.1. Participantes

Inicialmente, foram recrutados 207 participantes em diferentes centros da cidade de São Paulo, SP, Brasil: 1) Ambulatório de "Idosos sem Senilidade Sistêmica e Sintomática" do Serviço de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil (HC-FMUSP); 2) Programa Universidade Aberta da Terceira Idade da Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo e 3) Centro de Desenvolvimento para a Promoção do Envelhecimento Saudável (CEDPES). Também recrutamos idosos da comunidade por meio das mídias sociais e jornais.

Os critérios de inclusão foram: 1) idade  $\geq 60$  anos; 2) escolaridade  $\geq 4$  anos; 3) escores no Miniexame do Estado Mental (MEEM) na média para a escolaridade (115,116); 3) Pontuação do questionário de atividade funcional (QAF)  $\leq 4$  (117,118); 4) Pontuação no *Clinical Dementia Rating* (CDR) igual a zero (119); e 5) pontuação da versão de 15 perguntas da Escala de Depressão Geriátrica (EDG 15)  $\leq 5$  (120).

Os critérios de exclusão foram: 1) diagnóstico de demência ou comprometimento cognitivo leve (CCL) de acordo com os critérios do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (3,5); 2) diagnóstico de um transtorno psiquiátrico maior pelos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM V), 3) uso de psicofármacos (antidepressivos, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antiepilépticos, dentre outros), 4) história de abuso de álcool ou drogas psicoativas; 4) diagnóstico atual ou prévio de doenças

neurológicas (por exemplo, acidente vascular cerebral ou epilepsia); 5) presença de lesões estruturais no sistema nervoso central (SNC) no exame de neuroimagem (por exemplo, tumor ou um acidente vascular cerebral “silencioso”), 6) doenças sistêmicas crônicas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melitus, cardiopatia, hipotireoidismo) sintomáticas e/ou sem tratamento adequado, 7) estar em tratamento de câncer ou tratamento imunossupressor vigentes e 8) limitações visuais ou auditivas que podem prejudicar o desempenho em testes cognitivos.

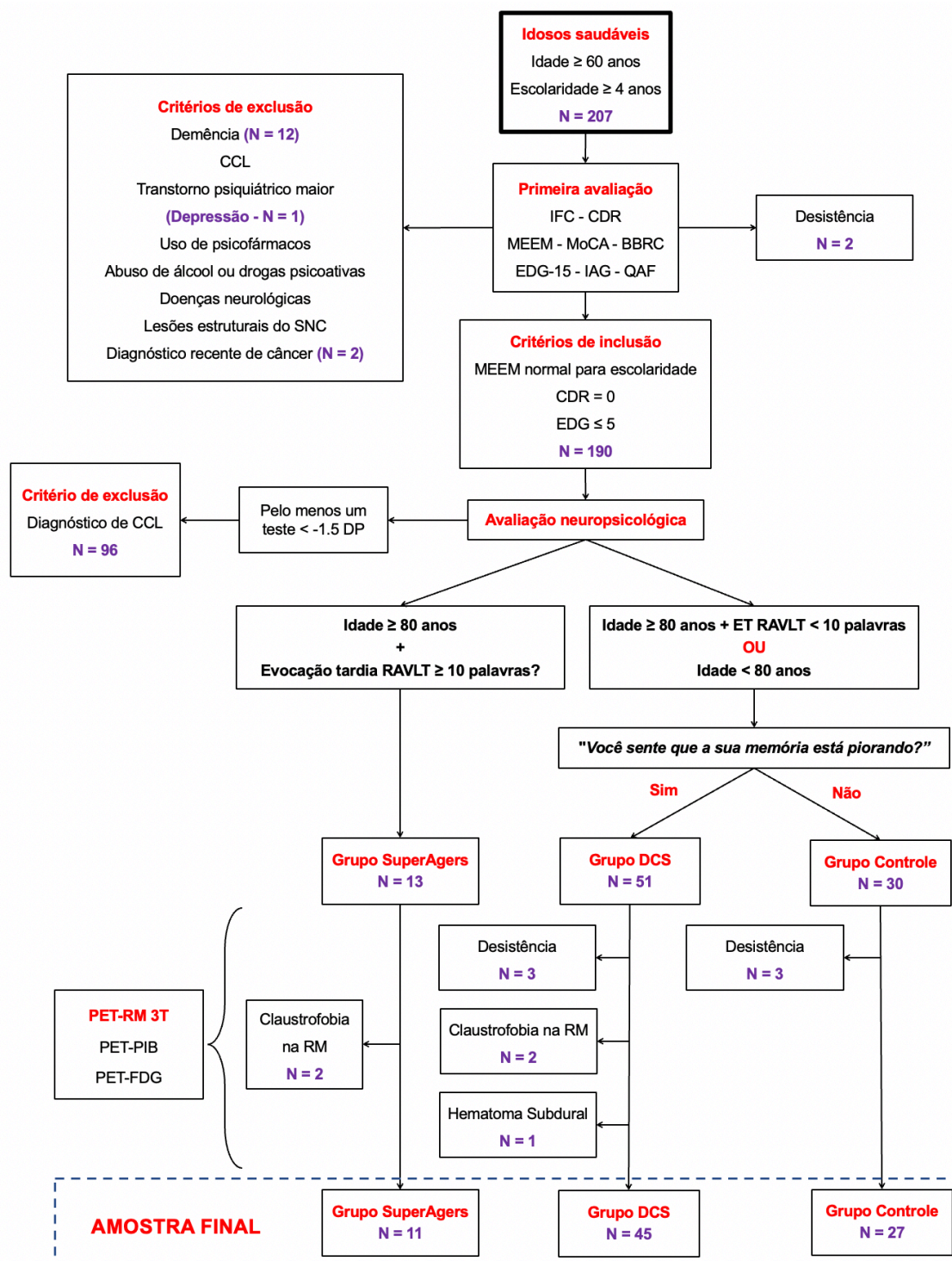
Todos os participantes inicialmente passaram por uma avaliação cognitiva de rastreio (Anexo A) e uma avaliação neuropsicológica (Anexos B). Aqueles que preencheram os critérios de inclusão e não preencheram os critérios de exclusão foram então divididos em três grupos: controles normais (CN), idosos com declínio cognitivo subjetivo (DCS) e “SuperAgers” (SA). Usamos a pergunta “*you feel that your memory is getting worse?*”, traduzida a partir dos estudos da coorte alemã AgeCoDe (*German Study on Ageing, Cognition, and Dementia*), como critério operacional para definir um sujeito não-SA como DCS ou controle normal (11,32):

- **Grupo controle normal (CN):** participantes a partir dos 60 anos que responderam “*no*” à pergunta “*you feel that your memory is getting worse?*” e que apresentaram desempenho em testes neuropsicológicos dentro do normal para idade e escolaridade (superior a -1,5 desvios-padrão).
- **Grupo com declínio cognitivo subjetivo (DCS):** participantes a partir dos 60 anos que responderam “*yes*” à pergunta “*you feel that your memory is getting worse?*” e que apresentaram desempenho em testes neuropsicológicos dentro do normal para idade e escolaridade (superior a -1,5 desvios-padrão).



- **Grupo “SuperAgers” (SA):** definido de acordo com os critérios estabelecidos pelo grupo de pesquisa *Northwestern SuperAging* (96,97) como participantes com idade maior ou igual a 80 anos e que apresentam desempenho na evocação tardia da lista de palavras do Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey (*Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT*)  $\geq 10$  (valor normativo correspondente a indivíduos entre 50 e 65 anos) e desempenho acima de um desvio padrão (-1,0 DP) em testes dos demais domínios cognitivos.

Inicialmente foram avaliados 207 idosos (sendo 66 voluntários com idade  $\geq 80$  anos). No total, 83 participantes foram incluídos e a distribuição da amostra nos três grupos está resumida na Figura 2. Sequencialmente, os participantes foram submetidos a dois exames de neuroimagem adquiridos em um equipamento híbrido de PET-RM (tomografia por emissão de pósitron associada à ressonância magnética), conforme será detalhado *a posteriori*.



**Figura 2** - Fluxograma com o desenho do estudo e o fluxo dos participantes ao longo das etapas do estudo.

**Abreviaturas:** IFC: instrumento de função cognitiva; CDR: *clinical dementia ratio*; MEEM: minixame do estado mental; MoCA: avaliação cognitiva de Montreal; BBRC: bateria breve de rastreo cognitiva; EDG: escala de depressão geriátrica; IAG: inventário de ansiedade geriátrica; QAF: questionário de atividades funcionais de Pfeffer; CCL: comprometimento cognitivo leve; DCS: declínio cognitivo subjetivo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; RM: ressonância magnética; PET: *Positron Emission Tomography*; PIB: Composto B de *Pittsburgh*; FDG: [<sup>18</sup>F] Fluorodeoxiglicose

### 3.2. Avaliação neuropsicológica

A primeira avaliação consistiu em: 1) coleta de dados sociodemográficos; 2) triagem de sintomas depressivos e ansiedade usando EDG-15 (120) e o inventário de ansiedade geriátrica (IAG) (121), respectivamente; 3) avaliação funcional com FAQ e CDR.; 4) avaliação cognitiva de rastreio com MEEM, avaliação cognitiva de Montreal (MoCA) (122) e a Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC), composta pelo Teste de Memória de Figuras (TMF), Teste de Fluência Verbal Semântica (FVS) para animais e o Teste do Desenho do Relógio (TDR) (123–125). Além disso, nesse momento os participantes responderam ao Instrumento de Função Cognitiva (IFC), cujo processo de tradução e validação encontra-se descrito no próximo item.

No mesmo dia, os participantes foram submetidos a uma bateria de testes neuropsicológicos, validados para a população brasileira e parametrizados pela idade e escolaridade. Os testes realizados e os respectivos domínios cognitivos foram: dígitos na ordem direta (126) e *trail making* A (127) (**atenção**), dígitos na ordem inversa (126), *trail making* B (127) e fluência verbal fonêmica (128) (**funções executivas**), a cópia da figura complexa de Rey-Osterrieth (129) (**funções visuoespaciais**), subteste de memória lógica de *Wechsler Memory Scale* (WMS) (130), evocação tardia da figura complexa de Rey-Osterrieth (129) e a aprendizagem e evocação tardia da lista de palavras do RAVLT (131–133) (**memória episódica**) e versão de 60 figuras do teste de nomeação de Boston (**linguagem**) (134). O Quociente de Inteligência (QI) foi estimado por meio dos subtestes de Vocabulário e Raciocínio Matricial do *Wechsler Adult Intelligence Scale, Third Edition* (WAIS-III) (135). Aqueles que apresentaram desempenho igual ou inferior a -1,5 desvio padrão da média dos valores normativos foram considerados CCL e, portanto, foram excluídos. O protocolo completo encontra-se no material suplementar.

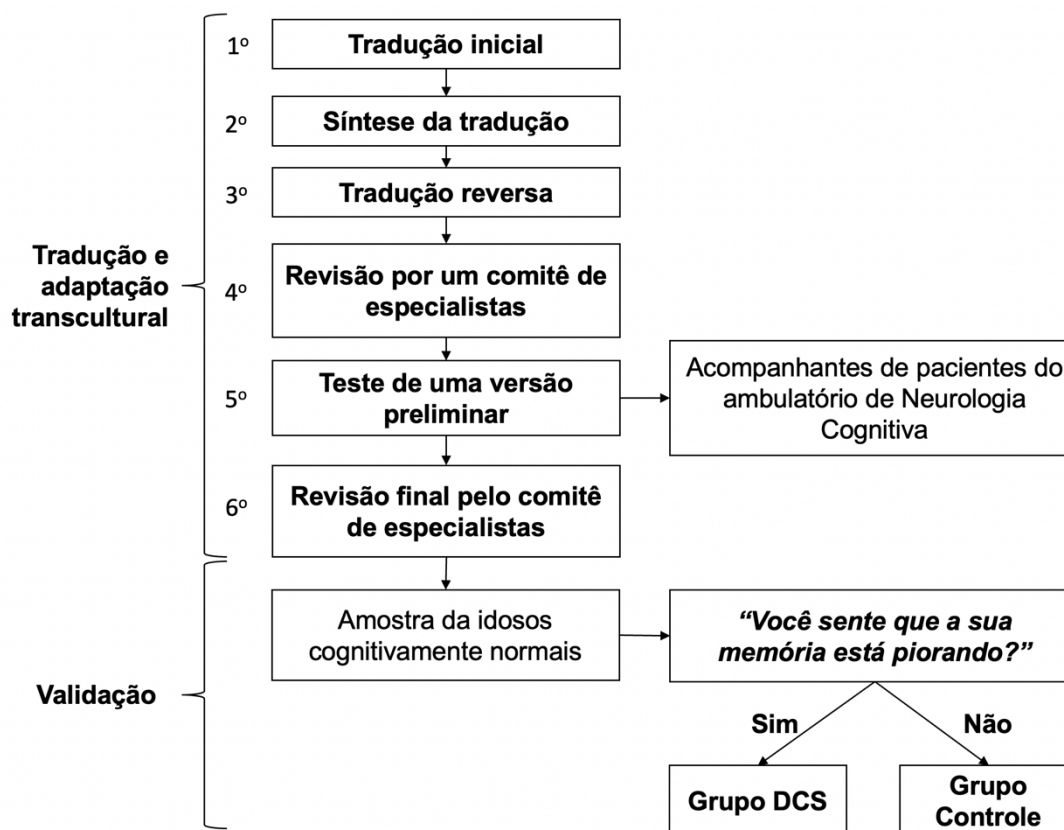
### 3.3. Tradução, adaptação transcultural e validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC)

A tradução do IFC foi realizada de acordo com os métodos propostos por Beaton et al (136). Durante o processo de tradução e adaptação, foram observados os seguintes aspectos: equivalência semântica (correspondência no significado das palavras, vocabulário e gramática), equivalência idiomática (as expressões idiomáticas e coloquiais devem ser congruentes com a cultura em que foram traduzidas), equivalência experimental ou cultural (situações descritas na versão original devem ser consistentes com o contexto cultural) e equivalência conceitual (manutenção do conceito proposto pelo instrumento original). Além disso, uma preocupação dos tradutores foi levar em consideração a heterogeneidade da escolaridade da população brasileira. Esse processo de tradução e adaptação transcultural consistiu em seis etapas e uma sétima etapa para validação, descritas a seguir (Figura 3):

- 1) **Tradução inicial:** foram elaboradas duas traduções do instrumento original, de forma independente, por dois especialistas bilíngues da área de Neurologia Cognitiva ou Neuropsicologia;
- 2) **Síntese da tradução:** Os dois tradutores se reuniram para fazer uma síntese das duas versões traduzidas, e um terceiro integrante do projeto resolveu divergências;
- 3) **Retrotradução (ou tradução reversa):** A síntese da tradução obtida foi retrotraduzida para o inglês por outros dois tradutores, também bilíngues e especialistas na área. As traduções reversas também foram desenvolvidas de forma independente e cegas em relação à versão original do instrumento;

- 4) **Revisão por um comitê de especialistas:** nesta etapa, um comitê de especialistas, composto por outros dois membros que não participaram das traduções, reuniu-se para revisar todas as versões disponíveis. O instrumento original, a síntese da tradução para o português e as versões retrotraduzidas foram comparados. Essa comparação consistiu na avaliação das equivalências semântica, idiomática, cultural e conceitual dos termos utilizados nas diferentes versões. A partir dessa análise, uma versão preliminar do instrumento foi traduzida, adaptada e redigida;
- 5) **Teste de uma versão preliminar:** Após a elaboração da versão preliminar, esta foi aplicada em uma outra amostra, constituída de adultos cognitivamente normais, recrutados entre familiares ou acompanhantes de pacientes do ambulatório do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) do HCFMUSP. Os critérios de inclusão para os sujeitos participarem deste teste da versão preliminar foram: 1) ter mais de 45 anos, 2) saber ler e escrever e 3) ler e compreender um texto em português, 4) ter um parente próximo. Todos os participantes foram solicitados a comentar no instrumento se entenderam cada questão, quais eram suas dúvidas e se tinham sugestões;
- 6) **Revisão final pelo comitê de especialistas:** Nesta última etapa, o comitê de especialistas se reuniu novamente para a elaboração da versão final. A partir dos comentários e sugestões, as alterações foram aplicadas para obter a versão final.
- 7) **Validação do IFC:** A versão brasileira final do IFC foi usada então aplicada aos grupos DCS e controle para fins de validação. O alfa de Cronbach foi usado para analisar a consistência interna do instrumento. A validade de construto foi obtida a partir do coeficiente de correlação da pontuação total do IFC e de seus

itens com os demais instrumentos de avaliação e os resultados dos testes neuropsicológicos. A análise da Curva Característica de Operação do Receptor (*Receiver Operating Characteristic Curve* - ROC) foi usada para calcular a área sob a curva (*area under the curve* - AUC) com um intervalo de confiança (IC) de 95% e os pontos de corte para a sensibilidade e especificidade do IFC foram determinados capazes de distinguir os participantes com DCS daqueles sem DCS.



**Figura 3** - Desenho da tradução, adaptação transcultural e validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC). A versão preliminar foi aplicada em uma amostra de adultos cognitivamente normais recrutados entre os acompanhantes de pacientes do ambulatório de Neurologia Cognitiva do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos os participantes foram solicitados a comentar sobre o instrumento, se entenderam cada questão, quais eram suas dúvidas e se tinham sugestões. Para validação, a versão brasileira final do IFC foi aplicada a uma amostra de idosos cognitivamente normais divididos em dois grupos: com declínio cognitivo subjetivo (grupo DCS) e sem declínio (grupo controle). Os resultados do IFC grupo SA não foram usados para validação do instrumento

### 3.4. Aquisição de dados de neuroimagem e produção dos radiofármacos [ $^{11}\text{C}$ ] Composto B de *Pittsburgh* (PIB) e [ $^{18}\text{F}$ ] Fluorodeoxiglicose (FDG)

Imagens de tomografia por emissão de pósitrons (*Positron Emission Tomography* - PET) foram adquiridas simultaneamente com a ressonância magnética (RM) em um equipamento híbrido de PET-RM 3.0-Tesla SIGNA (GE Healthcare, Milwaukee, WI) no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia (CMN-InRad, São Paulo, SP, Brasil) do HCFMUSP. O intervalo médio de aquisição entre as imagens FDG e PET-PIB foi de 23,2 ( $\pm$  43,9) dias. Dois participantes não adquiriram

as imagens do PET-PIB (um do grupo DCS e outro do grupo CN), pois desistiram do estudo no intervalo entre a aquisição do PET-FDG e do PET-PIB.

O protocolo de RM incluiu sequências ponderadas em T1, T2, FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) volumétricos, SWI (*susceptibility-weighted imaging*) volumétricas. Foram utilizadas bobinas específicas de superfície *phase-array* da unidade de cabeça e pescoço para cada protocolo, na PET-FDG a bobina de 8 canais (8HRBRAIN) e PET-PIB a de 12 canais (HNU- *Head Neck Unit*). Nenhum material de contraste intravenoso paramagnético foi usado neste estudo.

O PIB e FDG foram produzidos no ciclotron local (PET trace 880, GE Healthcare) no CMN-InRad; detalhes da produção foram descritos anteriormente (137). Os participantes foram orientados a comparecerem em jejum por pelo menos seis horas antes do exame PET-FDG. A glicose capilar foi medida antes e deveria ser inferior a 180 mg/dl. O FDG foi injetado em bolus ( $208,0 \pm 17,9$  MBq), e os participantes permaneceram em repouso, sem estímulos audiovisuais e de olhos abertos por 30 minutos antes da aquisição das imagens.

As imagens de PET-PIB foram adquiridas durante 70 minutos com um protocolo dinâmico iniciado imediatamente após a administração intravenosa de PIB ( $378,2 \pm 37,5$  MBq). Neste trabalho, foram analisadas as imagens da fase tardia, com tempo de aquisição entre 50 e 70 minutos pós-injeção, reconstruídas e condensadas no tempo, criando imagens estáticas únicas.

Após a aquisição, as imagens FDG e PIB-PET foram reconstruídas usando um protocolo de reconstrução iterativo (OSEM, 28 subgrupos e 04 interações em PET FDG e 28 subgrupos e 02 interações em PET PIB), um algoritmo de processamento padronizado (VUE Point FX), suavizado usando um valor de corte de 3,0 mm. Os dados foram corrigidos para espalhamento, atenuação e decaimento radioativo.

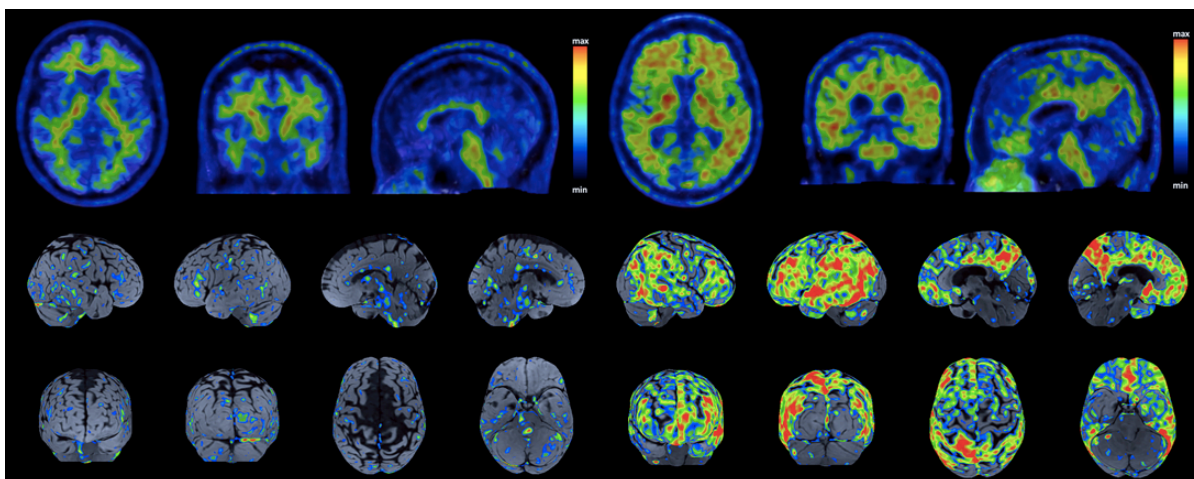


### 3.5. Análise Individual e classificação visual das imagens de PET-PIB

A abordagem visual e semiquantitativa utilizada para a classificação individual foi previamente detalhada (138). Dois médicos de medicina nuclear credenciados procederam à avaliação visual das imagens de PET-PIB, cegos entre si e ao grupo ao qual pertencia o sujeito.

O exame era classificado como amiloide "positivo" se houvesse uma perda da diferenciação das substâncias cinzenta e branca em pelo menos duas das seis áreas seguintes: córtex frontal, temporal, parietal lateral, precuneus, cíngulo anterior e cíngulo posterior (Figura 4). A imagem também foi classificada como positiva se apenas uma única grande área cortical tivesse uma forte captação do traçador. Por outro lado, a imagem foi classificada como "amiloide negativa" quando havia um contraste claro entre a substância cinzenta e branca, com forte captação na substância branca e sem significância no córtex.

A análise semiquantitativa foi realizada pelo método 3D-SSP (software Cortex ID Suite, GE Healthcare), com relação padrão de valores de captação (*standard uptake values ratio* - SUVr) das áreas corticais normalizadas para a substância cinzenta cerebelar. O SUV indica a concentração do radiofármaco em relação ao volume de interesse. Um ponto de corte de 1,42 para o SUVr foi considerado o padrão de positividade. O valor global do SUVr cortical foi extraído para realizar correlações com resultados de testes neuropsicológicos.



**Figura 4** - Exemplo de imagens de PET-PiB de dois participantes da amostra: um PiB positivo (a direita) e outro PiB negativo (a esquerda). Nas linhas inferiores observa-se as imagens de PET-RM processadas pelo método semiquantitativo 3D-SSP (software Cortex ID Suite, GE healthcare), com relação padrão de valores de captação (SUVr) das áreas corticais normalizadas para a substância cinzenta cerebelar. PiB: Composto B de *Pittsburgh*

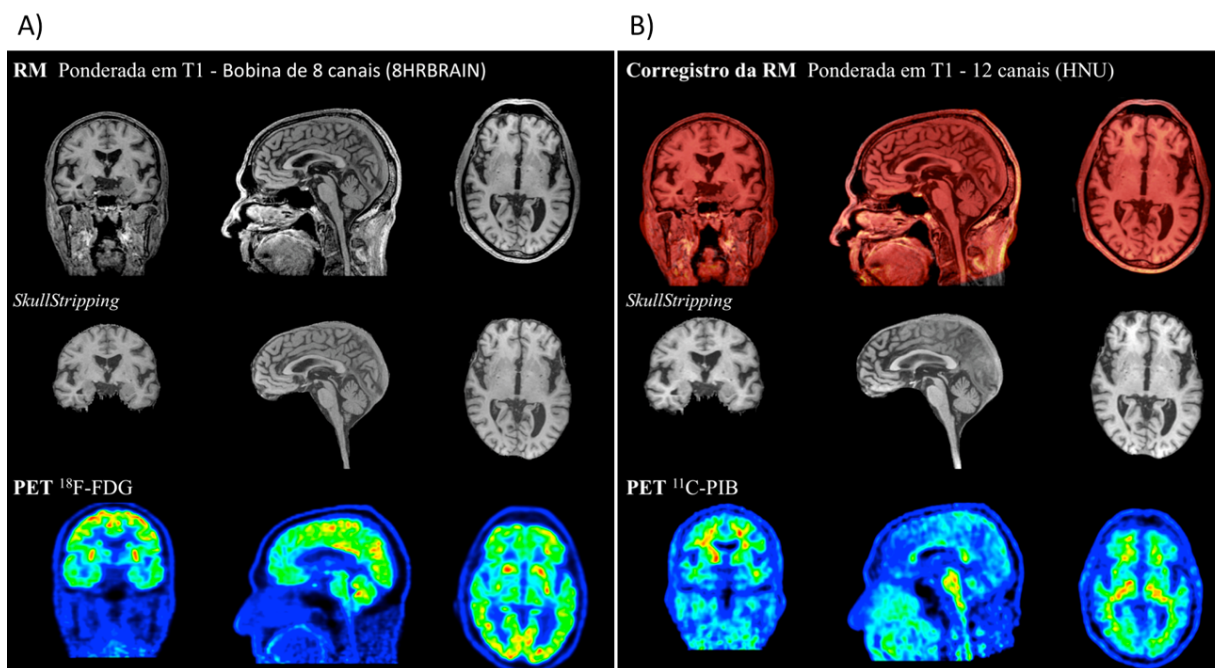
### 3.6. Análise Individual PET-FDG

Para imagens PET-FDG, SUVr foi obtido usando também a substância cinzenta cerebelar como área de referência usando o software PMOD™ (PMOD Technologies LLC, Zurique, Suíça). As regiões anatômicas de interesse (ROI) foram geradas usando o atlas cerebral Hammers N30R83 (139). O SUVr foi calculado para 36 ROIs colocados nos lobos frontal, parietal, temporal e occipital, bem como na ínsula, amígdala, hipocampo, giro parahipocampal, gânglios da base, tálamo, cíngulo anterior, cíngulo posterior e pré-cuneus.

### 3.7. Processamento das imagens de PET e Análise Quantitativa por Grupo

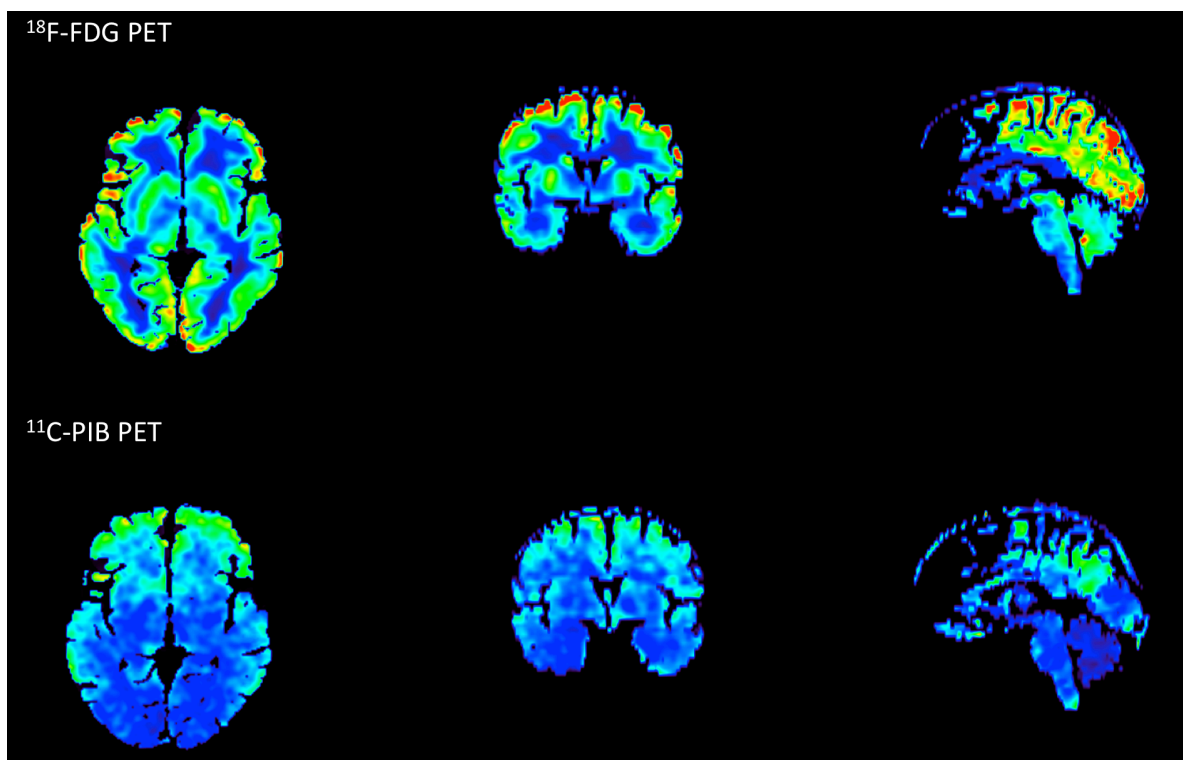
Sequências de RM ponderadas em T1 foram pré-processadas com remoção manual de estruturas extracerebrais (exemplo: crânio, gordura, seios venosos) pela técnica de *skull stripping* (Figura 5), usando o software MRICron (<https://www.nitrc.org/projects/mricron>). As imagens PET-FDG e PET-PIB foram então

corregistradas com suas respectivas imagens de RM na sequência ponderada em T1 usando o software PMOD™ versão 3.4002 (PMOD Technologies LLC; Suíça).



**Figura 5** - Imagens ponderadas em T1 pré-processadas pela técnica de *skull stripping*, no software MRICRON e corrigistradas com a imagem de RM específica de cada protocolo (*software PMOD™* versão 3.4002, *Technologies LLC; Switzerland*)

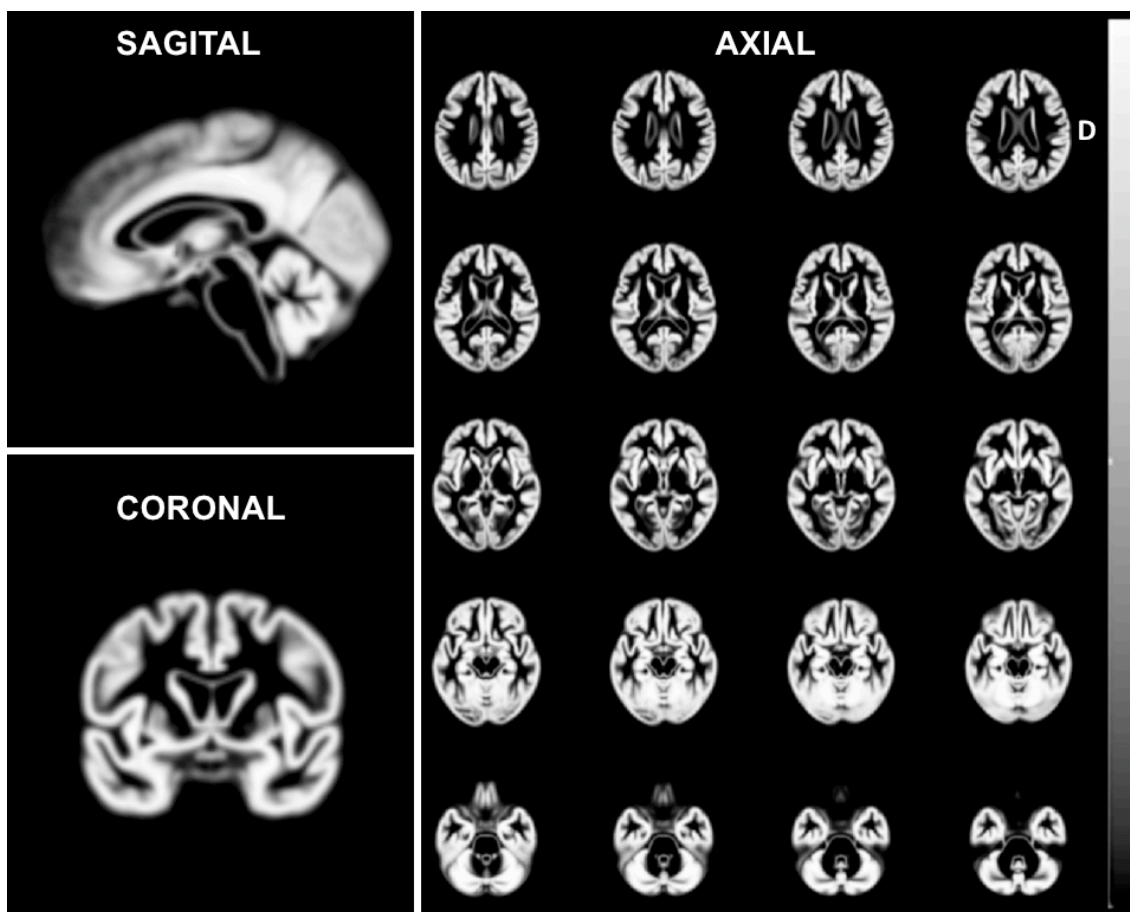
Em seguida, as imagens PET-FDG e PET-PIB foram processadas usando o software Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) (Welcome Department of Cognitive Neurology, Functional Imaging Laboratory, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). As imagens de RM, PET-FDG e PET-PIB tiveram a sua coordenada de origem x, y, z (0,0,0) definida como sendo a comissura anterior, conforme o atlas estereotático do cérebro humano. As imagens foram corrigidas individualmente para o efeito de volume parcial (*Partial Volume Effect - PVE*) (Figura 6) (140,141).



**Figura 6** - As imagens de PET-FDG e PET-PIB individualmente corrigidas para o efeito de volume parcial (*Partial Volume Effect - PVE*) usando a técnica descrita por Meltzer, 2000

Após a correção de PVE, as imagens foram normalizadas espacialmente em um molde anatômico de toda a amostra (*template*), usando a caixa de ferramentas do SPM “*Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra*” (DARTEL), em que utiliza um algoritmo de registro difeomórfico robusto, onde a RM foi segmentada em três compartimentos: líquido cefalorraquidiano, substância branca e cinza (Figura 7) (142). Por fim, as imagens foram suavizadas espacialmente com um filtro Gaussiano de 8 mm de largura a meia altura (*full width at half maximum – FWHM*). Todas as imagens de PET foram normalizadas para a atividade cerebral global média usando uma função de escala proporcional, após as transformações espaciais descritas acima, obtendo assim um valor quantitativo absoluto em nossos resultados. A medida da captação radioativa total do cérebro foi obtida automaticamente pelo SPM, dada pela média das contagens de todos os *voxels*

incluídos no volume das PET de cada sujeito, após as transformações espaciais descritas acima, obtendo assim um valor quantitativo absoluto em nossos resultados.



**Figura 7** - Molde anatômico customizado (*template*) da própria amostra deste estudo, utilizando a caixa de ferramentas do SPM *Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra* (DARTEL)

Comparações baseadas em voxel de captação de PET foram então realizadas usando inicialmente um teste ANOVA entre os três grupos, seguido por uma análise *post-hoc* usando teste t de Student de amostras independentes entre dois grupos. Mapas paramétricos estatísticos foram gerados no SPM8 adotando-se o ponto de corte de p ( $p_{unc}$ ) = 0,001, não corrigido para comparações múltiplas, como o valor de rejeição da hipótese de nulidade. Assim, considerados com valores de  $p < 0,001$  como estatisticamente significantes ao nível de voxel, com no mínimo 10 voxels agrupados

em cada área de significância (denominada de “*cluster*”). Os resultados estatísticos foram considerados válidos quando sobreviveram à correção para múltiplas comparações com os métodos estatísticos *family wise error* ( $p_{FWE}$ ) e *false discovery rate* ( $p_{FDR}$ ), com o nível de  $p = 0,05$ . Todas as análises foram feitas após controle estatístico para escolaridade de cada paciente. Os voxels estatisticamente significativos foram identificados no sistema de coordenadas do *Montreal Neurological Institute* (MNI). Os valores de contagens radioativas de áreas específicas foram extraídos tanto com PMOD™ quanto com a caixa de ferramentas MarsBar para SPM (<https://marsbar-toolbox.github.io/index.html>).

### **3.8. Análise visual da Ressonância Magnética e análise morfométrica baseada em voxel**

As imagens de RM foram analisadas visualmente por um neurorradiologista credenciado para detecção de lesões cerebrais estruturais, artefatos que pudessem prejudicar o processamento de imagens e avaliação de hiperintensidades de substância branca, de acordo com a escala de Fazekas (143).

O volume da substância cinzenta foi medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8, seguindo os mesmos procedimentos descritos acima para as imagens de PET.

### **3.9. Genotipagem da Apolipoproteína E (APOE)**

O DNA genômico foi extraído de sangue total em EDTA usando o kit de purificação de DNA genômico Wizare (Promega, Madison, WI, EUA). A concentração

de DNA foi medida usando um espectrofotômetro Nanodrop 2000™ (ThermoFisher Scientific, Massachusetts, EUA). O DNA foi armazenado a -20 ° C até o uso.

Existem dois polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) comuns do gene APOE: 388 T> C (rs429358) e 526C> T (rs7412). Três haplótipos ( $\epsilon$ 2 (388 T-526 T),  $\epsilon$ 3 (388 T-526C),  $\epsilon$ 4 (388C-526C)) e seis genótipos ( $\epsilon$ 2 /  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 2 /  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 2 /  $\epsilon$ 4,  $\epsilon$ 3 /  $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 3 /  $\epsilon$ 4,  $\epsilon$ 4 /  $\epsilon$ 4) podem ser formados por esses SNPs (144).

Um ensaio de discriminação alélica de polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) foi usado para determinar os genótipos de APOE. As sondas TaqMan para os dois SNPs que definem APOE, rs429358 (C\_3084793\_20) e rs7412 (C\_904973\_10) (Thermo Fisher) foram usadas para identificar os alelos APOE  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 e  $\epsilon$ 4.

A sequência alvo foi amplificada em um volume de reação de 10  $\mu$ l que continha 5  $\mu$ l de TaqMan® Universal PCR Master Mix, 0,25  $\mu$ l de SNP Genotyping Assay (primers e sondas), 1  $\mu$ l de DNA genômico e 3,75  $\mu$ l de água livre de DNase. As condições dos ciclos de PCR foram de 2 minutos a 50 ° C e 10 minutos a 95 ° C, seguidos por 40 ciclos de 15 segundos a 95 ° C e 60 segundos a 60 ° C. Após a amplificação por PCR, uma leitura de placa de ponto final foi realizada usando um Applied Biosystems QuantStudio 3 Real-Time PCR System. O software Sequence Detection System (SDS) usa as medições de fluorescência feitas durante a leitura da placa para traçar os valores de fluorescência (Rn) com base nos sinais de cada poço. Os sinais de fluorescência plotados indicam quais alelos estão em cada amostra.

### 3.10. Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas e comparadas com o qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher na

análise univariada. Estatísticas descritivas das variáveis numéricas contínuas foram descritas com valores de média, desvio padrão (DP), mediana e intervalo interquartil (IIQ) foram geradas para variáveis numéricas. As variáveis foram testadas quanto à normalidade com gráficos de histograma e os testes de Kolmogorov-Smirnov.

Para variáveis numéricas contínuas com distribuição normal, ANOVA seguida do teste post-hoc de Tukey foi realizada. Além disso, para as variáveis com distribuição não normal, foi realizada a análise de variância unilateral de Kruskal-Wallis seguida do teste post-hoc de Dunn-Bonferroni. Os coeficientes de correlação de Pearson e Spearman foi usado para medir a correlação entre variáveis contínuas quando a distribuição era normal e não normal, respectivamente.

Com o objetivo de avaliar quais testes seriam capazes de diferenciar sujeitos PET-PIB positivo e negativo em cada grupo, foram realizadas curvas ROC para cada teste neuropsicológico. Naqueles testes cujas AUC foram estatisticamente significativas, procedeu-se a uma análise das coordenadas da curva ROC para se determinar a nota de corte que melhor fosse capaz prever o *status* amiloide no PET-PIB. Por fim, foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o VPP e o VPN para essa nota de corte.

As análises estatísticas foram realizadas por meio do software *Statistical Package for Social Science*, versão 25.0 (SPSS, IBM Statistics, Chicago, IL, EUA). Todos os testes foram realizados considerando hipóteses bilaterais e assumindo um nível de significância  $\alpha=5\%$ , ou seja,  $p < 0,05$ .



### **3.11. Aprovações de protocolo padrão, registros e consentimentos do paciente**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 62047616.0.0000.0068 (Anexo C). O consentimento informado foi obtido de cada participante (Anexo D). O estudo de seres humanos foi desenhado e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque.

### **3.12. Financiamento**

Este estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) no Brasil, sob o número de referência 2016 / 25000-1 (Anexo E).



---

***RESULTADOS***

## 4 Resultados

### 4.1 Características demográficas, clínicas e neuropsicológicas da amostra

Os dados demográficos, clínicos e os resultados dos testes neuropsicológicos estão apresentados na tabela 1. Como já esperado pela própria definição do grupo, os SA apresentaram maior mediana de idade. Os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto à escolaridade e ao sexo. O diagnóstico prévio de hipotireoidismo foi a única comorbidade clínica no qual grupo CN apresentou menor frequência em comparação aos demais. Todos os participantes com diagnóstico de hipotireoidismo estavam em tratamento regular e sem sinais de descompensação. A genotipagem da APOE foi realizada em apenas 35 participantes de toda amostra (11 participantes no grupo CN, 16 no DCS e 8 no SA) e apenas um era portador do alelo  $\epsilon 4$ . Esse sujeito pertencia ao grupo DCS e o seu genótipo da APOE era  $\epsilon 3\epsilon 4$ . A maioria dos participantes em cada grupo eram homozigotos para o alelo  $\epsilon 3$ : nove no grupo CN (81,8%), onze no DCS (68,8%) e sete no SA (87,5%).

Os grupos DCS e CN apresentaram o mesmo perfil neuropsicológico, sem apresentar diferenças em nenhum teste cognitivo (tabela 1). As únicas diferenças entre os dois grupos foram no IAG e na EDG, indicando que os participantes do grupo DCS apresentam mais sintomas ansiosos e depressivos. No grupo DCS, 32 (71,1%) dos sujeitos declaram estar preocupados com o seu declínio de memória.

Como previsto, o grupo SA apresentou melhor desempenho na evocação tardia do RAVLT em comparação aos grupos DCS e CN. Além do RAVLT, o grupo SA teve

um maior escore na Memória Lógica II e no MoCA, além de uma tendência a uma maior pontuação na fluência verbal fonêmica em relação ao grupo DCS. Já na comparação com o grupo CN, o grupo SA também obteve melhor desempenho no MoCA e uma tendência de maior escore na Memória Lógica II e na fluência verbal fonêmica.

Curiosamente, seis (54,5%) participantes do grupo SA relataram que sua memória vem piorando nos últimos anos, apesar de apresentarem um desempenho excepcional em testes de memória episódica. E dois SA expressaram preocupação com esse declínio cognitivo. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os SA com e aqueles sem queixa subjetiva de memória quanto ao desempenho na avaliação neuropsicológica e quanto às escalas de ansiedade e de depressão.

**Tabela 1** - Dados demográficos, clínicos e cognitivos dos grupos Controle Normal (CN), Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) e SuperAgers (SA)

	CN N = 27	DCS N = 45	SA N= 11	Valor de p*		
				CN vs. DCS	CN vs. SA	DCS vs. SA
<b>Idade</b>	77,0 (13,0)	73,0 (13,0)	81,0 (5,0)	0,364	0,094	<b>0,002</b>
<b>Escolaridade</b>	16,0 (6,0)	16,0 (5,0)	16,0 (7,0)	NS	NS	NS
<b>Sexo feminino</b>	16 (59,3%)	32 (71,1%)	5 (45,5%)	0,236	0,236	0,236
<b>IFC - versão do paciente</b>	0,5 (1,5)	3,0 (4,2)	1,0 (2,0)	<b>&lt;0,001</b>	0,226	0,148
<b>IFC - versão do acompanhante</b>	0,75 (1,1)	1,0 (2,6)	0,25 (0,6)	NS	NS	NS
<b>Carreador ε4 da APOE ***</b>	0	1 (6,3%)	0	0,543	0,543	0,543
<b>Cardiopatia</b>	5 (18,5%)	4 (8,9%)	2 (18,2%)	0,443	0,443	0,443
<b>Dislipidemia</b>	11 (40,7%)	22 (48,9%)	2 (18,2%)	0,178	0,178	0,178
<b>Diabetes mellitus</b>	1 (3,7%)	11 (24,4%)	1 (18,2%)	0,075	0,075	0,075
<b>Hipertensão arterial sistêmica</b>	8 (29,6%)	26 (57,8%)	5 (45,5%)	0,068	0,068	0,068
<b>Hipotireoidismo em tratamento</b>	1 (3,7%)	14 (31,1%)	3 (27,3%)	<b>0,021</b>	<b>0,021</b>	<b>0,021</b>
<b>Inventário de ansiedade geriátrica</b>	1,0 (4,0)	3,0 (7,0)	2,0 (4,0)	<b>0,007</b>	1,000	0,307
<b>Escala de depressão geriátrica</b>	1,0 (1,0)	2,0 (2,0)	1,0 (2,0)	<b>0,002</b>	1,000	0,255
<b>MEEM</b>	29,0 (2,0)	29,0 (1,5)	29,0 (2,0)	NS	NS	NS
<b>MoCA</b>	25,0 (4,0)	25,0 (3,0)	27,0 (1,5)	1,000	<b>0,033</b>	<b>0,003</b>
<b>Memória tardia do TMF da BBRC</b>	8,0 (2,0)	8,0 (2,0)	9,0 (2,0)	NS	NS	NS

*continua*

**Tabela 1** - Dados demográficos, clínicos e cognitivos dos grupos Controle Normal (CN), Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) e SuperAgers (SA) (*conclusão*)

	CN	DCS	SA	Valor de p*		
	N = 27	N = 45	N= 11	CN vs. DCS	CN vs. SA	DCS vs. SA
<b>Teste do desenho do relógio</b>	10,0 (1,0)	10,0 (1,0)	9,0 (1,0)	NS	NS	NS
<b>Fluência verbal semântica **</b>	19,0 (6,0)	16,0 (9,0)	19,0 (9,0)	NS	NS	NS
<b>Evocação tardia do RAVLT **</b>	8,0 (3,0)	8,0 (3,0)	12,0 (2,0)	0,266	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Memória lógica II **</b>	21,0 (9,0)	21,0 (10,0)	27,0 (8,0)	0,864	0,061	<b>0,016</b>
<b>Cópia da figura de Rey</b>	36,0 (2,0)	36,0 (2,0)	36,0 (0,0)	NS	NS	NS
<b>Evocação tardia da figura Rey **</b>	14,5 (10,0)	13,0 (11,5)	17,0 (6,5)	NS	NS	NS
<b>Dígitos na ordem direta</b>	8,0 (4,0)	8,0 (4,0)	9,0 (2,0)	NS	NS	NS
<b>Dígitos na ordem inversa</b>	6,0 (1,0)	5,0 (2,0)	6,0 (2,0)	NS	NS	NS
<b>Teste de trilhas A **</b>	47,0 (11,0)	45,0 (15,5)	41,0 (21,0)	NS	NS	NS
<b>Teste de trilhas B</b>	100,0 (52,0)	95,0 (50,0)	96,0 (69,0)	NS	NS	NS
<b>Fluência verbal fonêmica (FAS)</b>	38,0 (17,0)	36,0 (19,0)	48,0 (19,0)	1,000	0,059	0,060
<b>Teste de Nomeação de Boston</b>	56,0 (5,0)	56,0 (5,5)	58,0 (7,0)	NS	NS	NS
<b>Quociente de Inteligência</b>	109,0 (15,5)	109,0 (16,5)	117,0 (13,0)	NS	NS	NS

\* Variáveis categóricas expressas em valores absolutos e em porcentagem e variáveis contínuas expressas em mediana e intervalo interquartil. Para as variáveis com distribuição normal, foi realizada ANOVA seguida do teste post-hoc de Tukey. E para as variáveis com distribuição não normal, foi realizada a análise de variância unilateral de Kruskal-Wallis seguida do teste post-hoc de Dunn-Bonferroni. \*\* Variáveis com distribuição normal. \*\*\* Genotipagem da APOE foi realizada apenas em 11 participantes no grupo CN, 16 no DCS e 8 no SA. **Abreviaturas:** DCS: declínio cognitivo subjetivo. SA: *SuperAger*. IFC: instrumento de função cognitiva. APOE: apolipoproteína E. NT: não-testado. NS: não-significativo. MEEM: Miniexame do Estado Mental; MoCA: Avaliação Cognitiva de Montreal; TMF: teste de memória de figuras; BBRC: Bateria Breve de Rastreo Cognitivo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey)

## 4.2 Resultados da tradução, adaptação transcultural e validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC)

Os anexos F e G mostram a versão final do IFC. Em algumas perguntas, uma combinação das duas traduções foi usada para a versão sintética (itens 1, 4, 7, 8, 9, 10, 11 e 13), enquanto em outras, uma das traduções foi escolhida (itens 2, 3, 5, 6, 12 e 14). Termos equivalentes substituíram as palavras originais em algumas questões (por exemplo, o termo "declínio" que foi substituído por "piorou" e "diminuiu" nas questões 1 e 10, respectivamente). Por outro lado, palavras foram excluídas sem prejuízo da compreensão das questões, como nos itens 2 ("*tend*") e 12 ("*substantially*"). Tais adaptações foram direcionadas principalmente a indivíduos com baixa escolaridade. O termo "*tax form*" foi adaptado como "imposto de renda" por ser mais próximo do contexto cultural brasileiro. Por outro lado, alguns itens foram traduzidos literalmente, sem substituição, eliminação ou acréscimo de palavras ou termos (como as questões 11 e 14). Nos demais itens, foram inseridos exemplos para tornar a questão mais clara (como na questão 9). Além das perguntas, também adaptamos as instruções do questionário para torná-lo mais claro para os indivíduos com menor escolaridade, uma vez que o instrumento é autoaplicável. Os anexos H e I mostram todas as etapas de tradução e adaptação até chegar à versão final.

A versão preliminar foi então aplicada a 37 indivíduos selecionados a partir de acompanhantes de pacientes do ambulatório do GNCC, conforme critérios já descritos previamente nos métodos. A idade média foi de 63,4 ( $\pm$  11,3) e a mediana de 64,5 (IIQ = 23) anos. A mediana da escolaridade foi de 11,0 anos (IIQ = 10). Apenas oito (21,6%) participantes tiveram dificuldade em entender alguma das questões ou fizeram sugestões.

Cinco questões foram alteradas entre as versões preliminar e a final (itens 1, 4, 9, 10 e 12). Nas questões 9 e 12, foram adicionados exemplos para tornar as questões

mais claras. Além disso, palavras foram adicionadas e substituídas nas questões 4 e 10, respectivamente. Três sujeitos ficaram com dúvidas na opção "talvez" e por isso escrevemos entre parênteses "pode ser". Dois outros sujeitos tiveram dificuldade em entender a opção "não se aplica", então colocamos entre parênteses "Eu não dirijo um carro" (questão 7), "Eu não lido com dinheiro" (questão 8) e "Eu não faço trabalho remunerado" (questão 10).

A versão final foi submetida aos 83 sujeitos dos três grupos da amostra final, mas apenas as pontuações dos grupos CN e DCS foram consideradas para fins de validação do instrumento. Em apenas 30 indivíduos (10 do grupo CN, 14 no grupo DCS e 6 no grupo SA), a versão do acompanhante foi obtida. A aceitabilidade do instrumento foi alta, pois não foram necessários outros ajustes para a versão final durante a etapa de validação. Como esperado, o grupo DCS apresentou o maior escore de versão do paciente do IFC. No entanto, a versão do acompanhante não se mostrou diferente entre os grupos (Tabela 1).

Aproximadamente metade dos idosos do grupo com DCS respondeu "sim ou talvez" quando questionados sobre piora da memória no último ano (Tabela 2). As questões 4 (uso de anotações) e 6 (lembrar de nomes e palavras) foram as mais respondidas como "sim ou talvez" em ambos os grupos (Tabela 2).

A confiabilidade, medida pelo alfa de Cronbach, para a versão do paciente foi de 0,80 (IC 95% = 0,73 - 0,86) e para a versão do acompanhante foi de 0,70 (IC 95% = 0,48 - 0,85). O alfa de Cronbach variou pouco se cada item fosse excluído em ambas as versões (Tabela 2). As correlações item-total corrigidas variaram de 0,21 a 0,57 na versão do paciente e de 0,07 a 0,66 na versão do acompanhante (Tabela 2).

No grupo DCS, a pontuação total da versão do paciente não se correlacionou com a idade, educação e sexo, mas apresentou correlação com o IAG ( $\rho = 0,345$ ,  $p =$

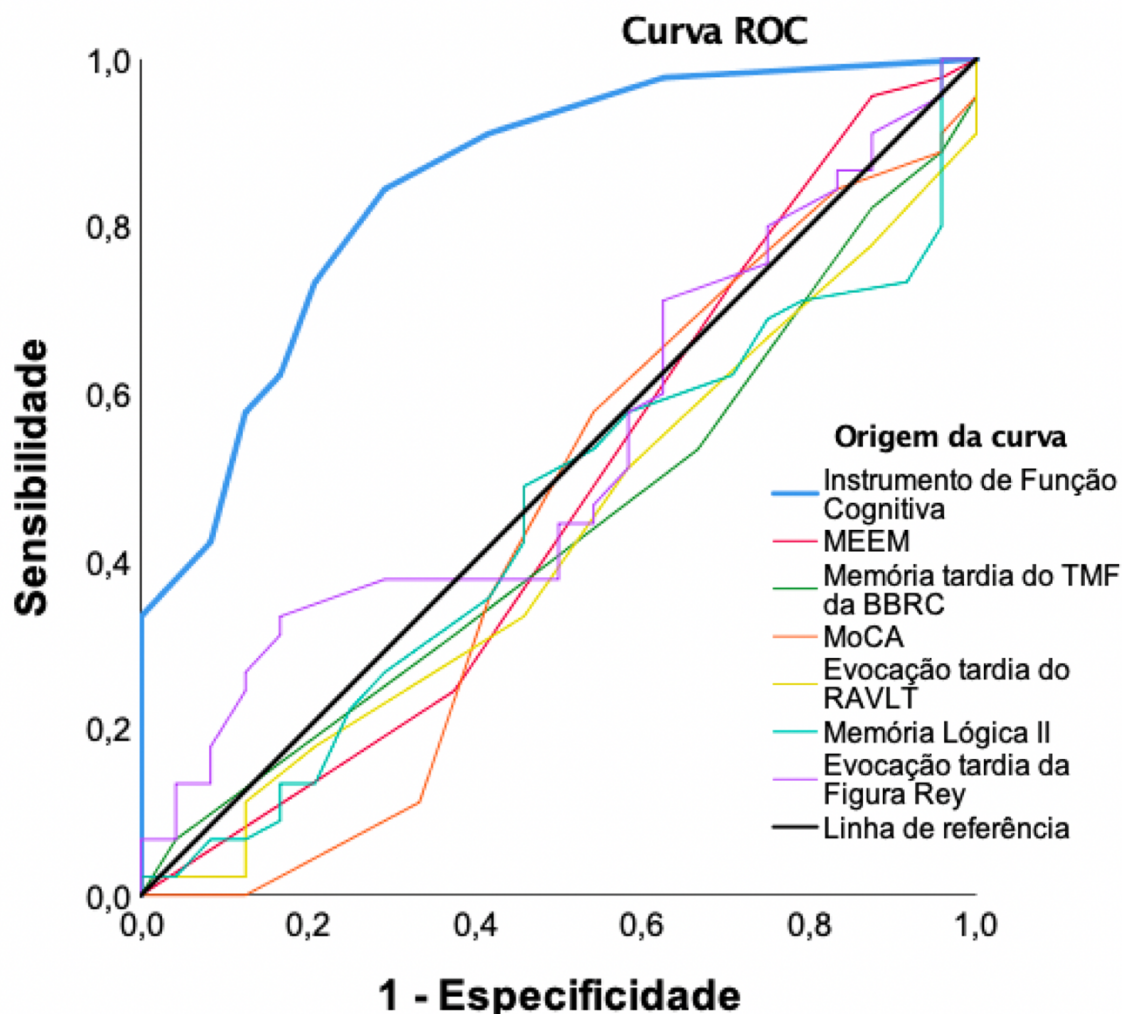


0,020) e com a EDG ( $\rho = 0,383$ ,  $p = 0,009$ ). Nenhum teste cognitivo se correlacionou com o IFC. No grupo CN, a escolaridade ( $\rho = - 0,403$ ,  $p = 0,037$ ) e a fluência verbal fonêmica ( $\rho = - 0,385$ ,  $p = 0,047$ ) se correlacionaram com o IFC. A versão do acompanhante do IFC não se correlacionou com a versão do paciente do IFC em nenhum dos grupos.

Nas análises da curva ROC, a AUC da versão do paciente do IFC foi de 0,865 (IC de 95% = 0,779 - 0,951,  $p < 0,001$ ) (Figura 8). A nota de corte de IFC  $> 2,0$  foi o que melhor distinguiu o grupo com DCS do grupo CN, com sensibilidade de 73,3% e especificidade de 81,5%. Os VPP e VPN foram de 86,8% e 65,7%, respectivamente. Em contraste, a versão do acompanhante do IFC não apresentou uma boa acurácia para distinguir DCS de controles (AUC = 0,618, IC 95% = 0,392 - 0,844,  $p = 0,334$ ).

**Tabela 2** - Porcentagens de respostas “sim” e “talvez” para cada item do Instrumento de Função Cognitiva (IFC), correlação item-total corrigido e a consistência interna (alfa de Cronbach) se o item for excluído em uma amostra de idosos cognitivamente normais (grupo Controle Normal - CN) e com Declínio Subjetivo Cognitivo (DCS)

Item	Versão do paciente				Versão do acompanhante			
	“Sim” e “Talvez” no grupo DCS (%)	“Sim” e “Talvez” no grupo CN (%)	Correlação item-total corrigido	Alfa de Cronbach se o item for excluído	“Sim” e “Talvez” no grupo DCS (%)	“Sim” e “Talvez” no grupo CN (%)	Correlação item-total corrigido	Alfa de Cronbach se o item for excluído
Declínio subjetivo de memória no último ano	48.9	0	0.50	0.79	28.6	0	0.59	0.63
Repetitivo nas perguntas	28.9	11.1	0.21	0.81	7.1	30.0	0.23	0.70
Perdendo coisas	44.5	11.1	0.49	0.79	28.6	10.0	0.66	0.62
Uso de anotações	68.9	18.5	0.59	0.78	42.8	20.0	0.26	0.66
Ajuda para lembrar de compromissos	24.4	3.7	0.53	0.78	0	10.0	0.11	0.70
Lembrar nomes e palavras	84.4	25.9	0.67	0.77	50.0	20.0	0.45	0.66
Direção	17.8	7.4	0.41	0.79	7.1	20.0	0.07	0.70
Manejo do dinheiro	11.1	3.7	0.52	0.79	14.3	0	0.61	0.66
Atividades sociais	17.8	3.7	0.21	0.81	21.4	10.0	0.28	0.70
Desempenho no trabalho	15.5	7.4	0.27	0.80	7.1	0	0.40	0.69
Acompanhar notícias ou história de livros ou filmes	22.2	11.1	0.37	0.80	0	0	0	0.70
Hobbies	8.8	3.7	0.31	0.80	7.0	0	0.38	0.68
Desorientação espacial	42.2	7.4	0.47	0.79	14.3	10.0	0.16	0.70
Usar eletrodomésticos ou eletrônicos	15.5	7.4	0.37	0.80	7.1	10.0	0.27	0.69



**Figura 8** - Curva Característica de Operação do Receptor (*Receiver Operating Characteristic Curve* - ROC) foi usada para calcular a área sob a curva (*area under the curve* - AUC) com um intervalo de confiança (IC) de 95% em uma amostra de idosos com declínio cognitivo subjetivo (grupo DCS) e sem declínio (grupo controle - CN). Curva ROC do Instrumento de Função Cognitiva (IFC) (AUC = 0,865 com IC95% = 0,779 - 0,951,  $p < 0,001$ ). Testes cognitivos: Miniexame do estado mental (MEEM; AUC = 0,529 com IC95% = 0,377 - 0,680,  $p = 0,680$ ), Avaliação cognitiva de Montreal (MoCA; AUC = 0,556 com IC95% = 0,402 - 0,709,  $p = 0,450$ ), Memória tardia da Bateria de Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC; AUC = 0,562 com IC95% = 0,422 - 0,701,  $p = 0,402$ ), Evocação tardia do Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva Rey (RAVLT; AUC = 0,575 com IC 95% = 0,435 - 0,714,  $p = 0,310$ ) e Memória Lógica II (AUC = 0,552 com IC95% = 0,411 - 0,693,  $p = 0,480$ )

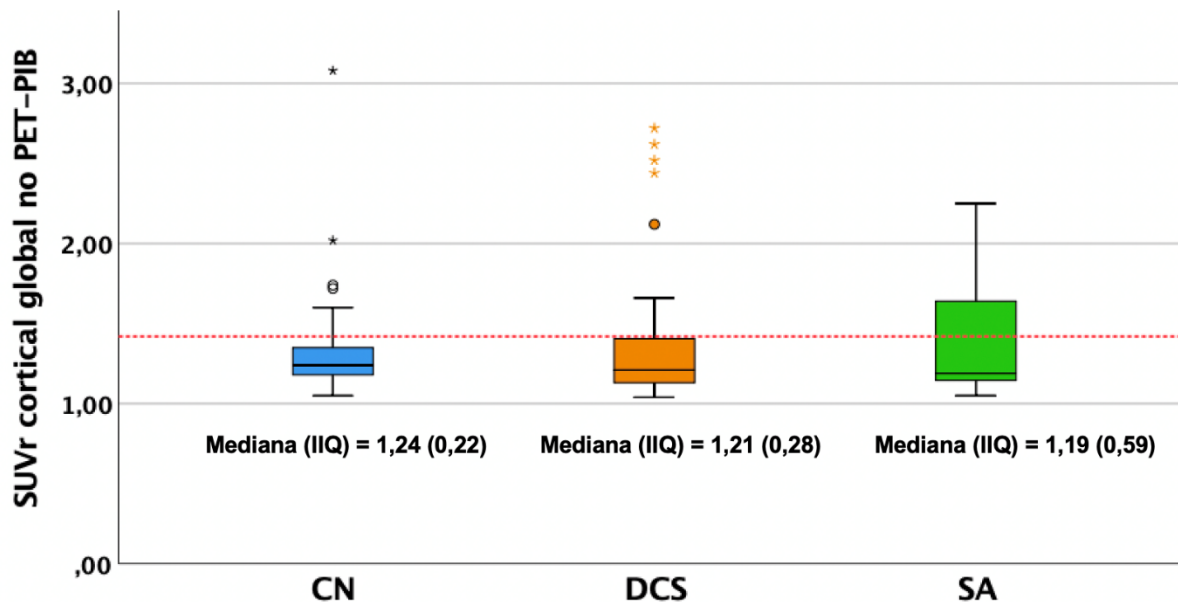
### 4.3 Status amiloide

A Tabela 3 apresenta a frequência de sujeitos “amiloide positivo” por grupo na análise visual do PET-PIB. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Tanto os valores globais do SUVr cortical (Figura 9) como análise comparativa de grupos usando o SPM8 também não demonstraram diferenças entre os três grupos quanto ao depósito cerebral de amiloide.

**Tabela 3** - Comparação do *status* amiloide por meio da análise visual do PET-PIB entre os grupos controle normal (CN), declínio cognitivo subjetivo (DCS) e *SuperAgers* (SA)

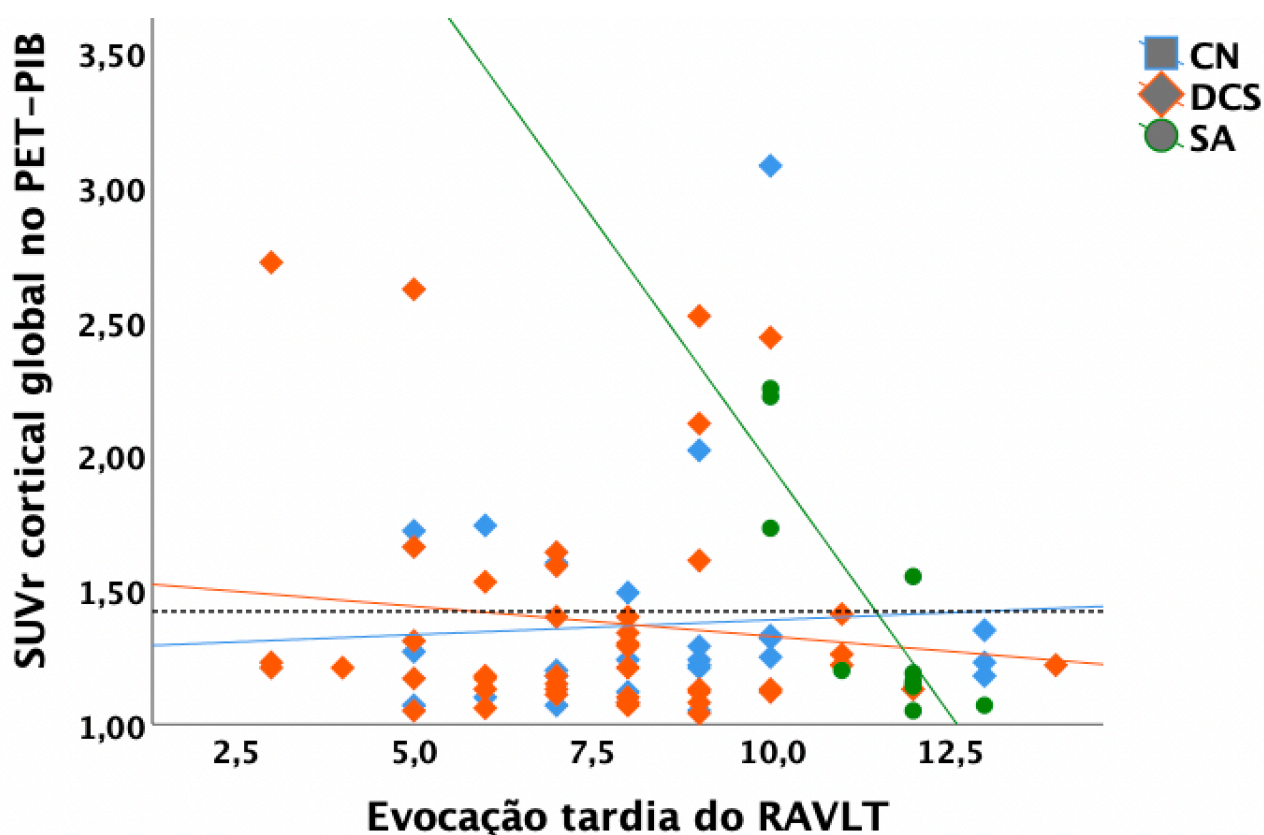
	CN (n = 26)	DCS (n = 44)	SA (n = 11)	Valor de p*
<b>Amiloide positivo</b>	6 (23,1%)	12 (27,3%)	4 (36,4%)	0,708
<b>Amiloide negativo</b>	20 (76,9%)	32 (72,7%)	7 (63,6%)	----

\*Teste Qui quadrado de Pearson. Abreviatura: PIB = Composto B de *Pittsburgh*



**Figura 9** - Comparação entre os grupos CN, DCS e SA quanto às medianas dos valores globais do SUVr cortical extraídos no PET-PIB ( $p = 0,868$ ). A linha tracejada em vermelho indica o ponto de corte (SUVr = 1,42) para PET-PIB ser considerado “amiloide positivo”. As áreas corticais foram normalizadas para a substância cinzenta cerebelar. Abreviaturas: SUVr = *standard uptake values ratio* (relação padrão de valores de captação); PIB = Composto B de *Pittsburgh*, CN = controles normais; DCS = declínio cognitivo subjetivo; SA = *SuperAgers*; IIQ = intervalo interquartil

No grupo SA, o teste de correlação de Spearman mostrou que há uma correlação negativa e forte entre o valor global do SUVr cortical no PET-PIB e a evocação tardia do RAVLT (Tabela 4 e Figura 10). Esse resultado indica que os SA classificados como “amiloide positivo” apresentaram pior desempenho no RAVLT. Por outro lado, não foi encontrada correlação entre o *status* amiloide e a presença de queixa subjetiva de memória entre os participantes do grupo SA ( $p = 0,348$ ).



**Figura 10** - Gráfico de dispersão mostrando a correlação entre os valores globais do SUVr cortical extraídos no PET-PIB e a evocação tardia do RAVLT. A linha tracejada indica o ponto de corte (SUVr = 1,42) para PET-PIB ser considerado “amiloide positivo”. Abreviaturas: SUVr = *standard uptake values ratio* (relação padrão de valores de captação); CN = controles normais; DCS = declínio cognitivo subjetivo; SA = *SuperAgers*; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey)

**Tabela 4** - Teste de correlação Spearman ( $\rho$ ) entre os valores globais SUVr cortical extraídos no PET-PIB e dados demográficos e escores de testes neuropsicológicos nos grupos controle normal (CN), declínio cognitivo subjetivo (DCS) e *SuperAgers* (SA). Em vermelho estão destacadas as correlações com valor de  $p < 0,05$ .

	CN (n = 26)	DCS (n = 44)	SA (n = 11)
	<b>SUVr</b>		
<b>Idade</b>	$\rho = -0,032$ $p = 0,879$	<b><math>\rho = 0,316</math></b> <b><math>p = 0,037</math></b>	$\rho = -0,234$ $p = 0,488$
<b>Escolaridade</b>	$\rho = -0,344$ $p = 0,085$	$\rho = -0,097$ $p = 0,533$	$\rho = 0,240$ $p = 0,478$
<b>IFC - versão do paciente</b>	$\rho = 0,166$ $p = 0,418$	$\rho = 0,110$ $p = 0,476$	$\rho = 0,033$ $p = 0,924$
<b>Inventário de ansiedade geriátrica</b>	$\rho = 0,087$ $p = 0,674$	<b><math>\rho = 0,381</math></b> <b><math>p = 0,011</math></b>	$\rho = 0,051$ $p = 0,882$
<b>Escala de depressão geriátrica</b>	$\rho = -0,108$ $p = 0,599$	$\rho = 0,142$ $p = 0,359$	$\rho = 0,328$ $p = 0,325$
<b>MEEM</b>	$\rho = 0,061$ $p = 0,769$	$\rho = 0,125$ $p = 0,420$	$\rho = 0,236$ $p = 0,485$
<b>MoCA</b>	$\rho = 0,079$ $p = 0,719$	$\rho = -0,138$ $p = 0,372$	$\rho = -0,124$ $p = 0,750$
<b>Memória tardia do TMF da BBRC</b>	$\rho = -0,099$ $p = 0,630$	$\rho = -0,247$ $p = 0,106$	$\rho = -0,330$ $p = 0,321$
<b>Teste do desenho do relógio</b>	$\rho = 0,046$ $p = 0,827$	$\rho = 0,219$ $p = 0,153$	$\rho = -0,530$ $p = 0,094$
<b>Fluência verbal semântica</b>	$\rho = -0,56$ $p = 0,871$	$\rho = -0,116$ $p = 0,454$	$\rho = 0,465$ $p = 0,150$
<b>Evocação tardia do RAVLT</b>	$\rho = 0,165$ $p = 0,422$	$\rho = -0,085$ $p = 0,582$	<b><math>\rho = -0,837</math></b> <b><math>p = 0,001</math></b>
<b>Memória lógica II</b>	$\rho = 0,077$ $p = 0,710$	$\rho = -0,155$ $p = 0,315$	$\rho = -0,357$ $p = 0,281$
<b>Cópia da figura de Rey</b>	$\rho = -0,282$ $p = 0,163$	$\rho = -0,226$ $p = 0,141$	$\rho = -0,108$ $p = 0,752$
<b>Evocação tardia da figura Rey</b>	$\rho = 0,083$ $p = 0,685$	$\rho = -0,281$ $p = 0,065$	$\rho = -0,533$ $p = 0,91$
<b>Dígitos na ordem direta</b>	$\rho = 0,368$ $p = 0,064$	$\rho = 0,177$ $p = 0,252$	$\rho = -0,056$ $p = 0,871$
<b>Dígitos na ordem inversa</b>	$\rho = -0,56$ $p = 0,871$	$\rho = 0,206$ $p = 0,179$	$\rho = -0,066$ $p = 0,846$
<b>Teste de trilhas A</b>	$\rho = -0,010$ $p = 0,963$	$\rho = 0,242$ $p = 0,131$	$\rho = -0,078$ $p = 0,821$
<b>Teste de trilhas B</b>	$\rho = -0,253$ $p = 0,212$	<b><math>\rho = -0,315</math></b> <b><math>p = 0,038</math></b>	$\rho = -0,036$ $p = 0,915$
<b>Fluência verbal fonêmica (FAS)</b>	$\rho = 0,223$ $p = 0,272$	$\rho = 0,093$ $p = 0,546$	$\rho = -0,442$ $p = 0,174$
<b>Teste de Nomeação de Boston</b>	$\rho = 0,081$ $p = 0,695$	$\rho = 0,054$ $p = 0,730$	$\rho = -0,461$ $p = 0,154$
<b>Quociente de Inteligência</b>	$\rho = 0,191$ $p = 0,359$	$\rho = -0,071$ $p = 0,645$	$\rho = -0,220$ $p = 0,871$

**Abreviaturas:** DCS: declínio cognitivo subjetivo. SA: *SuperAger*. SUVr: *standard uptake values ratio* (relação padrão de valores de captação). IFC: instrumento de função cognitiva. MEEM: Miniexame do Estado Mental; MoCA: Avaliação Cognitiva de Montreal; TMF: teste de memória de figuras; BBRC: Bateria Breve de Rastreio Cognitivo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey).

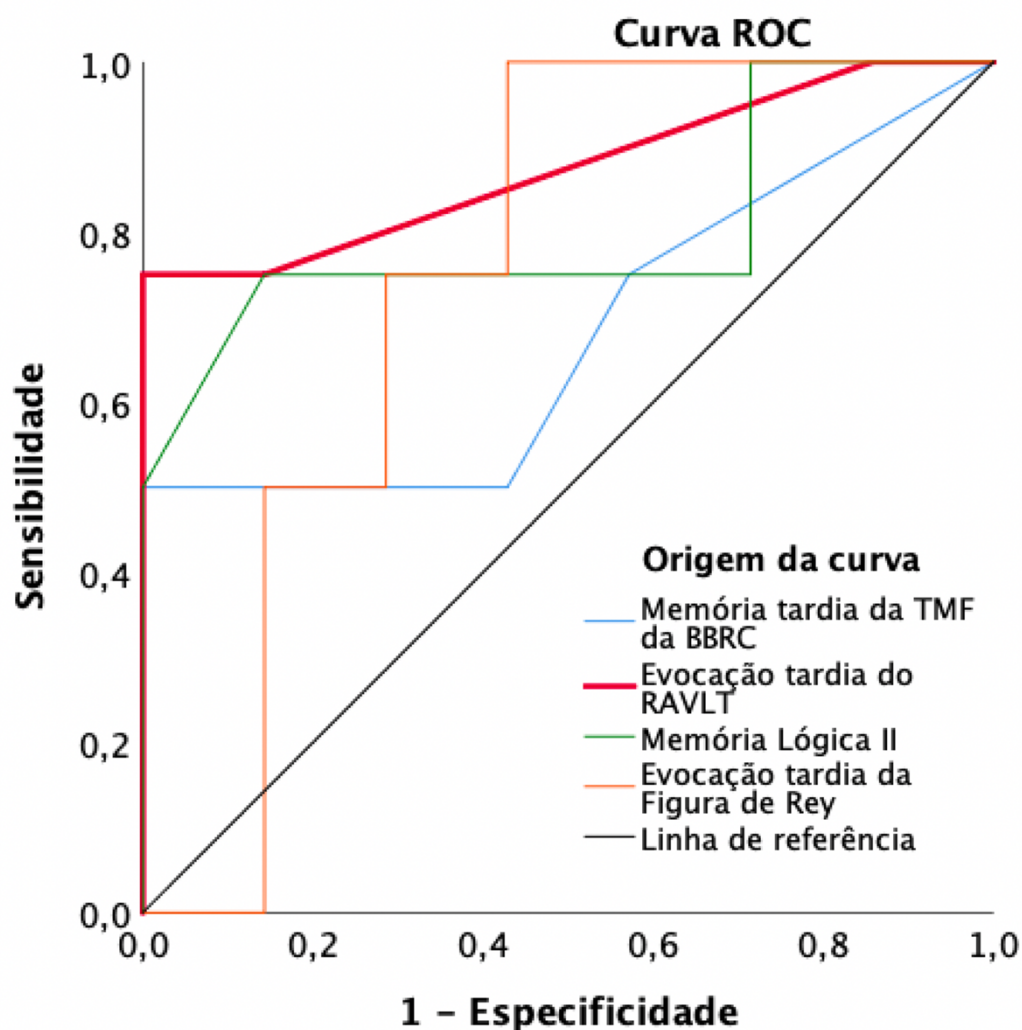
O teste de trilhas B (*trail making B* - TMB) foi o único teste neuropsicológico que mostrou uma correlação, positiva e fraca com o SUVr no grupo DCS (Tabela 8). Além do TMB, a idade e o IAG também apresentaram correlações fracas e positivas com o SUVr. No grupo CN, nenhuma variável contínua correlacionou-se com o SUVr. O IFC não apresentou uma correlação estatisticamente significativa com o SUVr em nenhum dos três grupos.

Dentro do grupo DCS, 58,3% daqueles sem preocupação com o declínio apresentaram PET PIB positivo, uma proporção significativamente maior do que os 15,6% do subgrupo de DCS com preocupação com positividade no PET amiloide ( $X^2_{(1)} = 8,026$ ;  $p = 0,008$ ).

Com o objetivo de avaliar quais testes seriam capazes de diferenciar sujeitos PET-PIB positivo e negativo em cada grupo, foram realizadas curvas ROC para cada teste neuropsicológico. A evocação tardia do RAVLT foi o único teste capaz de discriminar SA com PET amiloide positivo daqueles com o biomarcador negativo (Figura 11 e Tabela 5).

Já no grupo DCS, apenas a memória tardia do TMF da BBRC apresentou uma AUC na curva ROC estatisticamente significativa e, portanto, capaz de distinguir sujeitos com DCS “amiloide positivo” daqueles com DCS “amiloide negativo” (Figura 12 e Tabela 6). A partir da análise das coordenadas da curva ROC, um escore da memória tardia do TMF da BBRC  $\leq 7$  mostrou uma sensibilidade de 83,33% e especificidade de 68,75% para predizer o status amiloide no PET-PIB em um sujeito com DCS (Tabela 7). O VPP do TMF da BBRC foi de 50% e o VPN de 91,67%. O teste exato de Fisher mostrou que há uma associação entre a positividade do PET-PIB e o baixo desempenho na memória tardia do TMF da BBRC ( $X^2_{(1)} = 9,549$ ;  $p = 0,005$ ).





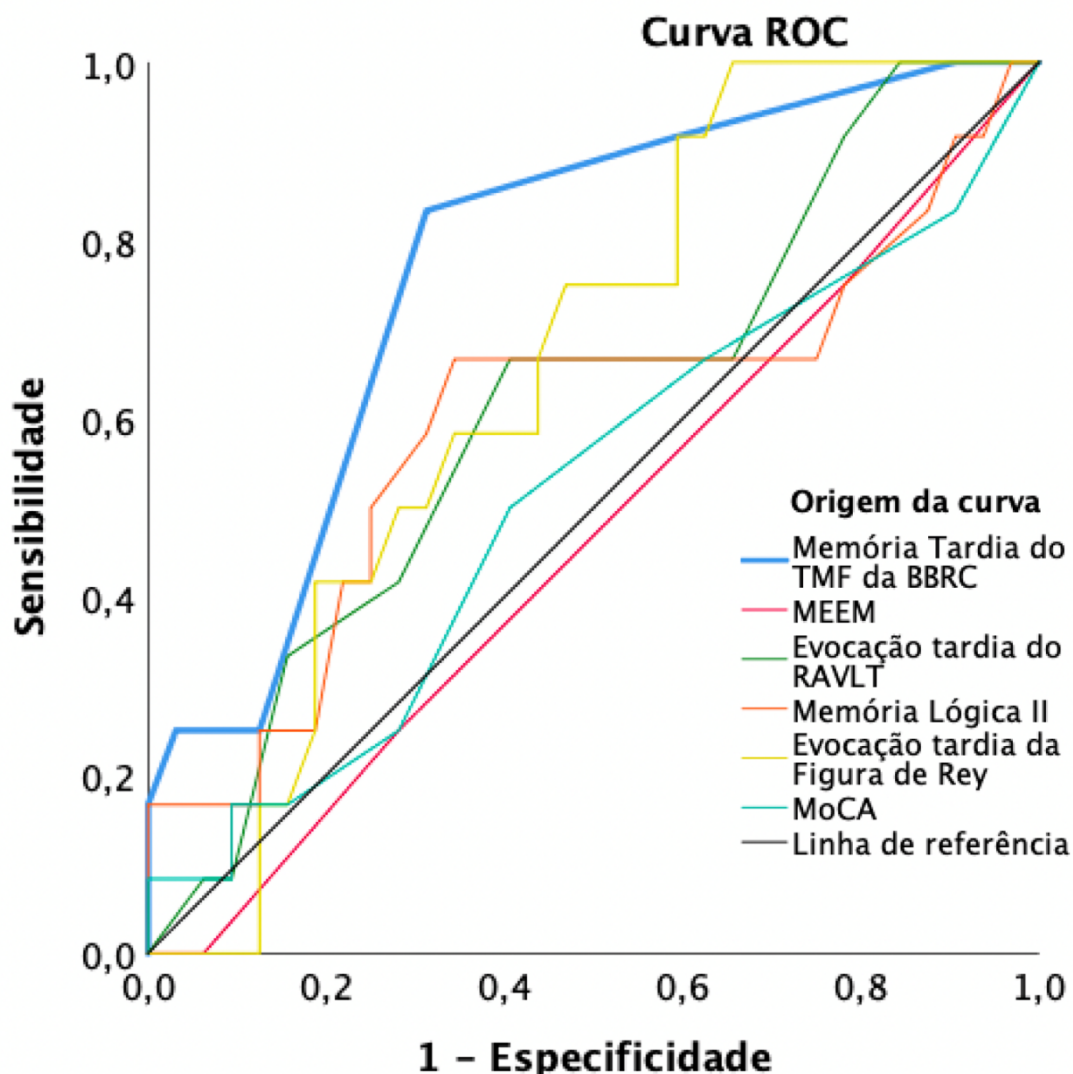
**Figura 11** - Curva Característica de Operação do Receptor (*Receiver Operating Characteristic Curve* - ROC) foi usada para calcular a área sob a curva (*area under the curve* - AUC) para avaliar a capacidade de testes de memória episódica em distinguir “*SuperAgers*” com PET amiloide “positivo” e com PET amiloide “negativo”. Memória tardia do TMF da BBRC: AUC = 0,679 (IC95% = 0,303 - 1,000;  $p = 0,345$ ). Evocação tardia do RAVLT: AUC = 0,875 (IC 95% = 0,619 - 1,000;  $p = 0,047$ ), Memória Lógica II: AUC = 0,804 (IC95% = 0,482 - 1,000;  $p = 0,108$ ) e Evocação tardia da Figura de Rey: AUC = 0,750 (IC95% = 0,452 - 1,000;  $p = 0,186$ ). **Abreviaturas:** TMF: teste de memória de figuras; BBRC: Bateria Breve de Rastreo Cognitivo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey). PIB: Composto B de *Pittsburgh*



**Tabela 5** - Valores da área sob a curva (*area under the curve* - AUC) com um intervalo de confiança (IC) de 95% obtidos a partir da análise da Curva Característica de Operação do Receptor (*Receiver Operating Characteristic Curve* - ROC) traçada para diferenciar os sujeitos PET amiloide positivo dos PET amiloide negativo no grupo “*SuperAgers*” (SA)

	AUC	Valor de p	IC 95%
<b>IFC - versão do paciente</b>	0,571	0,705	0,130 - 1,000
<b>Inventário de ansiedade geriátrica</b>	0,625	0,508	0,254 - 0,996
<b>Escala de depressão geriátrica</b>	0,607	0,571	0,241 - 0,974
<b>MEEM</b>	0,259	0,186	0,000 - 0,544
<b>MoCA</b>	0,643	0,558	0,293 - 0,993
<b>Memória tardia do TMF da BBRC</b>	0,679	0,345	0,303 - 1,000
<b>Teste do desenho do relógio</b>	0,661	0,395	0,299 - 1,000
<b>Fluência verbal semântica</b>	0,399	0,395	0,003 - 0,676
<b>Evocação tardia do RAVLT</b>	<b>0,875</b>	<b>0,047</b>	<b>0,619 - 1,000</b>
<b>Memória lógica II</b>	0,804	0,108	0,482 - 1,000
<b>Cópia da figura de Rey</b>	0,536	0,850	0,166 - 0,905
<b>Evocação tardia da figura Rey</b>	0,750	0,186	0,452 - 1,000
<b>Dígitos na ordem direta</b>	0,696	0,299	0,364 - 1,000
<b>Dígitos na ordem inversa</b>	0,571	0,705	0,168 - 0,974
<b>Teste de trilhas A</b>	0,518	0,925	0,127 - 0,908
<b>Teste de trilhas B</b>	0,750	0,186	0,442 - 1,000
<b>Fluência verbal fonêmica (FAS)</b>	0,446	0,777	0,096 - 797
<b>Teste de Nomeação de Boston</b>	0,643	0,450	0,270 - 1,000
<b>Quociente de Inteligência</b>	0,750	0,186	0,431 - 1,000

**Abreviaturas:** IFC: instrumento de função cognitiva. MEEM: Miniexame do Estado Mental; MoCA: Avaliação Cognitiva de Montreal; TMF: teste de memória de figuras; BBRC: Bateria Breve de Rastreio Cognitivo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey).



**Figura 12** - Curva Característica de Operação do Receptor (*Receiver Operating Characteristic Curve* - ROC) foi usada para calcular a área sob a curva (*area under the curve* - AUC) para avaliar a capacidade de testes cognitivos em distinguir idosos com DCS e PET amiloide “positivo” daqueles com DCS e PET amiloide “negativo”. MEEM: AUC = 0,529 (IC95% = 0,279 - 0,659;  $p = 0,752$ ). MoCA: AUC = 0,516 (IC95% = 0,315 - 0,716;  $p = 0,874$ ), Memória tardia do TMF da BBRC: AUC = 0,771 (IC95% = 0,621 - 0,921;  $p = 0,006$ ), Evocação tardia do RAVLT: AUC = 0,615 (IC 95% = 0,429 - 0,801;  $p = 0,246$ ), Memória Lógica II: AUC = 0,598 (IC95% = 0,423 - 0,764;  $p = 0,323$ ) e Evocação tardia da Figura de Rey: AUC = 0,658 (IC95% = 0,495 - 0,820;  $p = 0,111$ ). **Abreviaturas:** IFC: instrumento de função cognitiva. MEEM: Miniexame do Estado Mental; MoCA: Avaliação Cognitiva de Montreal; TMF: teste de memória de figuras; BBRC: Bateria Breve de Rastreo Cognitivo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey); PIB: Composto B de *Pittsburgh*

**Tabela 6** - Valores da área sob a curva (*area under the curve* - AUC) com um intervalo de confiança (IC) de 95% obtidos a partir da análise da Curva Característica de Operação do Receptor (*Receiver Operating Characteristic Curve* - ROC) traçada para diferenciar os sujeitos PET amiloide positivo dos PET amiloide negativo no grupo Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS)

	<b>AUC</b>	<b>Valor de p</b>	<b>IC 95%</b>
<b>IFC - versão do paciente</b>	0,508	0,937	0,276 - 0,739
<b>Inventário de ansiedade geriátrica</b>	0,680	0,069	0,490 - 0,869
<b>Escala de depressão geriátrica</b>	0,598	0,323	0,404 - 0,791
<b>MEEM</b>	0,469	0,752	0,279 - 0,659
<b>MoCA</b>	0,516	0,874	0,315 - 0,716
<b>Memória tardia do TMF da BBRC</b>	<b>0,771</b>	<b>0,006</b>	<b>0,621 - 0,921</b>
<b>Teste do desenho do relógio</b>	0,391	0,268	0,206 - 0,575
<b>Fluência verbal semântica</b>	0,594	0,343	0,423 - 0,764
<b>Evocação tardia do RAVLT</b>	0,615	0,246	0,429 - 0,801
<b>Memória lógica II</b>	0,598	0,323	0,388 - 0,808
<b>Cópia da figura de Rey</b>	0,668	0,089	0,482 - 0,854
<b>Evocação tardia da figura Rey</b>	0,658	0,111	0,495 - 0,820
<b>Dígitos na ordem direta</b>	0,276	0,023	0,125 - 0,427
<b>Dígitos na ordem inversa</b>	0,436	0,519	0,226 - 0,646
<b>Teste de trilhas A</b>	0,664	0,097	0,474 - 0,854
<b>Teste de trilhas B</b>	0,673	0,080	0,501 - 0,846
<b>Fluência verbal fonêmica (FAS)</b>	0,529	0,772	0,331 - 0,727
<b>Teste de Nomeação de Boston</b>	0,548	0,626	0,347 - 0,749
<b>Quociente de Inteligência</b>	0,565	0,510	0,372 - 0,758

**Abreviaturas:** IFC: instrumento de função cognitiva. MEEM: Miniexame do Estado Mental; MoCA: Avaliação Cognitiva de Montreal; TMF: teste de memória de figuras; BBRC: Bateria Breve de Rastreo Cognitivo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey).

**Tabela 7** - Relação entre o status amiloide medido pelo PET-PIB e a memória tardia do Teste de Memória de Figuras da Bateria Breve de Rastreio Cognitivo. ( $X^2_{(1)} = 9,549$ ;  $p = 0,005$ )

	PET-PIB positivo	PET-PIB negativo	Total
Memória tardia do TMF da BBRC $\leq 7$	10	10	20
Memória tardia do TMF da BBRC $> 7$	2	22	24
<b>Total</b>	12	32	54

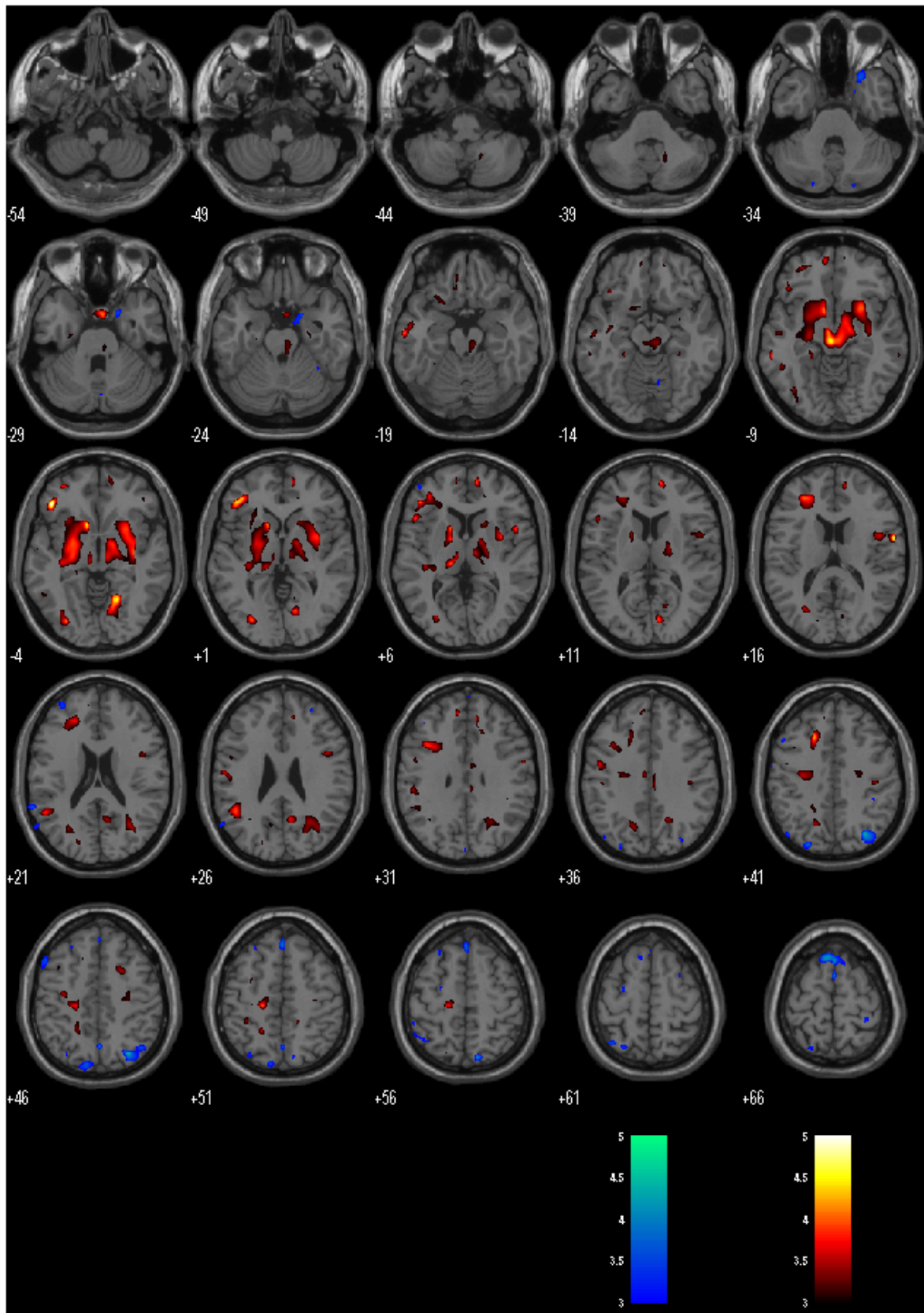
**Abreviaturas:** PIB: Composto B de *Pittsburgh*; TMF: teste de memória de figuras; BBRC: Bateria Breve de Rastreio Cognitivo.

#### 4.4 Metabolismo regional de glicose

Na análise quantitativa pelo SPM8, o grupo SA apresentou um aumento estaticamente significativo do metabolismo regional de glicose em comparação ao grupo DCS no mesencéfalo e no núcleo caudado esquerdo (Tabela 12 e Figura 13). Também foi encontrada uma tendência de aumento do metabolismo regional de glicose no giro do cíngulo anterior direito (área de Brodmann 32) e na *pars orbitalis* do giro frontal inferior esquerdo (área de Brodmann 47) dos SA em relação ao grupo DCS. Os *clusters* localizados no caudado esquerdo e no giro do cíngulo anterior direito mostraram correlação positiva entre o número de contagens radioativas e a evocação tardia do RAVLT (Figura 14). Três dos quatro SA com PET amiloide positivo apresentaram menor metabolismo regional de glicose no giro do cíngulo anterior direito e no caudado esquerdo.

Além disso, várias regiões apresentaram um valor de  $p$  não corrigido para múltiplas comparações  $< 0,05$ : área pré-motora, giro lingual direito, giro occipital médio esquerdo e giro angular esquerdo. Por outro lado, o grupo SA apresentou redução do metabolismo regional de glicose em comparação ao grupo DCS nos giros angular esquerdo e na área motora suplementar esquerda (Tabela 8 e Figura 15).

Comparado ao grupo CN, os SA apresentaram aumento do metabolismo regional de glicose em apenas um cluster no córtex retroesplênico direito (área de Brodmann 30) e uma tendência de aumento no córtex pré-frontal dorsomedial direito (área de Brodmann 9). Nenhuma área com redução do metabolismo regional de glicose dos SA em comparação ao grupo CN foi observada (Tabela 9 e Figura 16). O grupo DCS, por sua vez, apresentou aumento do metabolismo regional de glicose na amígdala direita em comparação ao grupo CN e nenhuma área de redução significativa (Tabela 10 e Figura 17).



**Figura 13** - Comparação quantitativa do metabolismo regional da glicose cerebral usando o software *Statistical Parametric Mapping* (SPM8). As áreas em vermelho indicam aumento de metabolismo do grupo *SuperAgers* em comparação ao grupo declínio cognitivo subjetivo (DCS) e, em azul, áreas de redução do metabolismo

**Tabela 8** - Comparação quantitativa entre os grupos *SuperAgers* (SA) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao metabolismo regional de glicose cerebral medido pelo PET-FDG e processado no SPM8

<b>Redução da captação de FDG do grupo SA em comparação ao grupo DCS</b>											
<b>Área</b>	<b>cluster-level</b>				<b>peak-level</b>				<b>Coordenadas MNI</b>		
	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>k<sub>E</sub></b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>Z<sub>(E)</sub></b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>
Giro angular direito (BA 39)	0,235	0,784	160	0,021	0,082	0,290	4,63	<0,001	32	-70	44
					0,995	0,871	3,44	<0,001	44	-64	46
Área motora suplementar esquerda (BA6)	0,481	0,849	108	0,050	0,697	0,871	3,92	<0,001	-6	22	66
					0,722	0,871	3,90	<0,001	2	20	66
<b>Aumento da captação de FDG do grupo SA em comparação ao grupo DCS</b>											
<b>Área</b>	<b>cluster-level</b>				<b>peak-level</b>				<b>Coordenadas MNI</b>		
	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>k<sub>E</sub></b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>Z<sub>(E)</sub></b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>
Mesencéfalo	< 0,001	< 0,001	1433	< 0,001	0,170	0,450	4,43	< 0,001	0	- 22	-10
					0,655	0,616	3,96	< 0,001	-12	-4	-8
					0,688	0,616	3,93	< 0,001	28	10	-8
Caudado esquerdo	< 0,001	< 0,001	1029	< 0,001	0,281	0,450	4,29	< 0,001	-12	14	0
					0,869	0,616	3,76	< 0,001	-24	-4	-2
					0,896	0,616	3,72	< 0,001	28	10	-8
Giro frontal inferior esquerdo (BA 47)	0,077	0,134	240	< 0,001	0,068	0,450	4,68	< 0,001	-44	34	-4
					0,997	0,802	3,39	< 0,001	-40	28	-12

*continua*

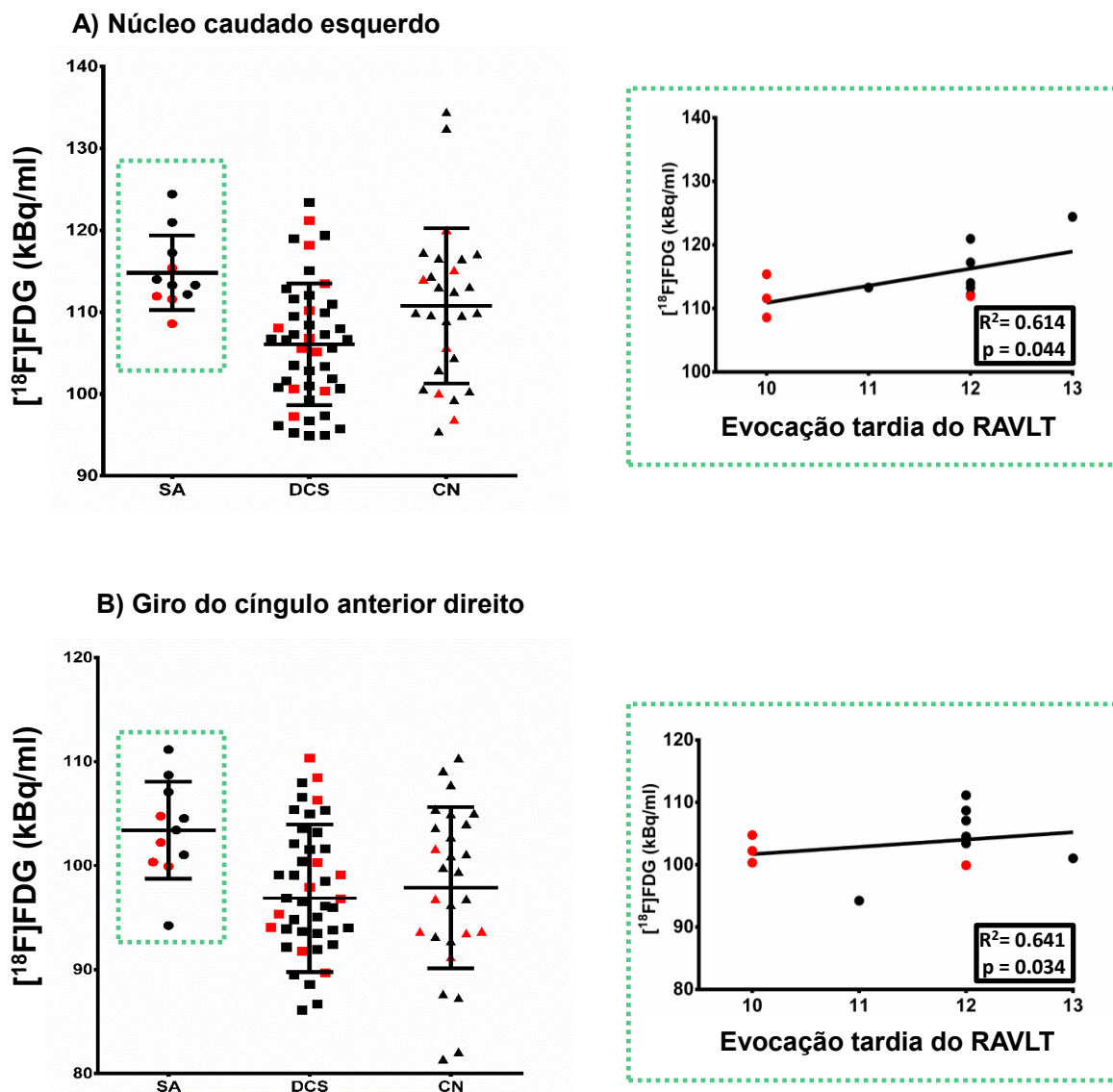
**Tabela 8** - Comparação quantitativa entre os grupos *SuperAgers* (SA) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao metabolismo regional de glicose cerebral medido pelo PET-FDG e processado no SPM8 (*conclusão*)

**Aumento da captação de FDG do grupo SA em comparação ao grupo DCS**

Área	cluster-level				peak-level				Coordenadas MNI		
Área pré-motora direita (BA 6)	0,468	0,351	110	0,049	0,999	0,802	3,32	< 0,001	-22	16	-20
					0,156	0,450	4,46	< 0,001	60	2	16
					0,998	0,802	3,39	< 0,001	48	4	14
Giro lingual direito (BA 19)	0,302	0,301	142	0,028	0,999	0,802	3,35	< 0,001	46	6	26
					0,300	0,450	4,26	< 0,001	18	-60	-4
Giro occipital médio esquerdo (BA 19)	0,462	0,351	111	0,048	0,529	0,616	4,06	< 0,001	14	0	6
					0,615	0,616	3,99	< 0,001	-30	-80	-2
Giro angular esquerdo (BA 39)	0,427	0,351	117	0,043	0,991	0,788	3,48	< 0,001	-36	-70	-6
					0,896	0,616	3,72	< 0,001	-44	-50	26
Giro do cíngulo anterior direito (BA 32)	0,154	0,811	2	0,811	0,067	0,481	3,47	< 0,001	10	42	28

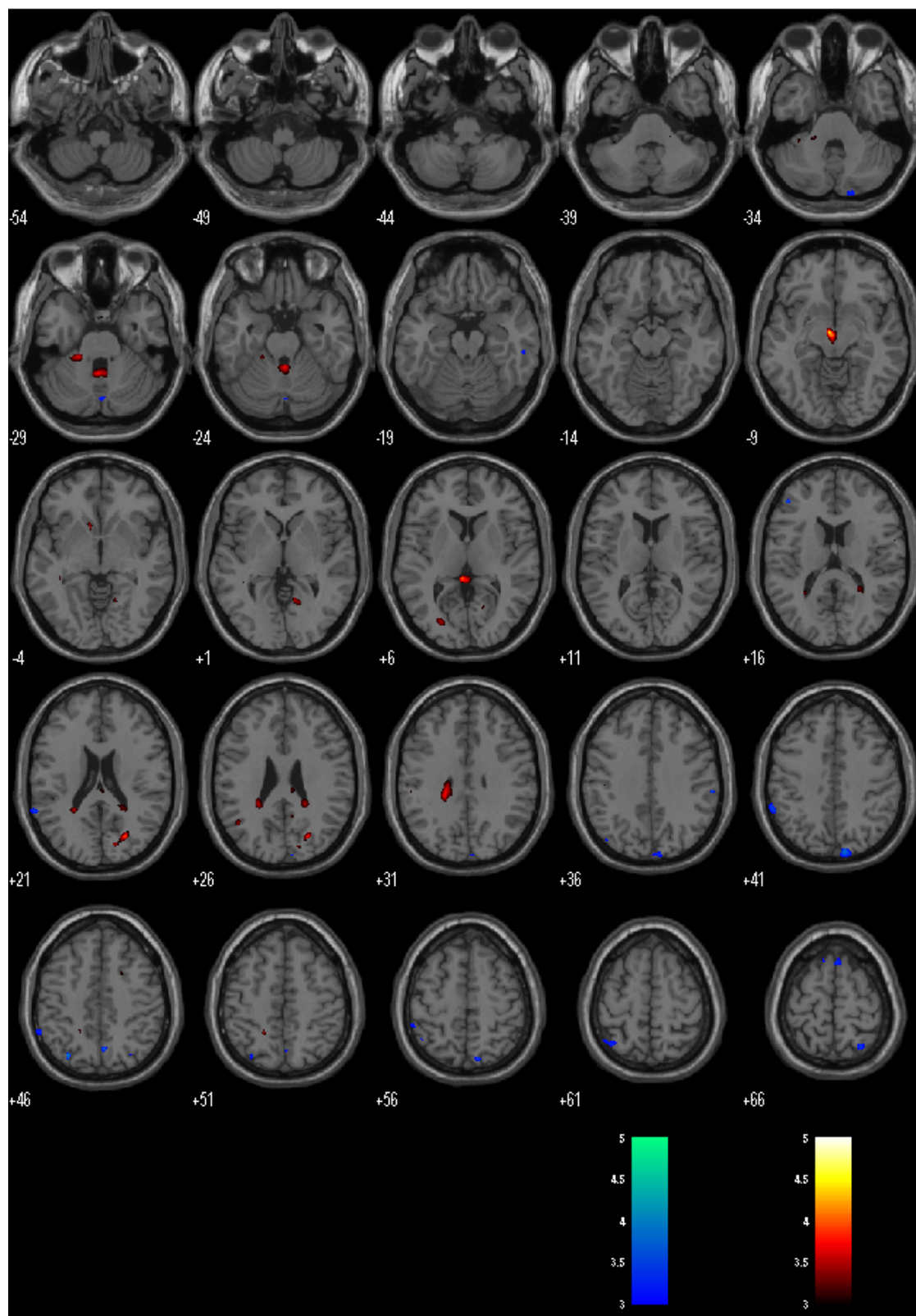
**Abreviaturas** - SA: *SuperAgers*, DCS: declínio cognitivo, PET: *Positron Emission Tomography*; FDG: [18F] Fluorodeoxiglicose, BA: *Brodman's area* (área de Brodmann), SPM: Statistical Parametric Mapping software - versão 8, MNI: *Montreal Neurological Institute*; FWE: *family wise error* (erro familiar); FDR: *false discovery rate* (taxa de falsa descoberta);  $p_{FWE}$ : valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FWE;  $p_{FDR}$ : valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FDR;  $p_{uncorr}$ : valor de p não corrigido para comparações múltiplas;  $k_E$ : tamanho do cluster (em número de voxels),  $Z_{(E)}$ : Z-score.





**Figura 14** - À esquerda gráfico *box-plot* mostrando a dispersão da captação de FDG cada participante (média de contagem radioativa) localizado em um cluster no caudado esquerdo (A) e um cluster no giro do cíngulo direito (B) obtida na análise de grupo. Os pontos destacados em vermelho representam o indivíduo classificado como PET amiloide positivo. À direita, um gráfico de dispersão mostrando uma correlação de Pearson positiva entre a captação do FDG e a evocação tardia do RAVLT do grupo SA

**Abreviaturas** - SA: SuperAgers, DCS: declínio cognitivo subjetivo, CN: controles normais, RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey)

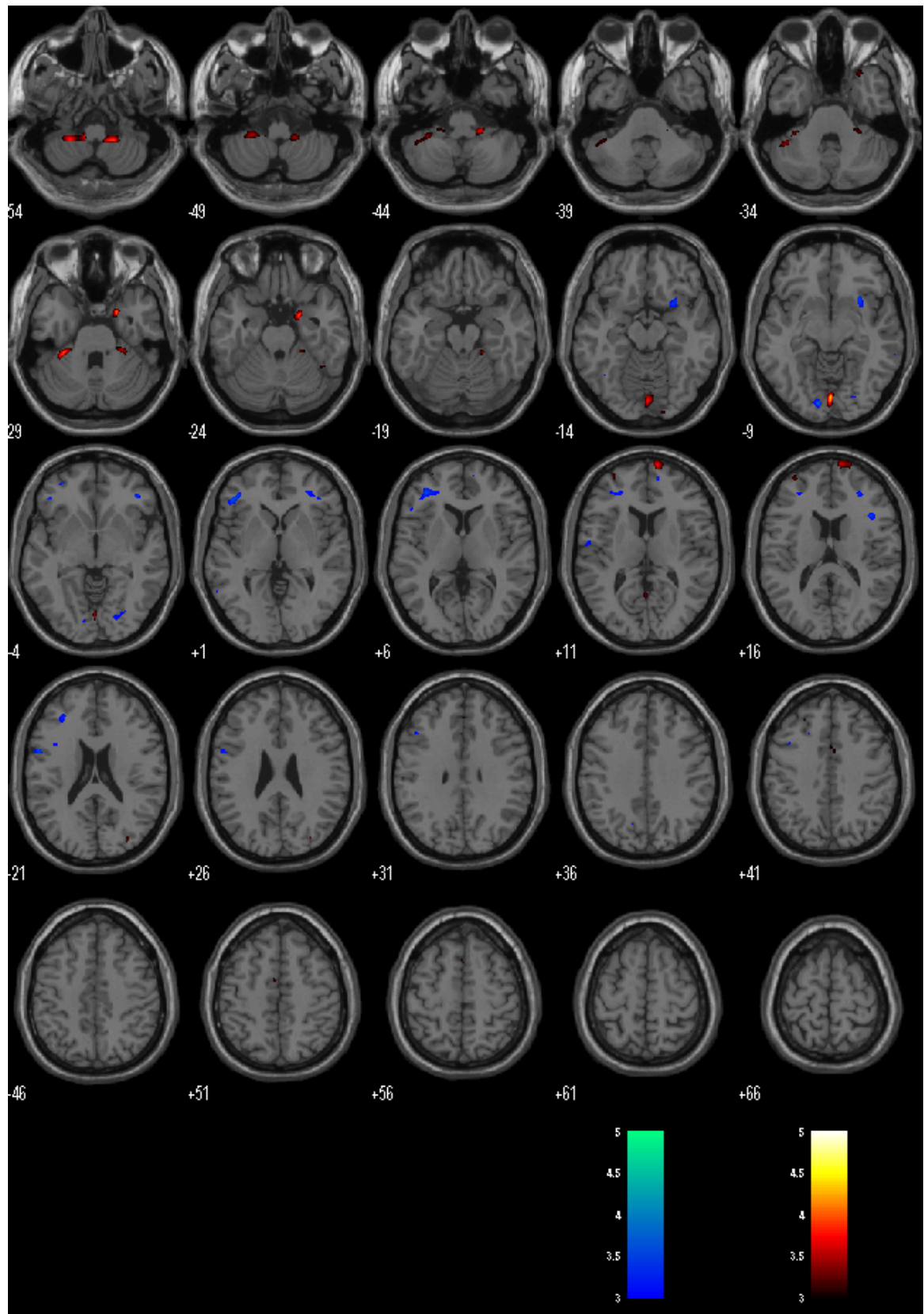


**Figura 15** - Comparação quantitativa do metabolismo regional da glicose cerebral usando o software *Statistical Parametric Mapping* (SPM8). As áreas em vermelho indicam aumento de metabolismo do grupo *SuperAgers* em comparação ao grupo controle normal e, em azul, áreas de redução do metabolismo

**Tabela 9** - Comparação quantitativa entre os grupos *SuperAgers* (SA) e controle normal (CN) quanto ao metabolismo regional de glicose cerebral medido pelo PET-FDG e processado no SPM8

<b>Redução da captação de FDG do grupo SA em comparação ao grupo CN</b>											
<b>Área</b>	<b>cluster-level</b>				<b>peak-level</b>				<b>Coordenadas MNI</b>		
	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>k</b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>Z<sub>(E)</sub></b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>
Nenhuma área											
<b>Aumento da captação de FDG do grupo SA em comparação ao grupo CN</b>											
<b>Área</b>	<b>cluster-level</b>				<b>peak-level</b>				<b>Coordenadas MNI</b>		
	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>k</b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>Z<sub>(E)</sub></b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>
Córtex retrosplênico direito (BA 30)	0,070	0,877	1	0,877	0,044	0,542	3,30	<0,001	2	-40	8
Córtex pré-frontal dorsomedial direito (BA 9)	0,154	0,811	2	0,811	0,077	0,390	3,42	<0,001	10	40	28

**Abreviaturas** - SA: *SuperAgers*, CN: controle normal, PET: *Positron Emission Tomography*; FDG: [18F] Fluorodeoxiglicose, BA: *Brodmann's area* (área de Brodmann), SPM: Statistical Parametric Mapping software - versão 8, MNI: *Montreal Neurological Institute*; FWE: *family wise error* (erro familiar); FDR: *false discovery rate* (taxa de falsa descoberta); p<sub>FWE</sub>: valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FWE; p<sub>FDR</sub>: valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FDR; p<sub>uncorr</sub>: valor de p não corrigido para comparações múltiplas; k: tamanho do cluster (em número de voxels), Z<sub>(E)</sub>: Z-score.



**Figura 16** - Comparação quantitativa do metabolismo regional da glicose cerebral usando o software *Statistical Parametric Mapping* (SPM8). As áreas em vermelho indicam aumento de metabolismo do grupo declínio cognitivo subjetivo em comparação ao grupo controle normal e, em azul, áreas de redução do metabolismo

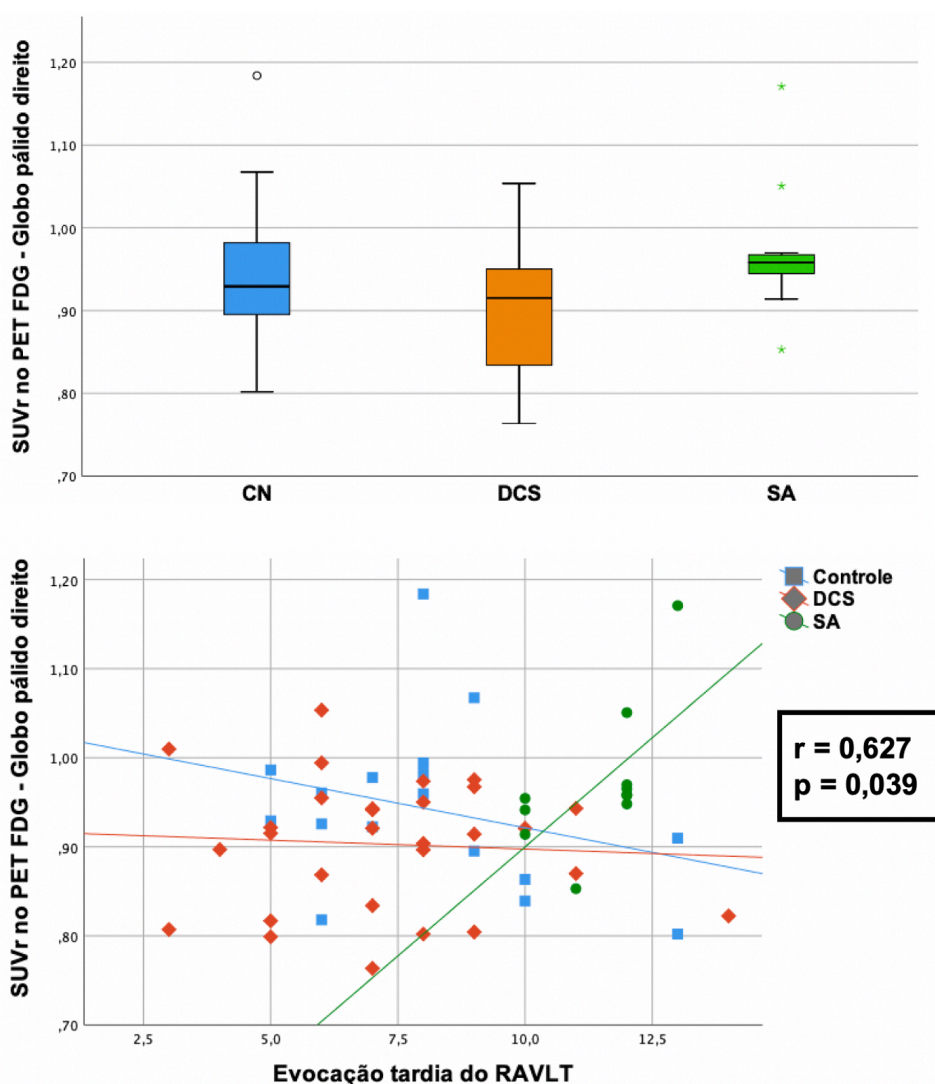
**Tabela 10** - Comparação quantitativa entre os grupos controle normal (CN) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao metabolismo regional de glicose cerebral medido pelo PET-FDG e processado no SPM8

<b>Redução da captação de FDG do grupo DCS em comparação ao grupo CN</b>											
<b>Área</b>	<b>cluster-level</b>				<b>peak-level</b>				<b>Coordenadas MNI</b>		
	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>k</b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>p<sub>FWE</sub></b>	<b>p<sub>FDR</sub></b>	<b>Z<sub>(E)</sub></b>	<b>p<sub>uncorr</sub></b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>	<b>mm</b>
Giro frontal inferior esquerdo (BA 47)	0,646	0,869	84	0,080	0,967	0,920	3,59	<0.001	-44	36	-2
					0,995	0,920	3,44	<0.001	-36	-42	4
					1,000	0,920	3,16	0.001	-48	28	4
<b>Aumento da captação de FDG do grupo DCS em comparação ao grupo CN</b>											
<b>Área</b>	<b>cluster-level</b>				<b>peak-level</b>				<b>Coordenadas MNI</b>		
Amígdala direita	0,054	0,167	50	0,167	0,020	0,061	3,98	< 0.001	22	2	-26

**Abreviaturas** - CN: controle normal, DCS: declínio cognitivo, PET: *Positron Emission Tomography*; FDG: [18F] Fluorodeoxiglicose, BA: *Brodman's area* (área de Brodmann), SPM: Statistical Parametric Mapping software - versão 8, MNI: *Montreal Neurological Institute*; FWE: *family wise error* (erro familiar); FDR: *false discovery rate* (taxa de falsa descoberta); p<sub>FWE</sub>: valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FWE; p<sub>FDR</sub>: valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FDR; p<sub>uncorr</sub>: valor de p não corrigido para comparações múltiplas; k<sub>E</sub>: tamanho do cluster (em número de voxels), Z<sub>(E)</sub>: Z-score.



Utilizando os valores individuais de SUVr obtidos com PMOD™, o grupo SA apresentou aumento do metabolismo regional de glicose apenas no globo pálido direito em comparação ao grupo DCS (Figura 16). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupo SA e CN, bem como entre os grupos DCS e CN. A evocação tardia do RAVLT apresentou uma forte correlação positiva com essa área subcortical (Figura 16).



**Figura 17** - Gráfico *box-plot* mostrando a dispersão do SUVr do globo pálido direito no PET FDG obtidos pelo software PMOD™ (A). Abaixo, um gráfico de dispersão mostrando uma correlação positiva entre a captação do FDG e a evocação tardia do RAVLT do grupo SA

**Abreviaturas** - SA: SuperAgers, DCS: declínio cognitivo subjetivo, CN: controles normais, RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizado Verbal Auditivo de Rey), FDG: [18F] Fluorodeoxiglicose

#### 4.5 Volume de substância cinzenta por morfometria baseada em voxel e análise visual da Ressonância Magnética

Não houve diferença estatística entre os grupos na avaliação da hiperintensidade de substância branca medida pela escala semiquantitativa de Fazekas (Tabela 11).

**Tabela 11** - Comparação da análise de hiperintensidade na substância branca pela escala visual semiquantitativa de Fazekas entre os grupos controle normal (CN), declínio cognitivo subjetivo (DCS) e *SuperAgers* (SA)

	CN	DCS	SA	Valor de p*
<b>Número de sujeitos</b>	27	45	11	0,247
<b>Fazekas 0</b>	4 (14,8%)	5 (11,1%)	0	----
<b>Fazekas 1</b>	13 (48,1%)	25 (55,6%)	7 (63,6%)	----
<b>Fazekas 2</b>	9 (33,3%)	8 (17,8%)	4 (36,4%)	
<b>Fazekas 3</b>	1 (3,7%)	7 (15,6%)	0	

\*Teste Qui quadrado de Pearson

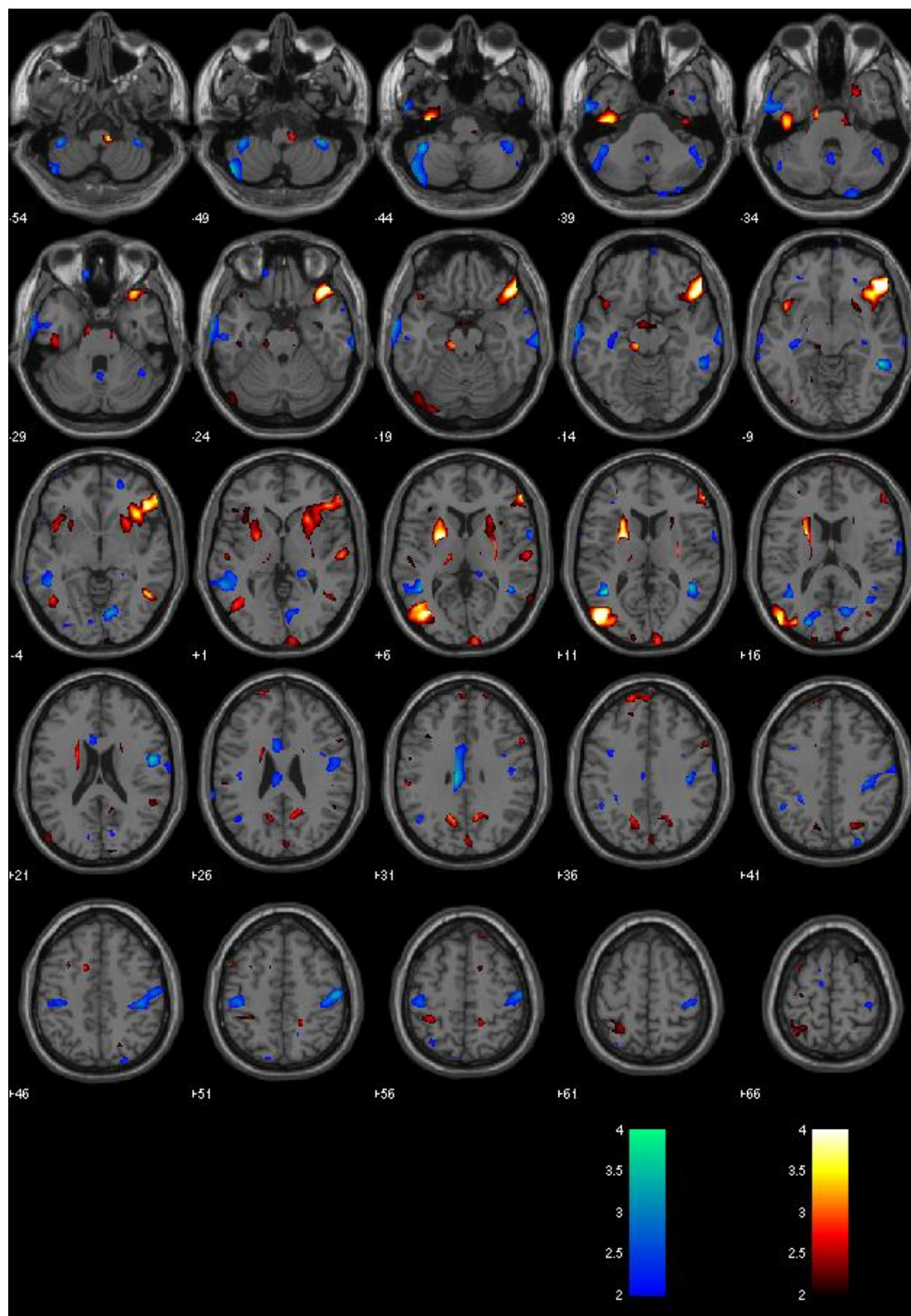
A comparação quantitativa entre os grupos quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8 mostrou que os SA tinham um aumento do volume nos giros occipital médio esquerdo (área de Brodmann 19) e na *pars orbitalis* do giro frontal inferior direito (área de Brodmann 47) tanto em relação ao grupo DCS (Tabela 12 e Figura 18) como ao grupo CN (Tabela 13 e Figura 19). Os SA também apresentaram um aumento do volume do putamen esquerdo em comparação ao grupo DCS. Por outro lado, o grupo SA não apresentou nenhuma área com redução de volume de substância cinzenta. Não foi encontrada nenhuma diferença estaticamente significativa entre os grupos DCS e CN.

**Tabela 12** - Comparação quantitativa entre os grupos *SuperAgers* (SA) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8

Redução do volume de substância cinzenta do grupo SA em comparação ao grupo DCS											
Área	cluster-level				peak-level				Coordenadas MNI		
	p <sub>FWE</sub>	p <sub>FDR</sub>	k	p <sub>uncorr</sub>	p <sub>FWE</sub>	p <sub>FDR</sub>	Z <sub>(E)</sub>	p <sub>uncorr</sub>	mm	mm	mm
Nenhuma área											
Aumento do volume de substância cinzenta do grupo SA em comparação ao grupo DCS											
Área	cluster-level				peak-level				Coordenadas MNI		
	p <sub>FWE</sub>	p <sub>FDR</sub>	k	p <sub>uncorr</sub>	p <sub>FWE</sub>	p <sub>FDR</sub>	Z <sub>(E)</sub>	p <sub>uncorr</sub>	mm	mm	mm
Giro occipital médio esquerdo (BA 19)	0,155	0,237	253	0,028	0,010	0,035	4,94	< 0,001	-42	-74	10
Giro frontal inferior direito (BA 47)	0,014	0,039	558	0,002	0,039	0,072	4,62	< 0,001	48	34	-8
					0,155	0,154	4,25	< 0,001	40	28	-24
					0,774	0,576	3,50	< 0,001	38	24	-6
Putamen esquerdo	0,357	0,414	158	0,073	0,124	0,154	4,31	< 0,001	-24	0	8

**Abreviaturas** - SA: *SuperAgers*, CN: controle normal, RM: ressonância magnética, BA: *Brodmann's area* (área de Brodmann), SPM: Statistical Parametric Mapping software - versão 8, MNI: *Montreal Neurological Institute*; FWE: *family wise error* (erro familiar); FDR: *false discovery rate* (taxa de falsa descoberta); p<sub>FWE</sub>: valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FWE; p<sub>FDR</sub>: valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FDR; p<sub>uncorr</sub>: valor de p não corrigido para comparações múltiplas; k<sub>E</sub>: tamanho do cluster (em número de voxels), Z<sub>(E)</sub>: Z-score.



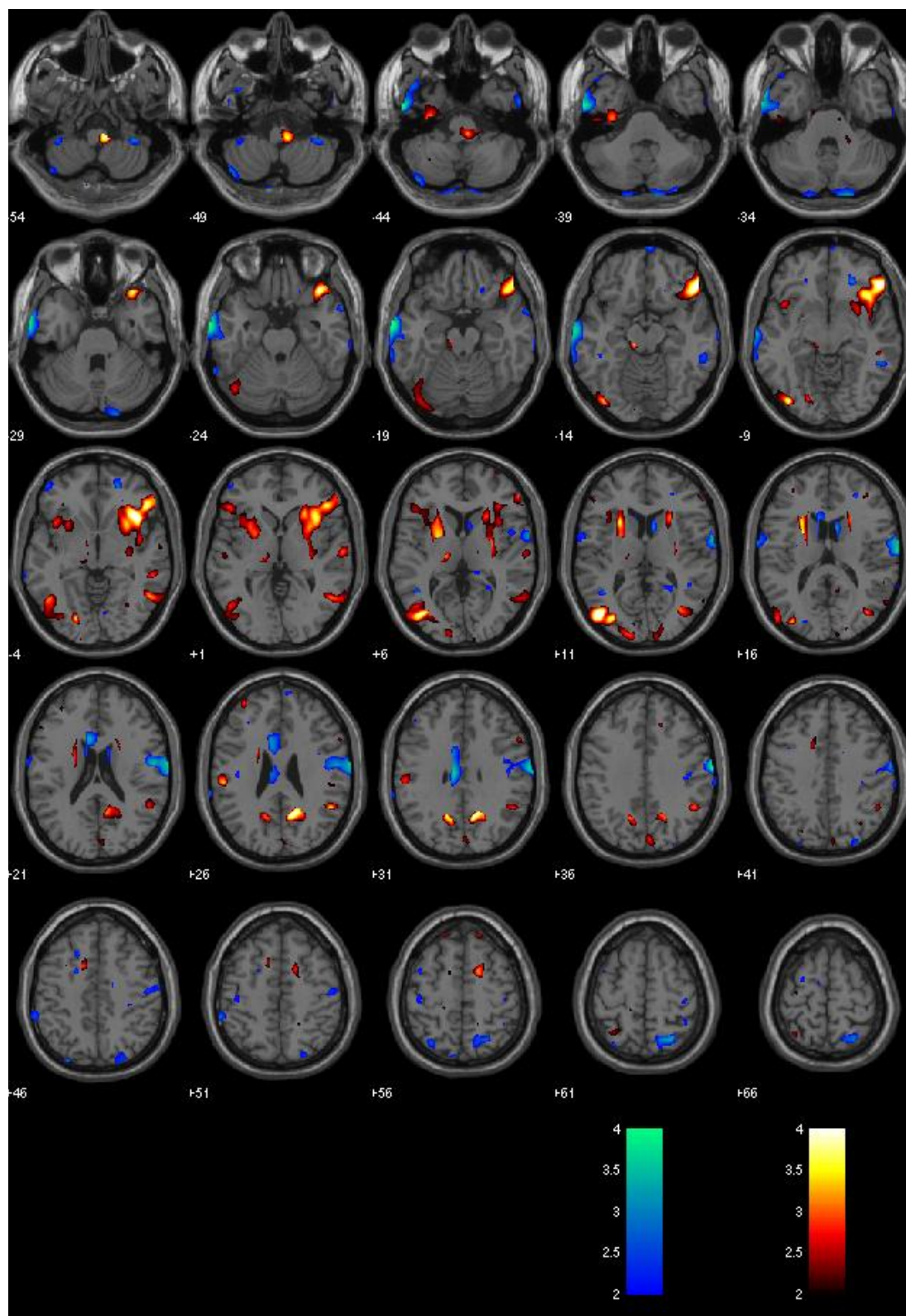


**Figura 18** - Comparação quantitativa entre os grupos *SuperAgers* (SA) e declínio cognitivo subjetivo (DCS) quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8. As áreas em vermelho indicam aumento de volume do grupo SA em comparação ao grupo DCS e, em azul, áreas de redução de volume

**Tabela 13** - Comparação quantitativa entre os grupos *SuperAgers* (SA) e controle normal (CN) quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8.

Redução do volume de substância cinzenta do grupo SA em comparação ao grupo CN											
Área	cluster-level				peak-level				Coordenadas MNI		
	p <sub>FWE</sub>	p <sub>FDR</sub>	k	p <sub>uncorr</sub>	p <sub>FWE</sub>	p <sub>FDR</sub>	Z <sub>(E)</sub>	p <sub>uncorr</sub>	mm	mm	mm
Nenhuma área											
Aumento do volume de substância cinzenta do grupo SA em comparação ao grupo CN											
Área	cluster-level				peak-level				Coordenadas MNI		
	p <sub>FWE</sub>	p <sub>FDR</sub>	k	p <sub>uncorr</sub>	p <sub>FWE</sub>	p <sub>FDR</sub>	Z <sub>(E)</sub>	p <sub>uncorr</sub>	mm	mm	mm
Giro occipital médio esquerdo (BA 19)	0,324	0,680	169	0,065	0,018	0,094	4,81	< 0,001	-42	-76	10
					0,673	0,593	3,70	< 0,001	-32	-80	10
Giro frontal inferior direito (BA 47)	0,008	0,029	633	0,001	0,231	0,373	4,13	< 0,001	54	34	- 12
					0,266	0,373	4,08	< 0,001	40	20	- 4
					0,305	0,373	4,04	< 0,001	38	26	-26

**Abreviaturas** - SA: *SuperAgers*, CN: controle normal, RM: ressonância magnética, BA: *Brodmann's area* (área de Brodmann), SPM: Statistical Parametric Mapping software - versão 8, MNI: *Montreal Neurological Institute*; FWE: *family wise error* (erro familiar); FDR: *false discovery rate* (taxa de falsa descoberta); p<sub>FWE</sub>: valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FWE; p<sub>FDR</sub>: valor de p corrigido para comparações múltiplas pelo método FDR; p<sub>uncorr</sub>: valor de p não corrigido para comparações múltiplas; k<sub>E</sub>: tamanho do cluster (em número de voxels), Z<sub>(E)</sub>: Z-score.



**Figura 19** - Comparação quantitativa entre os grupos *SuperAgers* (SA) e controle normal (CN) quanto ao volume da substância cinzenta medido pela sequência de RM volumétrica ponderada em T1 processada pelo método de morfometria baseada em voxel (voxel-based morphometry - VBM) no SPM8. As áreas em vermelho indicam aumento de volume do grupo SA em comparação ao grupo DCS e, em azul, áreas de redução de volume

#### 4.6 Análise do seguimento longitudinal

Sessenta e sete participantes (80,7% da amostra inicial) foram reavaliados após um intervalo médio de 13,2 ( $\pm$  3,5) meses. A pergunta “*voce sente que a sua memória está piorando?*” foi novamente feita aos participantes. Dos 39 idosos do grupo DCS reavaliados, 15 (38,5%) mudaram a resposta para “*não*” e, portanto, não seriam mais classificados como DCS. No grupo CN, 19 participantes foram reavaliados e apenas 2 passaram a ter queixa de memória, enquanto dos nove SA reavaliados, apenas um mudou a sua resposta à pergunta se a memória está piorando. Essa taxa de mudança do “status” de queixa de memória foi significativamente maior no grupo DCS em comparação aos outros grupos ( $p = 0,041$ ).

A taxa de conversão em CCL não diferiu entre os grupos (Tabela 14). Entretanto, proporcionalmente, o grupo DCS teve maior taxa de conversão em CCL amnésico (15,4%) que os demais grupos (5,3% no grupo CN e zero no grupo SA). Três participantes do grupo SA progrediram para CCL não-amnésico. Não encontramos associação entre a presença de queixas de memória e a taxa de conversão para CCL no grupo SA ( $p = 0,524$ ).

**Tabela 14** - Taxa de conversão em Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) entre os sujeitos dos grupos controle normal (CN), Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) e *SuperAgers* (SA) em um intervalo médio de 13,2 ( $\pm$  3,5) meses

	CN	DCS	SA	Valor de p*
<b>Número de sujeitos</b>	19	39	9	0,514
<b>Não conversão em CCL</b>	14 (73,7%)	26 (66,7%)	6 (66,7%)	
<b>Conversão em CCL amnésico</b>	1 (5,3%)	6 (15,4%)	0	
<b>Conversão em CCL não-amnésico</b>	4 (21,0%)	7 (17,9%)	3 (33,3%)	

\*Teste Qui quadrado de Pearson



Apenas no grupo DCS, a taxa de conversão em CCL teve uma associação estatisticamente significativa com o *status* amiloide medido pelo PET PIB (Tabela 15). O risco relativo (RR) de um participante com DCS e PET PIB positivo evoluir para CCL foi de 2,97 (IC95% = 1,28 - 6,87). Já os riscos relativos dos grupos CN e SA com PET PIB positivo progredirem para CCL não foram estatisticamente significativos:  $RR_{CN} = 2,50$  (IC95% = 0,61 - 10,23) e  $RR_{SA} = 1,75$  (IC95% = 0,28 - 10,74).

**Tabela 15** - Associação entre o *status* amiloide pela análise visual do PET PIB e taxa de conversão em Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) entre os sujeitos dos grupos controle normal (CN), Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS) e *SuperAgers* (SA) em um intervalo médio de 13,2 ( $\pm 3,5$ ) meses

	CN		DCS		SA	
	Conversão em CCL	Não conversão em CCL	Conversão em CCL	Não conversão em CCL	Conversão em CCL	Não conversão em CCL
<b>PIB positivo</b>	2 (50%)	2 (50%)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	1 (50%)	1 (50%)
<b>PIB negativo</b>	3 (20%)	12 (80%)	6 (21,4%)	22 (78,6%)	2 (28,6%)	5 (71,4%)
<b>Valor de p*</b>	0,272		0,017		0,583	

\* Teste Exato de Fisher

**Abreviatura:** PET: *Positron Emission Tomography*, PIB: Composto B de *Pittsburgh*

Interessantemente, um SA, cujo resultado do PIB-PET foi negativo, declinou na evocação tardia do RAVLT, pontuando apenas nove palavras na segunda visita. Portanto, este SA passou não mais preencher os critérios para SA na segunda visita.



***DISCUSSÃO***

---

## 5 Discussão

### 5.1 Operacionalização dos critérios diagnósticos de DCS e a validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva

A operacionalização dos critérios diagnósticos de DCS ainda carecem de uma melhor padronização e universalização (10). No nosso estudo optamos por usar a resposta “*sim*” à pergunta “*você sente que a sua memória está piorando?*” como critério para a definição de DCS em nossa amostra. Esta pergunta foi traduzida a partir dos estudos da coorte alemã AgeCoDe (*German Study on Ageing, Cognition, and Dementia*) que usaram essa pergunta para definir os participantes com DCS (11,32). Vários estudos já foram publicados a partir desta coorte e entre eles há alguns que investigaram a incidência de CCL/demência a partir de idosos classificados como DCS (8,11,145–147).

Jessen et al. mostraram que esse critério operacional de DCS da coorte AgeCoDe apresentou uma boa sensibilidade (84,4%) e um bom VPN (86,9%), mas com baixa especificidade (23,7%) e um baixo VPP (20,3%) para prever a conversão em demência do tipo Alzheimer (8). Nesta mesma coorte, uma segunda pergunta foi feita: “*isso te preocupa?*” (“*does that worry you?*”) para indicar os idosos que se preocupavam com o seu DCS. Responder “*sim*” às duas perguntas aumentou a especificidade para 81,8%, mas diminuiu a sensibilidade para 25,1% (31). O VPP permaneceu baixo (24,1%) e o VPN alto (82,6%) (31).

Entretanto, sabemos da complexidade da definição operacional de DCS e a limitação de uma única pergunta como critério para DCS (148). Perguntar apenas se a memória está piorando é ignorar queixas cognitivas em outros domínios. Por outro lado, a queixa de declínio especificamente de memória apresenta uma maior especificidade no diagnóstico de DCS no contexto de DA pré-clínica (7,9). Diante disso, um dos objetivos do nosso estudo foi traduzir e validar uma versão brasileira do IFC.

As versões finais do IFC (do paciente e do acompanhante) apresentaram um alto nível de aceitabilidade como ferramenta de avaliação entre os participantes com e sem DCS. Como esperado, os indivíduos com DCS apresentaram maiores escores na versão do paciente do IFC do que aqueles sem queixas. Por outro lado, os grupos DCS e CN não apresentaram diferenças nos testes neuropsicológicos, revelando a natureza subjetiva dessa síndrome, quando os testes cognitivos são incongruentes com a percepção de que a memória está piorando.

Além da pontuação da versão do paciente IFC, os dois grupos diferiram em suas pontuações do IAG e da EDG. Mesmo excluindo pacientes com diagnóstico de transtornos psiquiátricos primários (como depressão maior), os sintomas depressivos e ansiosos se correlacionaram com o escore da versão do paciente do IFC. Muito se discute sobre a relação entre sintomas depressivos e o DCS (149). Em uma revisão sistemática, Brigola et al. encontraram que depressão foi um dos fatores mais associados com queixa subjetiva de memória (150). Brucki e Nitrini, por exemplo, avaliaram 163 indivíduos sem demência de uma reserva florestal na Amazônia brasileira e encontraram uma associação



positiva entre o questionário de queixa subjetiva de memória e presença de sintomas depressivos (151). Em outros estudos também foram encontrados maior prevalência de sintomas depressivos entre idosos com DCS (152).

Uma explicação é que indivíduos com sintomas depressivos e/ou ansiosos estão mais atentos e preocupados com suas percepções negativas, incluindo a sensação de declínio cognitivo (30). Brailean et al., por exemplo, concluiu que a presença ou não de sintomas depressivos não interferiu na associação de DCS com declínio cognitivo objetivo prospectivo em sua coorte, mas que os sintomas depressivos podem ampliar o negativismo da percepção de declínio (149). Já outros autores discutem se o primeiro episódio de depressão tardia pode ser uma manifestação de DA prodrômica, um fator de risco independente para o desenvolvimento de demência ou ambos (30,153). Robinson et al. encontraram uma correlação entre escores altos na EDG e o status cognitivo 20 anos depois, bem como maiores prevalência de patologia Alzheimer no estudo *post-mortem* (153). Em nosso estudo, entretanto, a EDG não se correlacionou com o SUVR no PET PIB.

Quanto a associação entre sintomas de ansiedade e DCS ainda é cercada de incertezas, se a ansiedade é uma consequência do declínio percebido ou um preditor independente de conversão para demência (154). Assim como em nossos resultados, Sun et al. também encontraram maiores escores no questionário de ansiedade nos idosos com DCS, além de uma correlação negativa com área de superfície cortical naqueles que não apresentavam o alelo  $\epsilon 4$  da APOE (155). Em nossa amostra de DCS, o IAG foi a única variável, além da idade, que apresentou alguma correlação com o SUVR no PET amiloide.

Donovan et al. também encontraram uma associação entre a intensidade de sintomas ansiosos e depressivos com uma carga amiloide medida por PET PIB em uma amostra de idosos cognitivamente normais (156). Por outro lado, Janssen et al não encontraram uma associação entre a positividade do biomarcador amiloide e sintomas depressivos e ansiosos na análise de dados de 20 coortes (76). Funaki et al também não acharam diferenças nos sintomas de ansiedade e depressivos entre sujeitos com DCS amiloide positivo e negativo (157).

Os valores de alfa de Cronbach foram substanciais (0,80 para a versão do paciente e 0,70 para versão do acompanhante), indicando uma consistência interna aceitável para o instrumento. Ele reflete os resultados do estudo original no caso da versão do paciente (alfa de 0,78 no estudo original), mas foi inferior no caso da versão do acompanhante (alfa 0,85 na versão original) (41). Na versão italiana do IFC, o alfa foi 0,77 e 0,78 retrospectivamente (158), enquanto na versão norueguesa os valores foram 0,86 e 0,94, ambos superiores ao nosso (159). Por sua vez, Li et al. calcularam o coeficiente intraclassas para avaliar a confiabilidade teste-reteste de três meses, e os resultados foram 0,76 na versão do paciente e de 0,78 na versão do acompanhante (160).

Além disso, os valores de AUC na curva ROC mostraram-se inteiramente satisfatórios, indicando a boa acurácia da versão do paciente do IFC para discriminar sujeitos com DCS dos controles, melhor do que os testes de rastreio cognitivo. Uma pontuação maior que 2,0 mostrou ter uma boa sensibilidade e uma alta especificidade para o diagnóstico de DCS. Por ser uma síndrome inespecífica, busca-se mais especificidade do que sensibilidade em um

questionário de DCS. Embora os estudos originais não tenham indicado um valor de corte (40,41), na versão norueguesa foram determinadas notas de corte de 4,0 para discriminar demência de CCL e DCS usando a versão do paciente e uma nota de corte de 6,5 para discriminar demência de DCS usando a versão do acompanhante (159).

No nosso estudo, as queixas cognitivas mais relatadas no IFC pelos participantes foram "*necessidade de usar anotações*" (questão 4) e "*dificuldade para lembrar nomes e palavras*" (questão 6). Nos estudos que validaram o IFC (40) e a versão italiana (158), essas duas questões também foram as mais respondidas como "*sim*" ou "*talvez*". Curiosamente, em nosso estudo, apenas metade dos sujeitos com DCS respondeu "*sim*" ou "*talvez*" à questão 1 ("*em comparação com um ano atrás, você sente que sua memória diminuiu substancialmente?*"). Por outro lado, todos os participantes do grupo CN responderam "*não*" à primeira pergunta do CFI.

Nenhum teste neuropsicológico se correlacionou com IFC em nossa amostra. Esse achado difere de outros estudos que mostraram correlação entre o escore IFC e o pior desempenho objetivo em testes cognitivos (12,41,161). Essa falta de correlação entre o IFC e avaliação cognitiva pode ser explicada pela ausência de diferenças nos testes neuropsicológicos entre os grupos DCS e CN. Os critérios de DCS traz como um dos pressupostos uma avaliação neuropsicológica normal. Entretanto, é controverso na literatura se mesmo dentro dessa normalidade, idosos com DCS apresentariam um desempenho cognitivo inferior àqueles sem DCS (149). Brailean et al. por exemplo, encontraram um pior desempenho cognitivo objetivo nos idosos com DCS no

início do seguimento, mas diferente das expectativas, aqueles com queixa subjetiva não tiveram um declínio cognitivo mais rápido (149). Wolfsgruber et al. também mostraram em sua coorte de 240 pessoas com DCS que eles já apresentavam um déficit cognitivo neuropsicológico sutil em vários domínios (memória, funções executivas, linguagem) em comparação aos sem DCS (162). Entretanto, nessa coorte, os testes cognitivos correlacionaram apenas com o questionário do informante (162). Em uma metanálise de 53 estudos, a correlação entre a queixa subjetiva e o comprometimento objetivo de memória foi muito pequeno (163). Uma outra metanálise também de 53 estudos mostrou uma correlação negativa pequena, mas significativa entre os questionários de DCS e o desempenho cognitivo objetivo (164). Porém, os autores advertem em suas conclusões que a alta heterogeneidade entre os instrumentos de avaliação tanto do DCS como da cognição objetiva é um fator limitante em qualquer metanálise sobre o tema (164).

Amariglio et al. já mostrou que o IFC pode ser uma ferramenta útil e com uma boa associação com a progressão do declínio cognitivo em idosos sem demência em um seguimento longitudinal de 48 meses (41). Nele, o escore do IFC (nas duas versões) foi maior no grupo de indivíduos que apresentaram progressão no CDR. O grupo “CDR progressor” apresentou aumentos sucessivos nos escores do IFC ao longo dos meses de seguimento (41). Em outro estudo, os escores das duas versões do IFC indicaram quais os idosos com CDR= 0 ou 0,5 que posteriormente evoluíram com declínio cognitivo após quatro anos de seguimento (160).

Em relação a versão do acompanhante, não houve diferença entre os grupos DCS e CN em nosso estudo. Essa falta de diferença entre os grupos pode ser devido à pequena amostra de participantes que compareceram com acompanhantes (apenas 33,3%). Por outro lado, essa não-diferença pode ser explicada pela observação de que a autopercepção do DCS precede a observada pelos familiares e amigos, diferentemente do que ocorre em pacientes com CCL e demência (149,165). Tanto a versão do acompanhante como a do paciente foram associadas ao declínio cognitivo em estudos longitudinais. No entanto, as duas versões apresentaram resultados diferentes durante os seguimentos nesses estudos. Enquanto a versão do paciente teve uma pontuação mais alta na linha de base, a pontuação da versão do acompanhante tornou-se maior após meses de acompanhamento (41,160,161). Vale ressaltar que o tipo de acompanhante (por exemplo, ser cônjuge ou não, morar ou não com o paciente) pode influenciar na qualidade da informação e, conseqüentemente, na previsão de declínio cognitivo no longo prazo (166).

Até onde sabemos, há apenas um estudo publicado correlacionando os escores do IFC com biomarcadores de DA. Em uma pesquisa transversal com 4.486 idosos pré-CCL, Sperling et al. mostraram que indivíduos com PET amiloide positivo apresentaram escores mais altos nas duas versões (167). Diferentemente, em nosso estudo o IFC não mostrou correlação significativa com o SUVR nos grupos DCS e CN. Mais estudos, portanto, serão necessários para estabelecer se há ou não uma associação entre os escores do IFC e o diagnóstico de DA prodrômica usando biomarcadores.

Por outro lado, a memória tardia do TMF da BBRC foi o único teste que mostrou poder de distinguir os idosos DCS com PET amiloide positivo daqueles com PET amiloide negativo no grupo DCS. Testes de memória mais complexos como RAVLT e a Memória Lógica não tiveram a mesma acurácia para predizer o status amiloide no PET. O TMF da BBRC foi desenvolvido por Nitrini et al. com objetivo de ser um teste rápido de memória que pudesse ser aplicado tanto em pessoas analfabetas com em indivíduos com alta escolaridade com a mesma acurácia (123–125). Em uma recente revisão, Nitrini et al. mostraram que uma pontuação  $\leq 5$  na memória tardia do TMF foi o melhor escore para o diagnóstico de demência em diferentes níveis educacionais (123). Já em nosso estudo, uma memória tardia  $\leq 7$  apresentou uma boa sensibilidade para predizer a carga amiloide.

## **5.2 Operacionalização dos critérios de SA e aspectos neuropsicológicos**

Em nosso estudo usamos os critérios do grupo de pesquisa *Northwestern SuperAging* para definir os idosos como SA (96,97). Conforme mencionado na introdução, um dos fatores de confusão na literatura quanto à definição operacional é a idade a partir do qual pode se considerar um idoso como SA. Há vários estudos que definem SA a partir dos 60 anos desde que se preencha o critério de desempenho de memória equivalente a pessoas 20 a 30 anos mais jovens (92,93,103–106).

Entretanto, há alguns motivos para usar o critério de idade a partir dos 80 anos no estudo dos SA. Primeiro, a incidência de patologias neurodegenerativas e neurovasculares aumenta proporcionalmente com a idade e a prevalência de

demências é significativamente maior a partir dos 80 anos (102). Segundo o declínio de memória associado ao envelhecimento não é linear, sendo que a curva fica “mais inclinada” entre os 60 e 80, do que entre os 40 e 60 (168). Basta observar os valores normativos da evocação tardia do RAVLT na população brasileira: dos 31 aos 40 anos, a média é 10,3 e a mediana de 10; enquanto dos 61 aos 70 anos é a média é de 9,4 e a mediana também de 10. Quando se passa para a faixa etária a partir dos 80 anos, a média cai para 6,7 e a mediana para 7 (169). Por isso, o nosso entendimento é que o conceito de SA como uma expressão da resiliência cognitiva às alterações neurobiológicas fisiológicas e patológicas do envelhecimento cerebral deve ser focado em octo- e nonagenários, em concordância com Rogalski. (168).

Assim, como em vários estudos prévios, usamos a evocação tardia do RAVLT como critério neuropsicológico para definir os SA (96,97,100,108). Os SA apresentaram um desempenho superior ao DCS não apenas na evocação tardia do RAVLT, mas também na Memória Lógica II e no MoCA, além de uma tendência na fluência verbal fonêmica. Um achado intrigante foi que cerca de metade dos SA se queixaram que a memória está piorando, o que os colocariam como DCS. Embora ter queixa de declínio de memória não tivesse associação com a taxa de conversão em CCL nem com o *status* amiloide no PET, a presença de uma alta taxa de DCS sugere que os SA também sofrem declínio cognitivo associado ao envelhecimento. Em nosso estudo, por exemplo, 30% apresentaram conversão em CCL não-amnésico após 13 meses de seguimento. Por outro lado, nenhum SA progrediu para CCL amnésico.

Estudos longitudinais prospectivos prévios mostraram que os SA podem também apresentar declínio cognitivo. Rogalski et al seguiram dez SA por cerca de cinco anos e metade apresentou declínio no resultado do RAVLT, dos quais três alcançaram escores no RAVLT abaixo dos valores de adultos de meia-idade (110). Cervenkova et al também tiveram um achado semelhante: nove SA (45% da amostra) declinaram e não permaneceram nos critérios SA (170). Já Gefen et al seguiram por 18 meses e observaram que apenas dois SA de uma amostra de 18 tiveram um declínio mais acentuado no RAVLT (171).

Esses dois achados (frequência alta de DCS entre os SA e conversão em CCL não-amnésico) levantam as seguintes questões: seriam os SA previamente adultos cognitivamente excepcionais e que ao final sofrem a mesma taxa de declínio cognitivo que a população octo- e nonagenária? Ou seriam os SA indivíduos que quando adultos de meia-idade tinham um desempenho cognitivo dentro da média e que sofreram um declínio mínimo entre os 60 e 80 anos? Naturalmente responder a essas perguntas só seria possível em estudos prospectivos com uma amostra grande, uma vez que se trata de uma condição pouco frequente.

A escolaridade e o QI foram os dois parâmetros usados como medidas da reserva cognitiva dos participantes em nosso estudo. A mediana da escolaridade foi a mesma entre os grupos. A escolaridade equivalente entre os três grupos pode ser atribuída a um viés dos critérios que excluíram sujeitos com escolaridade inferior a quatro anos, o que levou a toda amostra com nível educacional mais alto que a média da escolaridade da população brasileira (172). Por outro lado, o pareamento dos grupos quanto à escolaridade pôde



eliminar esta variável como fator confundidor na comparação do desempenho neuropsicológico. Balduino et al estudaram a influência da educação formal no desempenho neuropsicológico de idosos normais a partir de 80 anos em uma amostra brasileira. Eles concluíram que uma baixa escolaridade influencia negativamente no desempenho cognitiva, o que tornaria mais difícil a identificação de SA em populações de menor escolaridade com os testes neuropsicológicos convencionais (172). Em um estudo brasileiro, a média da escolaridade dos SA foi de 12,7 anos, inferior ao nosso estudo, mas ainda assim superior à média de anos de educação formal da população brasileira em geral (108). Em populações de países desenvolvidos, com maior acesso a educação formal, a escolaridade não foi diferente entre SA e controles (100,107,110).

Em relação ao QI, os SA apresentaram uma mediana numericamente superior aos demais grupos, mas sem diferença significativa, o que não permite concluir se os SA apresentam uma maior reserva cognitiva. Não obstante, a ausência de correlação entre o QI e a evocação tardia do RAVLT sugere que o QI não justifica a memória excepcional dos SA. Encontramos apenas um estudo em que o QI foi estudado em SA (110). Nele, todos os SA tinha QI médio-superior a superior e não apresentavam correlação com RAVLT, como observado também no nosso estudo (110).

Quanto aos fatores ambientais e genéticos que possam influenciar no desempenho cognitivo (90), foram avaliados os fatores de risco cerebrovascular e a genotipagem da APOE, respectivamente. Em relação aos fatores de risco cerebrovascular, a amostra toda apresentou poucos fatores, sem diferenças entre os grupos. Calandri e al também não encontraram diferenças nos fatores

de risco cerebrovascular entre os SA e os controles de mesma faixa etária, sugerindo que os fatores genéticos possam ter maior influência que os ambientais (173). Na genotipagem APOE, apenas um sujeito de toda amostra apresentou alelo  $\epsilon 4$  e esse participante não era um SA. Dos oito SA com genotipagem da APOE, a maioria era homozigota para o alelo  $\epsilon 3$ . Na amostra de doze SA de Rogalski e al, apenas um tinha um alelo  $\epsilon 4$  em heterozigose e os demais eram homozigotos  $\epsilon 3$  (97). Diferentemente, em outra amostra de dez SA cujo cérebros foram estudados *post-mortem*, dois (20%) tinham um alelo  $\epsilon 4$  (110). Gefen e al encontraram 15% dos SA de sua amostra com pelo menos um alelo  $\epsilon 4$ , cuja porcentagem foi semelhante ao encontrado aos controles (100). Chamou atenção a baixa frequência do alelo  $\epsilon 4$  na amostra (2,4% das genotipagens), muito abaixo da frequência desse alelo em estudos na população brasileira (174,175). Bahia et al. encontraram o alelo  $\epsilon 4$  em 22% dos controles de sua casuística (2% eram homozigotos) (174).

### **5.3 A associação da patologia amiloide com comprometimento cognitivo no DCS e nos SA**

Os três grupos não apresentaram diferenças quanto ao *status* amiloide medida pelo PET PIB. Apesar da semelhança de carga amiloide, alguns resultados mostraram que a presença de patologia amiloide cerebral teve repercussões negativas na cognição tanto dos idosos com DCS como dos SA. No caso do grupo DCS, a progressão em CCL teve uma associação com a positividade no PET amiloide. Em relação aos SA, aqueles com PET amiloide positivo apresentaram um pior desempenho na evocação tardia do RAVLT.

Inúmeros estudos já demonstraram que a associação entre a patologia amiloide e o declínio cognitivo em idosos cognitivamente normais (176–179). Entretanto, a relação da patologia amiloide e o desempenho excepcional de memória em SA é controverso na literatura (101,114). Alguns estudos, usando os mesmos critérios operacionais de SA, apresentaram resultados semelhantes aos nossos (104,108), enquanto em outros os SA tiveram uma baixa carga amiloide (109). Borelli e al, por exemplo, também encontraram uma proporção de 30% de SA com PET amiloide positivo em frequência similar aos controles da mesma idade (108). Essa frequência de biomarcadores positivos para o peptídeo beta-amiloide é similar aos resultados descritos em idosos cognitivamente normais a partir dos 80 anos (de 32 a 43,8% segundo uma metanálise de 55 estudos) (179).

Estudos *post-mortem* reforçam essa evidência de que os SA podem apresentar depósitos de peptídeo beta-amiloide em uma prevalência semelhante a população octogenária (97,100,110). Gefen et al., no entanto, ao encontrar uma menor quantidade de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares no giro do cíngulo em sua amostra, indica que talvez os SA possam se diferenciar quanto à distribuição anatômica da patologia, poupando áreas corticais específicas que possam contribuir com o desempenho excepcional de memória (100). Outro achado importante nesses estudos é a baixa carga de patologia tau que em geral era restrita ao córtex temporal medial (94,110). Hoenig et al. também encontraram menor patologia tau em regiões temporais mediais na comparação com controles da mesma faixa etária usando PET tau como biomarcador (109).

Apesar de todos os SA terem uma memória excepcional, aqueles com PET amiloide positivo apresentaram pior desempenho em testes de memória, sugerindo que a carga amiloide influencie negativamente na memória dos SA. Por outro lado, a ausência de uma associação entre a queixa de memória nos SA e o resultado do PET PIB sugere que a patologia amiloide não foi um fator que isoladamente influenciou na presença ou ausência de queixas subjetivas de memória. Dang e al também mostraram que dentro da sua amostra de idosos com desempenho superior de memória aqueles com PET amiloide positivo apresentaram a mesma taxa de declínio cognitivo ao longo de oito anos de seguimento (93). Dekhtyar e al por sua vez mostraram que em um seguimento de três anos, os SA com PET amiloide positivo evoluíram com maior declínio cognitivo em comparação aos SA “amiloide negativo” (107) Já Harrison e al encontraram que o SUVR global no PET PIB previu o declínio cognitivo nos controles, mas não nos SA (104).

Já Rogalski et al. publicaram um estudo de série de dez casos de SA que foram acompanhados por vários anos e cujos cérebros foram doados para estudo *post-mortem* (110). Dos cinco SA que declinaram no seguimento, quatro tinham patologia amiloide extensa no neocórtex e apresentavam estágio III de Braak para patologia tau. Os outros cinco SA, que não tiveram um declínio ao longo dos anos, apresentavam pouca patologia amiloide, mas estágios de Braak variando de II a IV. Rogalski et al. sugeriram que o sinergismo entre as duas patologias poderia explicar em parte o declínio cognitivo dos SA do estudo (110).

Em relação ao grupo DCS da nossa casuística, também não encontramos diferenças no PET PIB na comparação com o grupo CN, nem correlação com os

testes neuropsicológicos. A prevalência de biomarcadores amiloide em pessoas com DCS tem sido bastante heterogêneo na literatura (72,76,77,179). Isso em grande parte tem sido devido à dificuldade em tornar mais homogêneos a operacionalização dos critérios de DCS (7,8,76). A proporção de biomarcador amiloide positivo (tanto no líquido como no PET) nas casuísticas de DCS são semelhantes ao do nosso estudo, em torno de 25% (76,77,180). Jansen et al., por exemplo, em sua metanálise não encontraram diferenças de biomarcador amiloide positivo entre cognitivamente normais e DCS (diferença de apenas 2%), enquanto os sujeitos com CCL tinham 23 a 25% a mais de prevalência de amiloidose cerebral (179). Uma análise da Chetelat et al. também não encontraram diferenças na taxa de PET amiloide positivo entre controles e DCS (180). Recentemente, um estudo analisou dados de 85 coortes do *Amyloid Biomarker Study* e mostrou que a prevalência de anormalidade dos biomarcadores amiloide (líquor e PET) é semelhante entre indivíduos DCS e os cognitivamente normais (178).

Por isso, muitos autores discutem quais características do DCS podem prever a patologia amiloide. Janssen et al. analisou 20 coortes do *Amyloid Biomarker Study* com dados de 1640 pessoas com DCS (76). A frequência de amiloide positivo em sujeitos com DCS variou de 10 a 76% entre as coortes (76). Eles encontraram que apenas idade, carreadores de APOE e aqueles recrutados em clínicas de memória apresentavam uma associação univariada com biomarcador positivo para amiloide (76). Escolaridade baixa também apareceu como característica associada a patologia amiloide apenas na análise multivariada. Em nosso estudo, apenas a idade e sintomas ansiosos apresentaram uma correlação com o SUVr no PET PIB, indicando que os

participantes com DCS mais velhos e mais ansiosos apresentavam maiores chances de ter positividade no PET amiloide.

Um achado interessante em nossa casuística foi que os sujeitos com DCS sem preocupação apresentaram maior proporção de PET PIB positivo. Isso contraria estudos de mostram que está preocupado com o declínio cognitivo aumenta a possibilidade de presença de patologia amiloide (7,11,76,181,182). Verfaillie et al., por exemplo, encontrou maior associação entre SUVr no PET amiloide e DCS com preocupação, situação que os autores chamaram de hipernognosia (181). Em outro estudo, o PET amiloide positivo teve associação com perda do volume de substância cinzenta apenas nos sujeitos que se preocupavam com o DCS (182). Por outro lado, Janssen et al. encontraram em sua amostra que o sentimento de preocupação estava associado a PET positivo apenas nas faixas etárias após os 80 anos, enquanto na faixa etária dos 60 anos a associação era inversa (76).

Não obstante os grupos CN e DCS apresentarem a mesma carga amiloide, apenas no grupo DCS a positividade do PET PIB teve associação com a taxa de conversão em CCL no intervalo de 13 meses. Esse achado vai ao encontro de várias evidências na literatura que apontam o DCS com biomarcador amiloide positivo como aquele subgrupo com maior risco de conversão em CCL/demência ao longo do tempo (177,183–185). Na coorte holandesa *Subjective Cognitive Impairment Cohort (SCIENCe)*, os sujeitos com DCS que apresentavam PET amiloide positivo (185) ou uma diminuição do A $\beta$ <sub>42</sub> no plasma e no líquido (184) apresentaram uma taxa mais rápida de declínio cognitivo objetivo ao longo do acompanhamento. Em uma outra coorte holandesa, 132

idosos com DCS foram seguidos por uma média de dois anos e aqueles que apresentavam  $A\beta_{42}$  reduzido no líquido (com ou sem aumento da proteína tau fosforilada) tiveram declínio nos testes de memória e funções executivas (183). Já Wolfsgruber et al. observaram que 22% dos pacientes com DCS progrediram para CCL em três anos e um líquido com “assinatura DA” foi o mais forte preditor dessa progressão clínica (177).

#### **5.4 Diferenças do metabolismo regional de glicose e do volume de substância cinzenta**

O achado mais surpreendente nos SA foi aumento da atividade metabólica no núcleo caudado, na pars orbitalis do giro frontal inferior e no mesencéfalo e o aumento do volume de substância cinzenta do putamen na comparação com os SA. Esses achados são inéditos, não descrito em nenhum estudo prévio em SA.

Já o córtex do cíngulo anterior (CCA) tem sido apontado como uma estrutura-chave nas pesquisas sobre SA. Entretanto, em nossa amostra encontramos apenas um pequeno cluster CCA dorsal (CCAd) esquerdo, com apenas 2 voxels, que mostraram uma tendência de aumento no SA em comparação ao grupo DCS. Apesar desse achado modesto, esse cluster no CCAd apresentou uma correlação moderada com a evocação tardia do RAVLT. Além disso, os SA com PET amiloide positivo foram aqueles que apresentaram menor atividade metabólica no CCAd. Estudos prévios mostram aumento da espessura cortical (96,97,100) ou da atividade metabólica (42,102) dos SA comparados não apenas com idosos da mesma faixa etária, como adultos entre 50 e 65 anos de idade. Em um estudo de Gefen e al, por exemplo, os SA

apresentaram uma maior espessura do CCA direito em comparação aos adultos de meia-idade (100). Em outro estudo, o metabolismo regional de glicose no CCA e nos polos temporais anteriores bilaterais foram as regiões que melhor se correlacionaram com a preservação da cognição a partir 80 anos, levando os autores a chamar essas áreas como “assinatura da resiliência” (102). Borelli e al. também encontraram um aumento do metabolismo glicolítico no CCAs, mas apenas na comparação idosos da mesma faixa etária (42).

O cortex do cíngulo anterior trata-se de uma estrutura única que desempenha um papel de conexão entre as redes de saliência e central executiva (186,187). O córtex do cíngulo anterior é subdividido em córtex do cíngulo anterior subgeniculado (CCAs), presubgeniculado (CCAp) e cíngulo anterior dorsal (CCAd) (186,187). O CCAd funciona como um ponto de conexão (*hub*) entre duas redes: a rede de saliência ventral e a rede de saliência dorsal. A primeira (ventral) está associada a cognição social e a segundo (dorsal) a funções executivas, atenção e memória (dorsal executive/salience network) (187). A sincronização dessas duas redes desempenha um papel crucial na integração de estímulos sensoriais, identificando aqueles que são motivacionalmente relevantes e direcionando a atenção e o comportamento para esses estímulos (187). Como consequência, as duas redes de saliência são importantes para seleção de novas informações que serão relevantes para os processos de memorização.

Tanto a *pars orbitalis* do giro frontal inferior como o núcleo caudado são estruturas que participam da rede de saliência dorsal. Os achados nas comparações do metabolismo de glicose e no volume de substância cinzenta



sugerem que os núcleos da base possam ser também relevantes para o envelhecimento cognitivo bem-sucedido. Vários estudos já demonstraram a conectividade de núcleos da base com redes envolvidas com a memória episódica, como a rede centrada no hipocampo (188,189), as redes de saliência (187,190) e a rede modo padrão (189,191). Usando RM funcional, Ystad et al. mostraram uma relação negativa entre um teste de memória verbal com o nível de conectividade funcional do tálamo dorsomedial, caudado e putâmen (188). Rieckmann et al., por sua vez, mostraram que diferenças na conectividade dos núcleos caudados com as redes modo padrão e frontoparietais podem prever mudanças na memória ao longo dos anos (189). Além disso, também chamou a nossa atenção o aumento da atividade metabólica no mesencéfalo, o que nos fez levantar a hipótese de que isso possa indicar aumento do *input* de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais. Essa hipótese, entretanto, não pode ser comprovada com os dados que dispomos e estudos de conectividade poderão no futuro ajudar a investigar essas hipóteses.

Apesar dos hipocampos ser um dos epicentros da rede neural relacionada a memória episódica, a nossa amostra de SA não mostrou aumento da atividade metabólica nem do volume hipocampal. Isso diverge de outros estudos que mostraram o aumento da atividade metabólica (108) ou do volume dos hipocampos (104,106,107).

O aumento de metabolismo regional de glicose na amígdala direita no grupo DCS em relação ao CN foi a única diferença encontrada entre os dois grupos na comparação quantitativa do PET FDG. Não foram encontradas alterações metabólicas ou de volume de substância cinzenta cerebral em regiões

críticas para memória ou que são usualmente afetadas pela DA. Alterações morfológicas da amígdala em indivíduos com DCS têm sido descritas na literatura (82,192–195). Entretanto, a maioria desses estudos descrevem uma redução no volume da amígdala. Schultz et al, por exemplo, encontrou um menor volume das amígdalas em adultos de meia-idade com DCS em comparação aos controles da mesma faixa etária (82). Assimetria no volume de amígdala também já foi descrito por outros autores (192,193,196,197). Em três deles, foram encontradas diminuições do volume da amígdala direita em relação à direita em um grupo de DCS (192,193,197). Yue et al. encontrou uma associação entre um menor volume da amígdala esquerda e a progressão de DCS para CCL após sete anos (196). Gardener et al., por sua vez, encontraram uma correlação positiva entre a memória imediata do teste Memória Lógica e o SUVr no PET FDG na amígdala direita (198).

Essa divergência entre os nossos resultados (aumento do metabolismo glicolítico na amígdala direita) e a literatura (redução do volume da amígdala em DCS) pode ser resultado das diferenças entre os critérios usados para definir DCS. Morrison et al., por exemplo, fizeram um estudo em que definiu os sujeitos com DCS da sua casuística por quatro métodos distintos com objetivo de avaliar se o padrão de atrofia cerebral regional depende de qual operacionalização foi usada para definir DCS (195). O resultado foi que métodos diferentes de caracterizar um sujeito com DCS leva a padrões distintos de atrofia cortical na comparação das imagens de RM (195). Interessante que apenas 39% dos sujeitos foram classificados como DCS pelos quatro métodos (195). Esse estudo ilustra o principal desafio do estudo de DCS: a ampla heterogeneidade na

operacionalização dos critérios de DCS que torna complexa a comparação entre estudos.

### **5.5 Limitações e direções futuras**

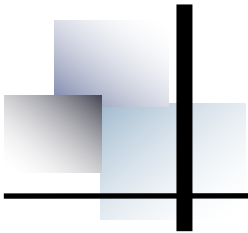
A principal limitação deste estudo é o tamanho da amostra, principalmente o número de participantes do grupo SA. Entretanto, os estudos de SA que usaram os critérios de *Northwestern SuperAging research program* também apresentam um número limitado de sujeitos em geral de dez a trinta sujeitos.

Uma segunda limitação foi o critério operacional para definir o grupo DCS. Embora tenhamos usado um critério já validado por outras coortes (11,32), ele é impreciso no tempo de declínio e limita-se a perguntar apenas sobre a memória.

A terceira limitação foi a ausência de biomarcadores da patologia tau. Por opção de não fazer líquido por ser um método invasivo e pela indisponibilidade em nosso meio de PET com marcador para proteína tau, não foi possível classificar os participantes da nossa pesquisa pelo sistema ATN.

E por fim, a quarta limitação foi o curto seguimento longitudinal curto de seguimento longitudinal, de apenas 12 meses. Inicialmente o projeto compreenderia uma terceira avaliação, mas no contexto da pandemia, o seguimento precisou ser interrompido.

Para o futuro, pretendemos continuar seguindo essas coortes, buscar por mais participantes (em especial, buscar por mais SA). Além disso, com o recente avanço nos métodos séricos de biomarcadores para amiloide e tau, tentaremos incorporá-los ao nosso estudo.



***CONCLUSÕES***

## 6 Conclusões

Nosso estudo avaliou 45 idosos com DCS, 11 classificados como SA, além 27 idosos controles cognitivamente normais e sem DCS com objetivo principal de avaliar e comparar o perfil neuropsicológico, a deposição de amiloide cerebral, o metabolismo regional de glicose e o volume de substância cinzenta cerebral. As principais conclusões do estudo foram:

- 1) o grupo DCS não mostrou diferença na avaliação cognitiva em comparação ao grupo CN, enquanto o grupo SA apresentou melhor desempenho em alguns testes de memória e cognição global (MoCA, Memória Lógica II e evocação tardia do RAVLT);
- 2) o IFC se mostrou um questionário com boa sensibilidade e especificidade para a identificação de DCS, mas sem correlação com a carga amiloide;
- 3) os três grupos apresentaram o mesmo *status* amiloide no PET PIB; mas apenas no grupo DCS, a taxa de conversão em CCL teve uma associação com o PET amiloide positivo.
- 4) os SA com PET amiloide positivo apresentaram pior desempenho na evocação tardia do RAVLT;
- 5) a memória tardia do TMF da BBRC foi o teste de memória que melhor apresentou poder de distinguir os idosos DCS com PET amiloide positivo daqueles com PET amiloide negativo;

- 6) Os SA apresentaram aumento da atividade metabólica no núcleo caudado, na pars orbitalis do giro frontal inferior e no mesencéfalo e o aumento do volume de substância cinzenta do putamen na comparação com o grupo DCS. O córtex do cíngulo anterior apresentou um aumento discreto, mas que se correlacionou com o RAVLT. Todas essas estruturas podem ser correlacionar tanto pelas redes de saliência (ventral e dorsal), como pelas vias nigroestriatais e
- 7) o grupo DCS apresentou maior metabolismo de glicose na amígdala direita.



***ANEXOS***

## 8 Anexos

### Anexo A - Protocolo de Avaliação e Rastreamento Cognitivo

#### Pergunta de Rastreamento de Declínio Cognitivo Subjetivo

Você sente que a sua memória está piorando?

- Não.
- Sim, mas isso não me preocupa.
- Sim, e isso me preocupa.

#### Instrumento de Função Cognitiva

##### Instruções:

Por favor, preencha este formulário de forma independente, sem consultar ninguém. Responda a todas as perguntas com base de um ano atrás.

Se você deixou de fazer ou nunca fez algumas das atividades deste questionário (por exemplo, você não dirige mais automóvel ou não lida com dinheiro porque outra pessoa cuida disso) a resposta deve ser **não se aplica**.

Procure sempre responder **Sim** ou **Não** e somente responda **Talvez**, quando não puder utilizar **Sim** ou **Não**, ou seja, **quando você tiver dúvida**.

1. Comparado há um ano, você sente que sua memória piorou significativamente?

- Sim  Não  Talvez (pode ser)

2. As pessoas dizem que você repete a mesma pergunta várias vezes?

- Sim  Não  Talvez (pode ser)

3. Você tem perdido coisas com mais frequência?

- Sim  Não  Talvez (pode ser)



4. Em comparação com um ano atrás, você acha que você está precisando mais de anotações (por exemplo, escrever listas de compras, calendários)?

Sim  Não  Talvez (pode ser)

5. Você precisa de mais ajuda dos outros para se lembrar de compromissos, eventos familiares ou feriados?

Sim  Não  Talvez (pode ser)

6. Você tem mais dificuldade em se lembrar de nomes ou achar a palavra certa ou completar frases?

Sim  Não  Talvez (pode ser)

7. Você tem mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, mais dificuldade em dirigir à noite, se perde, tem acidentes)?

Sim  Não  Não se aplica (não dirijo carro)  Talvez (pode ser)

8. Em comparação há um ano, você tem mais dificuldade em lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular troco, fazer o imposto de renda)?

Sim  Não  Não se aplica  Talvez (pode ser)

9. Você está menos envolvido com atividades sociais (reuniões de família, outras reuniões, visitas, no clube, atividades religiosas, festas)?

Sim  Não  Talvez (pode ser)

10. O seu desempenho no trabalho pago ou voluntário diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?

Sim  Não  Não se aplica (não faço trabalho pago ou remunerado)  Talvez (pode ser)

11. Você tem mais dificuldade para seguir as notícias ou as histórias de livros, filmes ou TV?

Sim  Não  Talvez (pode ser)

12. Algumas atividades de lazer (por exemplo, jogar, palavras cruzadas, costura, tricô, pintura, trabalhos manuais, pequenos consertos em casa) estão muito mais difíceis para você agora do que de um ano atrás?

Sim  Não  Talvez (pode ser)

13. Você tem mais chance de se desorientar ou de se perder, por exemplo, quando viaja para outra cidade?

Sim  Não  Talvez (pode ser)

14. Em comparação com um ano atrás, você tem mais dificuldade em usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar ou micro-ondas) ou equipamentos eletrônicos (como um computador ou celular)?

Sim  Não  Talvez (pode ser)

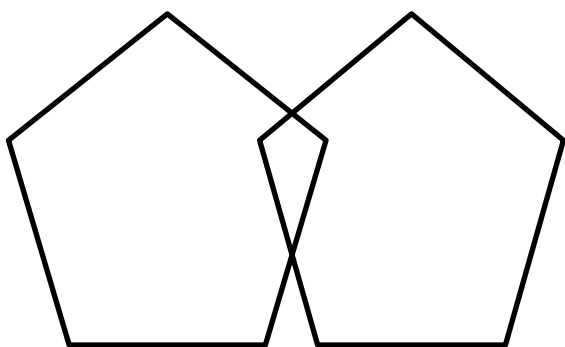
15. No último ano, você foi a um médico por causa de preocupações com memória?

Sim  Não

**Miniexame do Estado Mental (MEEM)**

<p><b>Orientação</b></p> <p>Dia da semana ( )</p> <p>Dia do mês ( )</p> <p>Mês ( )</p> <p>Ano ( )</p> <p>Hora aproximada ( )</p> <p>Local específico ( )</p> <p>Instituição ( )</p> <p>Bairro ou rua próxima ( )</p> <p>Cidade ( )</p> <p>Estado ( )</p>	<p><b>Linguagem</b></p> <p>Nomear um relógio ( ) e uma caneta ( )</p> <p>Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá” ( )</p> <p>Comando: “pegue este papel com a sua mão direita ( ), dobre ao meio ( ) e coloque no chão” ( )</p> <p>Ler e obedecer: “Feche os olhos” ( )</p> <p>Escrever uma frase ( )</p>
<p><b>Memória imediata</b></p> <p>vaso ( ) carro ( ) tijolo ( )</p>	<p><b>Habilidades visuoespaciais</b></p> <p>Copiar um desenho ( )</p>
<p><b>Atenção e cálculo</b></p> <p>93 ( ) 86 ( ) 79 ( ) 72 ( ) 65 ( )</p>	<p><b>Escore total:</b></p>
<p><b>Evocação</b></p> <p>vaso ( ) carro ( ) tijolo ( )</p>	

# Feche os olhos

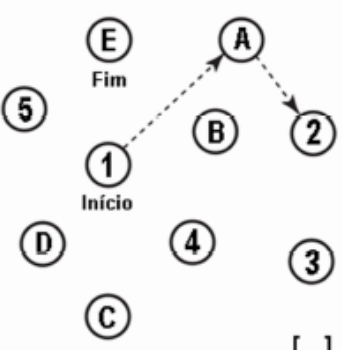
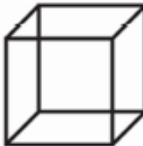
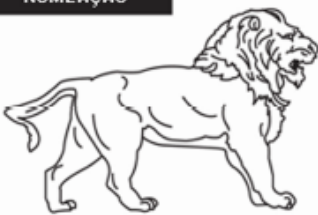
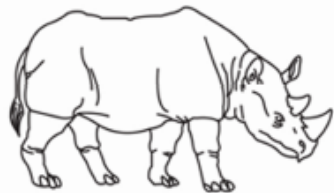
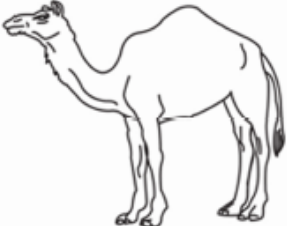


### Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)  
Versão Experimental Brasileira

Nome: \_\_\_\_\_  
Escolaridade: \_\_\_\_\_  
Sexo: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Data de avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_

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

## **Bateria Breve de Rastreio Cognitivo**

### **Identificação e Nomeação de 10 figuras**

Apresente a folha de papel com as figuras desenhadas e pergunte: Que figuras são estas? Se não for capaz de perceber adequadamente um ou dois itens ou de nomeá-los não corrija. Aceite o nome que o paciente deu e considere-os corretos na avaliação da memória.

### **Memória incidental**

Terminada a nomeação, esconda a folha e pergunte: Que figuras eu acabei de lhe mostrar? O número de itens evocados fornece o escore de Memória Incidental

### **Memória imediata**

Ao terminar, entregue novamente a folha ao examinando e diga: Olhe bem e procure memorizar estas figuras.

O tempo máximo permitido é de 30 segundos.

Novamente, esconda a folha e pergunte: Que figuras eu acabei de lhe mostrar?

O número de itens evocados fornece o escore de Memória Imediata.

### **Aprendizado**

Ao terminar, entregue novamente a folha ao examinando e diga: Olhe bem e procure memorizar estas figuras.

O tempo máximo permitido é de 30 segundos.

Novamente, esconda a folha e pergunte: Que figuras eu acabei de lhe mostrar?

O número de itens evocados fornece o escore do Aprendizado.

### **Testes de Iniciativa e Planejamento (Interferência)**

Dois testes são utilizados para avaliar funções executivas, linguagem e habilidades visuais-contrutivas.

**Teste de Fluência Verbal**

No teste de fluência verbal solicita-se ao examinando: Você deve falar todos os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar. Anote o número de animais lembrados em 1 minuto.

**Desenho do relógio** (Sunderland et al., 1989)

Dê uma folha de papel em branco e diga: Desenhe um relógio com todos os números. Coloque ponteiros marcando 2h45.

10 - hora certa

9 - leve distúrbio nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)

8 - distúrbios mais intensos nos ponteiros (p. ex.: anotando 2:20)

7 - ponteiros completamente errados

6 - uso inapropriado (p. ex.: uso de código digital ou de círculos envolvendo números)

5 - números em ordem inversa ou concentrados em alguma parte do relógio

4 - números faltando ou situados fora dos limites do relógio

3 - números e relógio não mais conectados. Ausência de ponteiros

2 - alguma evidência de ter entendido as instruções, mas vaga semelhança com relógio

1 - não tentou ou não conseguiu representar um relógio

**Memória tardia (5 minutos)**

Ao terminar o desenho, pergunte: Que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos? Se necessário, reforce, dizendo figuras desenhadas numa folha de papel plastificada.

O examinando tem até 60 segundos para responder.

O número de itens evocados fornece o escore de Memória Tardia.

**Reconhecimento**

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

Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas - intrusões.

**Escala de Depressão Geriátrica (EDG)**

1. Está satisfeito (a) com sua vida?  
Não (1) Sim (0)
2. Diminuiu a maior parte de suas atividades e interesses?  
Sim (1) Não (0)
3. Sente que a vida está vazia?  
Sim (1) Não (0)
4. Aborrece-se com frequência?  
Sim (1) Não (0)
5. Sente-se de bem com a vida na maior parte do tempo?  
Não (1) Sim (0)
6. Teme que algo ruim possa lhe acontecer?  
Sim (1) Não (0)
7. Sente-se feliz a maior parte do tempo?  
Não (1) Sim (0)
8. Sente-se frequentemente desamparado (a)?  
Sim (1) Não (0)
9. Prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?  
Sim (1) Não (0)
10. Acha que tem mais problemas de memória que a maioria?  
Sim (1) Não (0)
11. Acha que é maravilhoso estar vivo agora?  
Não (1) Sim (0)
12. Vale a pena viver como vive agora?  
Não (1) Sim (0)
13. Sente-se cheio(a) de energia?  
Não (1) Sim (0)
14. Acha que sua situação tem solução?  
Não (1) Sim (0)
15. Acha que tem muita gente em situação melhor?  
Sim (1) Não (0)

**Inventário de Ansiedade Geriátrica (IAG)**

**1.** Eu me preocupo em grande parte do tempo.

Concordo (1) Discordo (0)

**2.** Eu acho difícil tomar uma decisão.

Concordo (1) Discordo (0)

**3.** Sinto-me agitado com frequência.

Concordo (1) Discordo (0)

**4.** Eu acho difícil relaxar.

Concordo (1) Discordo (0)

**5.** Eu frequentemente não consigo aproveitar as coisas por causa de minhas preocupações.

Concordo (1) Discordo (0)

**6.** Pequenas coisas me aborrecem muito.

Concordo (1) Discordo (0)

**7.** Eu frequentemente sinto como se tivesse um “frio na barriga”.

Concordo (1) Discordo (0)

**8.** Eu penso que sou preocupado.

Concordo (1) Discordo (0)

**9.** Não posso deixar de preocupar-me mesmo com coisas triviais.

Concordo (1) Discordo (0)

**10.** Frequentemente me sinto nervoso.

Concordo (1) Discordo (0)

**11.** Meus próprios pensamentos com frequência me deixam ansioso.

Concordo (1) Discordo (0)

**12.** Tenho dor de estômago por causa das minhas preocupações.

Concordo (1) Discordo (0)



**13.** Eu me vejo como uma pessoa nervosa.

Concordo (1) Discordo (0)

**14.** Eu sempre espero que o pior irá acontecer.

Concordo (1) Discordo (0)

**15.** Frequentemente me sinto tremendo por dentro.

Concordo (1) Discordo (0)

**16.** Eu acho que minhas preocupações interferem na minha vida.

Concordo (1) Discordo (0)

**17.** Minhas preocupações frequentemente me oprimem.

Concordo (1) Discordo (0)

**18.** Às vezes eu sinto como se tivesse um grande no estomago.

Concordo (1) Discordo (0)

**19.** Eu perco coisas por me preocupar demais.

Concordo (1) Discordo (0)

**20.** Frequentemente me sinto chateado.

Concordo (1) Discordo (0)

**Questionário de Atividades Funcionais (QAF)****1. Ele (ela) manuseia seu próprio dinheiro?**

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

**2. Ele (ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho (a)?**

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

**3. Ele (ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?**

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

**4. Ele (ela) é capaz de preparar uma comida?**

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

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

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

**6. Ele (ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?**

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

**7. Ele (ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?**

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

**8. Ele (ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?**

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

**9. Ele (ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?**

- |                         |  |
|-------------------------|--|
| 0 - Normal              | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Faz com dificuldade | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade  |
| 2 - Necessita de ajuda  |  |
| 3 - Não é capaz         |  |

**10. Ele (ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?**

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| 0 - Normal                   | 0 - Nunca ficou, mas poderia ficar agora |
| 1 - Sim, com precauções      | 1 - Nunca ficou e teria dificuldade      |
| 2 - Sim, por curtos períodos |  |
| 3 - Não poderia              |  |

## Clinical Dementia Rating (CDR)

<b>Escore Clínico de Demência (CDR)</b>	<b>0</b>	<b>0,5</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
---	----------	------------	----------	----------	----------

	<b>Comprometimento</b>				
	<b>Normal - 0</b>	<b>Questionável - 0,5</b>	<b>Leve - 1</b>	<b>Moderado - 2</b>	<b>Severo - 3</b>
<b>Memória</b>	Sem perda de memória ou esquecimento leve e inconstante.	Esquecimento leve e constante (em oposição a eventual); recordação parcial de eventos; esquecimento "benigno".	Moderada perda de memória; mais marcada para eventos recentes; déficit interfere nas atividades cotidianas.	Perda de memória grave; somente retém material intensamente aprendido; material novo rapidamente perdido.	Perda de memória grave; restam apenas fragmentos.
<b>Orientação</b>	Plenamente orientado.	Plenamente orientado, exceto por leve dificuldade nas relações temporais.	Dificuldade moderada com relações temporais; orientado para o lugar do exame; pode ter desorientação geográfica em outros lugares.	Dificuldade grave com relações temporais; usualmente desorientado para o tempo, frequentemente para o espaço.	Orientado apenas para pessoa.
<b>Julgamento e resolução de problemas</b>	Resolve bem problemas diários e administra bem negócios e finanças; bom julgamento em relação ao desempenho prévio.	Leve dificuldade em resolver problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada para administrar problemas, similaridades e diferenças; julgamento social usualmente mantido.	Grave dificuldade em administrar problemas, similaridades e diferenças; julgamento social usualmente comprometido.	Incapaz de fazer julgamentos ou de resolver problemas.
<b>Assuntos Comunitários</b>	Função independente no nível usual no trabalho, em compras, grupos sociais ou de lazer.	Leve dificuldade nessas atividades	Incapaz de funcionar independentemente nessas atividades, embora ainda possa engajar-se em algumas; parece normal à inspeção casual.	Nenhuma referência a funcionamento independente fora de casa. Parece estar bem para ser levado a atividades fora de ambiente familiar.	Nenhuma referência a funcionamento independente fora de casa. Parece estar muito doente para ser levado a atividades fora de casa.
<b>Tarefas do Lar e Atividades de Lazer</b>	Vida no lar, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida no lar, passatempos e atividades intelectuais levemente comprometidos.	Dificuldade leve mas evidente nas funções do lar; tarefas mais difíceis abandonadas; passatempos e interesses mais complexos abandonados.	Somente tarefas simples preservadas, interesses muito restritos e mal sustentados.	Sem função significativa em casa.
<b>Autocuidado</b>	Plenamente capaz de autocuidado.		Necessita estímulo.	Requer ajuda para vestir-se, higiene e cuidado com objetos pessoais.	Requer muita ajuda para o cuidado pessoal, incontinência frequente.

**Anexo B - Protocolo de Avaliação Neuropsicológica**

## AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

## Projeto DCS

Nome:		Data de Nascimento:	
Idade:		Escolaridade:	
Data do exame:		Profissão:	
Nº:			

--

## TESTE AUDITIVO-VERBAL (DE REY) – RAVLT

LISTA A	1	2	3	4	5	LISTA B	B1	A6	A7	LISTA A
BALÃO						VASO				BALÃO
FLOR						INDIO				FLOR
LUA						SOFÁ				LUA
PATO						CAIXA				PATO
FOGO						MEIA				FOGO
LIVRO						RIO				LIVRO
CORPO						PONTO				CORPO
MESA						CHUVA				MESA
LEITE						CIRCO				LEITE
PEIXE						ROUPA				PEIXE
PORTA						CARRO				PORTA
SALA						CESTA				SALA
FILHO						DOCE				FILHO
BOCA						VENTO				BOCA
PAPEL						BOLO				PAPEL
TOTAL						TOTAL				

## LISTA PARA O RECONHECIMENTO

LUA (A)	COR	PONTO (B)	CESTA (B)	MEIA (B)
GALO	ÍNDIO (B)	FLOR (A)	SALA (A)	JARDIM
FOGO (A)	BALÃO (A)	ISCA	FILHO (A)	SOFÁ (B)
CHAPÉU	RUA	BOCA (A)	BOLA	FESTA
VASO (B)	PLANTA	CHUVA (B)	AULA	DOCE (B)
MESA (A)	ROUPA (B)	CAIXA (B)	MILHO	SOL
LAGO	CARRO (B)	ROSA	BOLO (B)	MÃE
PORTA (A)	PATO (A)	CIRCO (B)	PEIXE (A)	PAPEL (A)
DENTE	VACA	CORPO (A)	BOTÃO	MAR
RIO (B)	LIVRO (A)	LÁPIS	LEITE (A)	VENTO (B)

FIGURA COMPLEXA DE REY (recuperação)

FIGURA COMPLEXA DE REY (cópia)

MEMÓRIA LÓGICA (WMS-R)

Ana / Xavier / do Sul / de São Paulo / empregada / como cozinheira / no restaurante / da universidade / deu queixa / na delegacia / da cidade / que foi assaltada / na noite anterior / na rua principal / e roubada / em 56 reais. / Ela tinha 4 / crianças pequenas / o aluguel estava vencido / e eles não haviam comido / por dois dias. / Os policiais / emocionados pela estória da mulher / juntaram algum dinheiro / para ela.

Roberto / dos Santos / estava dirigindo / um caminhão / de dez toneladas / descendo a estrada / à noite / perto de Foz / do Iguaçu / carregando ovos / para Curitiba / quando seu eixo / quebrou. / O caminhão derrapou / saindo da estrada / caindo em uma vala. / Ele foi atirado / contra o painel / e fortemente sacudido. / Não havia tráfego / e ele duvidou que ajuda aparecesse. / Logo a seguir seu rádio de comunicação / chamou. / Ele rapidamente respondeu: / "Aqui é o gafanhoto".

Recuperação imediata A

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Recuperação tardia A

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Recuperação imediata B

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Recuperação tardia B

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

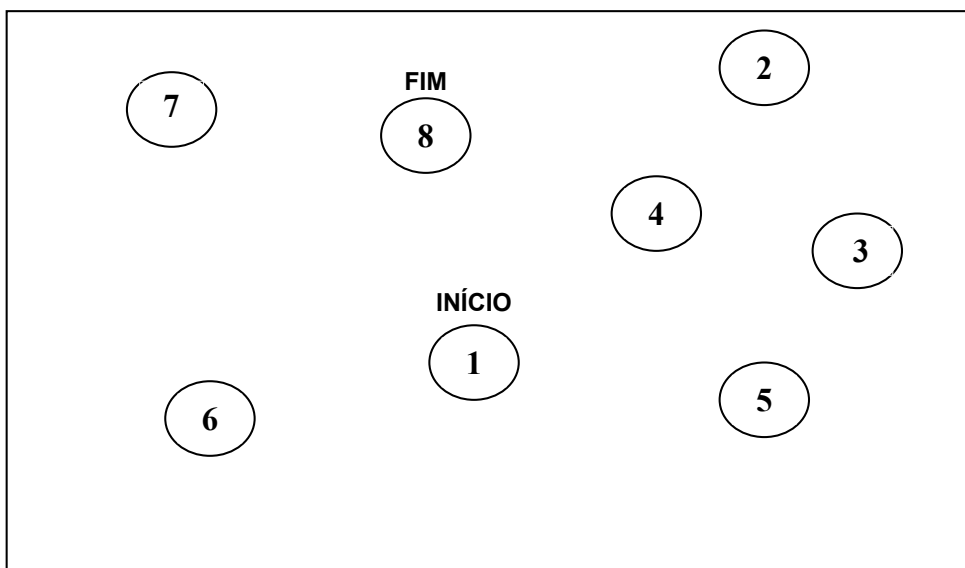
Memória Imediata (A + B – máx 50): \_\_\_\_\_ Perc.: \_\_\_\_\_

Memória Tardia (A + B - máx 50): \_\_\_\_\_ Perc.: \_\_\_\_\_

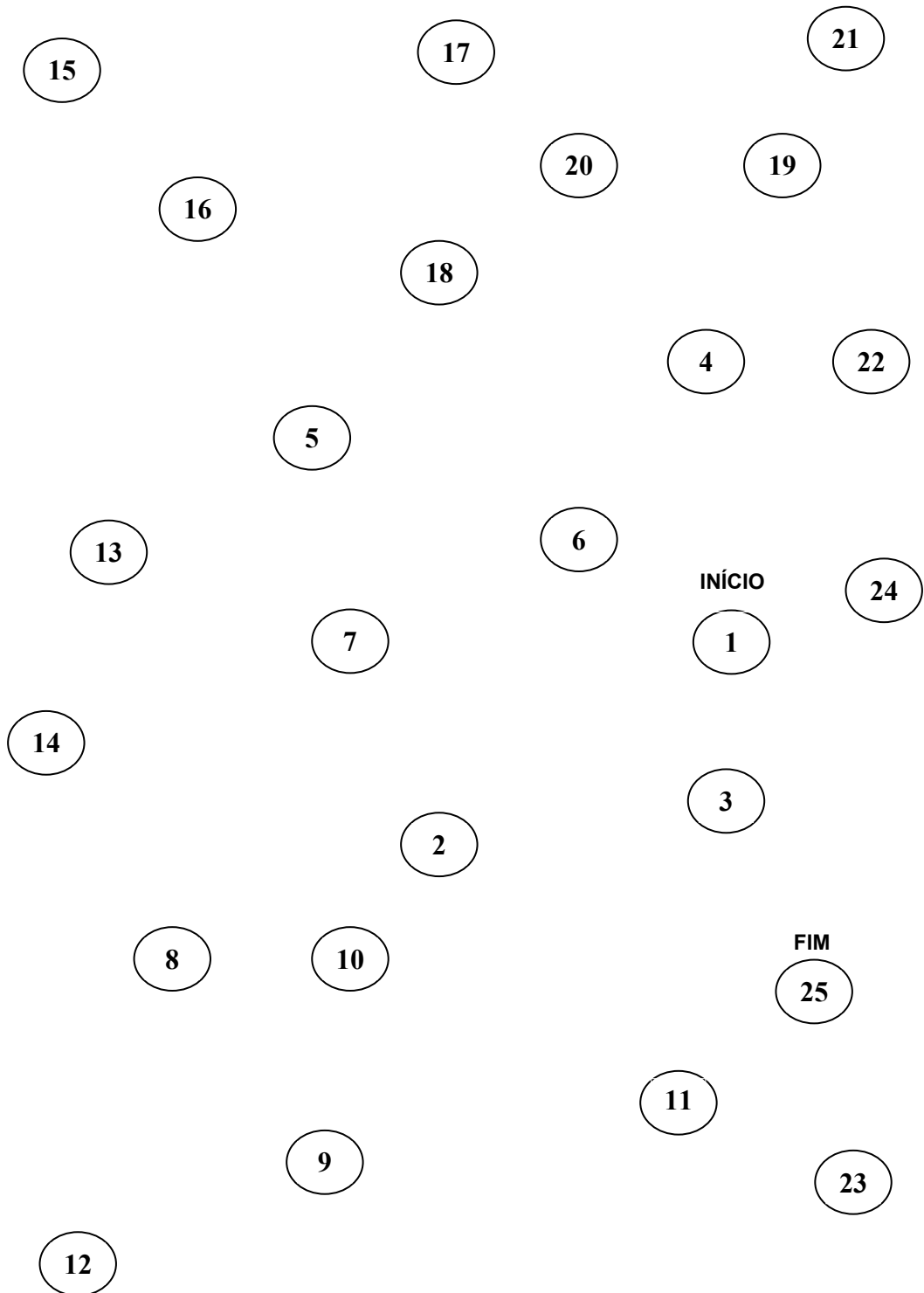
Falsos Reconhecimentos \_\_\_\_\_

Confabulação: \_\_\_\_\_ Intrusões: \_\_\_\_\_

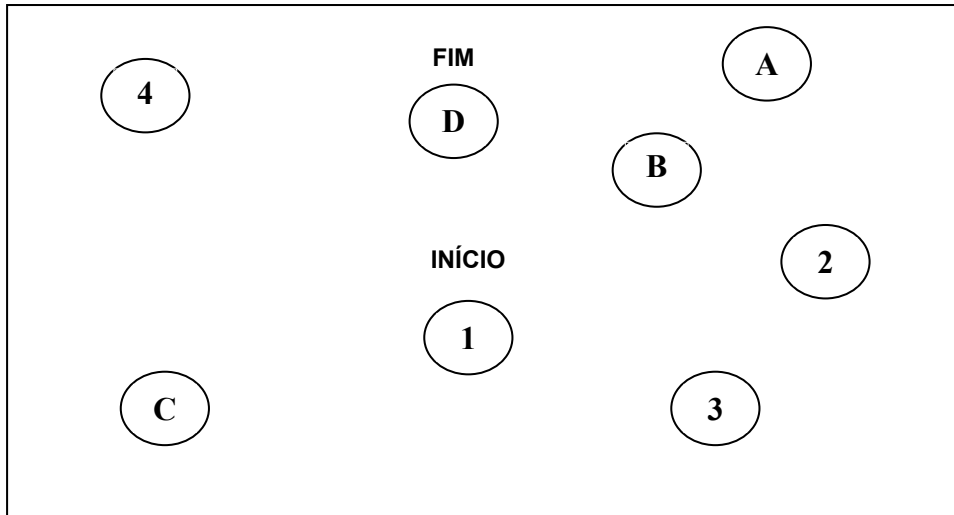
TRAIL MAKING TEST – PART A

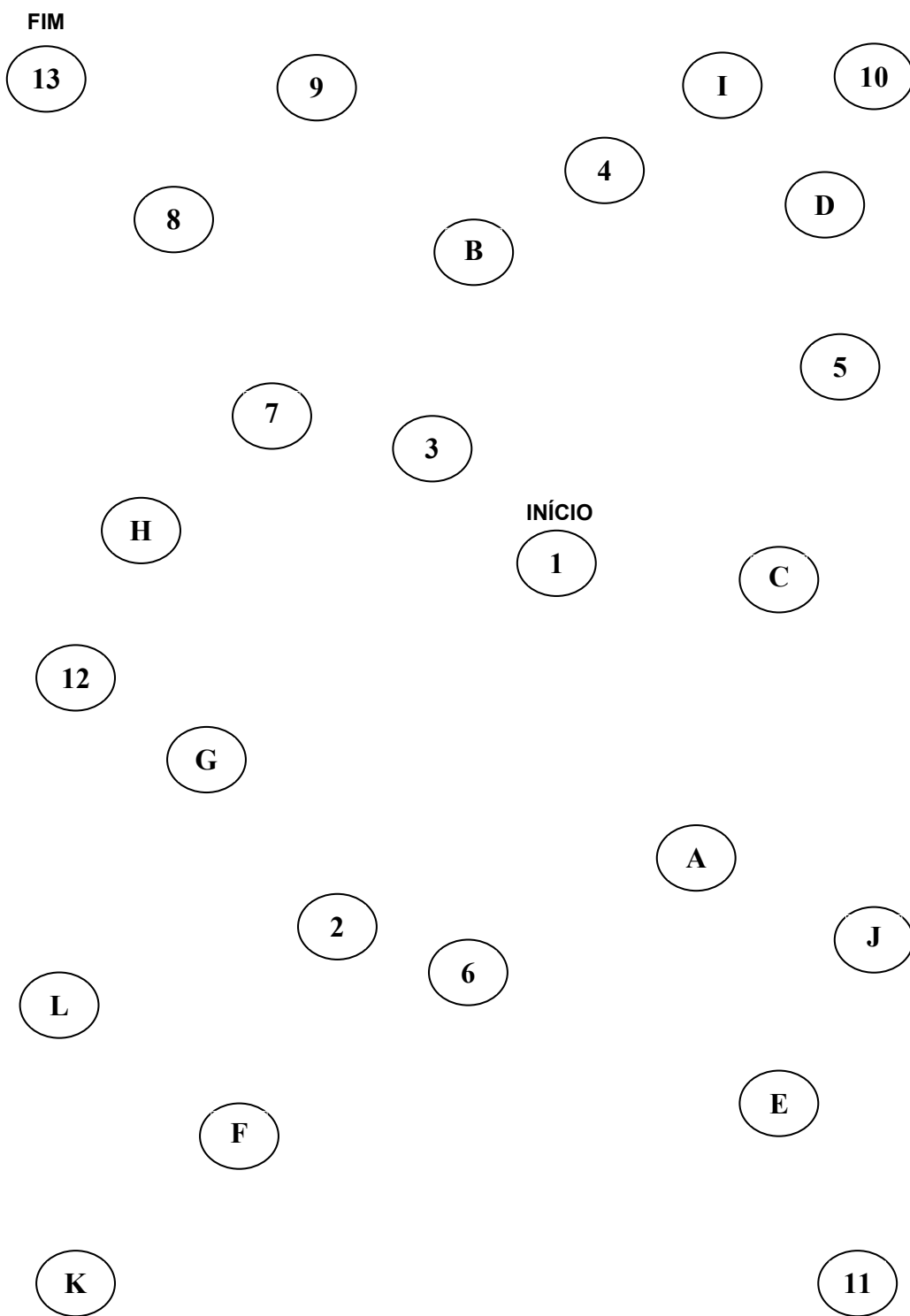






TRAIL MAKING TEST – PART B





## TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL

<b>Tempo</b>	<b>Supermercado</b>	<b>F</b>	<b>A</b>	<b>S</b>
0 – 15"				
16 – 30"				
31 – 45"				
46 – 60"				
	Total:	Total:	Total:	Total:
	Erros:	Erros:	Erros:	Erros:

## TESTE DE NOMEAÇÃO DE BOSTON

FIGURA	ACERTOS ESPONTÂNEOS	ACERTOS COM PISTA ESTÍMULO	ACERTOS COM PISTA FONÊMICA
1. <u>C</u> ama (peça de mobília)			
2. <u>Á</u> rvore (cresce lá fora)			
3. <u>L</u> ápis (usado para escrever)			
4. <u>C</u> asa (um tipo de edifício)			
5. <u>A</u> piço (usado para assobiar)			
6. <u>T</u> esoura (usado para cortar)			
7. <u>P</u> ente (usado para arrumar o cabelo)			
8. <u>F</u> lor (cresce no jardim)			
9. <u>S</u> errote (usado por marceneiros)			
10. <u>E</u> scova (usada na boca)			
11. <u>H</u> elicóptero (usado para voar)			
12. <u>V</u> assoura (usada para limpeza)			
13. <u>P</u> olvo (um animal marinho)			
14. <u>C</u> ogumelo (algo para comer)			
15. <u>C</u> abide (usa no armário)			
16. <u>C</u> adeira de rodas (tem em hospital)			
17. <u>C</u> amelo ( um animal)			
18. <u>M</u> áscara (parte de fantasia)			
19. <u>B</u> rigadeiro - <u>B</u> olo (algo para comer)			
20. <u>B</u> anço (usado para sentar)			
21. <u>R</u> aquete (usa em esportes)			
22. <u>C</u> aracol / Lesma (um animal)			
23. <u>V</u> ulcão (um tipo de montanha)			
24. <u>C</u> avalo-marinho (animal- marinho)			
25. <u>D</u> ardo/ <u>F</u> lecha (você atira ele)			
26. <u>C</u> anoa / <u>B</u> ote (usado na água)			
27. <u>G</u> lobo-terrestre (um tipo de mapa)			
28. <u>B</u> uquê / <u>A</u> rranjo (usado p/ decorar)			
29. <u>T</u> amanduá (um animal)			
30. <u>G</u> aita (instrumento musical)			
31. <u>E</u> lefante (um animal)			
32. <u>C</u> aju (uma fruta)			
33. <u>I</u> glu, <u>O</u> ca ou <u>F</u> orno (tipo de casa)			
34. <u>P</u> ernas-de-pau (usado p/ ficar alto )			
35. <u>D</u> ominó (um jogo)			
36. <u>C</u> actus (uma planta)			
37. <u>E</u> scada-rolante (você anda nela)			
38. <u>V</u> iolino (instrumento musical)			
39. <u>R</u> ede (você deita nela)			
40. <u>R</u> elógio-cuco (parte de relógio)			
41. <u>P</u> eru (uma ave)			
42. <u>T</u> ermômetro (os médicos usam )			
43. <u>C</u> risto Redentor (está no RJ)			
44. <u>F</u> ocinheira (cachorro usa)			
45. <u>S</u> aci ( personagem do folclore)			
46. <u>F</u> unil (usado com líquidos)			
47. <u>S</u> anfona (instrumento musical)			
48. <u>F</u> orca (usada pelo carrasco)			
49. <u>B</u> eterraba, nabo, cebola ( legume)			
50. <u>G</u> rampeador (p/ prender papéis)			

51. <u>Tran</u> ca/ <u>Trin</u> co/ <u>Tr</u> mela (tem na porta)			
52. <u>F</u> ita métrica, <u>T</u> rena (pedreiro usa)			
53. <u>L</u> upa (usado p/ ver as coisas aumentadas)			
54. <u>P</u> egador, <u>P</u> inça de gelo ( utensílio)			
55. <u>P</u> ão de Açúcar (tem no Rio -RJ)			
56. <u>E</u> stribos (usado em animais)			
57. <u>T</u> reliça, <u>C</u> erca, <u>G</u> rade (tem no jardim)			
58. <u>E</u> stojo ou caixa d. lápis (p/ desenho)			
59. <u>F</u> uradeira (usada para perfurar)			
60. <u>A</u> mpulheta (usado p/ medir tempo)			

**APURAÇÃO DOS RESULTADOS:**

1. TOTAL DE RESPOSTAS CORRETAS ESPONTÂNEAS (SEM PISTA): \_\_\_\_\_
2. TOTAL DE PISTAS-ESTÍMULO FORNECIDAS: \_\_\_\_\_
3. TOTAL DE ACERTOS APÓS PISTAS-ESTÍMULO: \_\_\_\_\_
4. TOTAL DE PISTAS FONÊMICAS FORNECIDAS: \_\_\_\_\_
5. TOTAL DE ACERTOS APÓS PISTAS FONÊMICAS FORNECIDAS: \_\_\_\_\_
6. TOTAL DE CORRETAS (1 + 3): \_\_\_\_\_
7. TOTAL DE PARAGNOSIAS VISUAIS: \_\_\_\_\_

**RACIOCÍNIO MATRICIAL**

(Interromper após 4 erros consecutivos)

Item	Resposta				
A	1	<b>2</b>	3	4	5
B	1	2	3	4	<b>5</b>
C	1	2	3	<b>4</b>	5
1.	1	2	<b>3</b>	4	5
2.	1	2	<b>3</b>	4	5
3.	1	<b>2</b>	3	4	5
4.	1	<b>2</b>	3	4	5
5.	1	2	<b>3</b>	4	5
6.	1	2	3	4	<b>5</b>
7.	<b>1</b>	2	3	4	5
8.	1	2	3	<b>4</b>	5
9.	1	2	3	<b>4</b>	5
10.	1	2	3	4	<b>5</b>
11.	<b>1</b>	2	3	4	5
12.	<b>1</b>	2	3	4	5

Item	Resposta				
13.	1	<b>2</b>	3	4	5
14.	1	2	<b>3</b>	4	5
15.	1	<b>2</b>	3	4	5
16.	1	<b>2</b>	3	4	5
17.	1	2	<b>3</b>	4	5
18.	1	2	3	4	<b>5</b>
19.	<b>1</b>	2	3	4	5
20.	1	2	3	<b>4</b>	5
21.	<b>1</b>	2	3	4	5
22.	1	<b>2</b>	3	4	5
23.	1	<b>2</b>	3	4	5
24.	1	2	<b>3</b>	4	5
25.	1	2	<b>3</b>	4	5
26.	1	2	3	4	<b>5</b>

## DÍGITOS

(Interromper caso ocorra erro nas duas tentativas de um mesmo item.)

*Ordem direta*

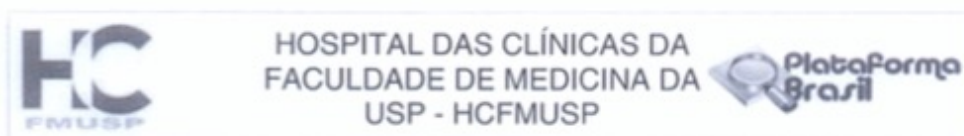
Item	Tentativa 1	Pontos (0 ou 1)	Tentativa 2	Pontos (0 ou 1)	Pontos itens 0, 1 ou 2
1.	1 - 7		6 - 3		
2.	5 - 8 - 2		6 - 9 - 4		
3.	6 - 4 - 3 - 9		7 - 2 - 8 - 6		
4.	4 - 2 - 7 - 3 - 1		7 - 5 - 8 - 3 - 6		
5.	6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		
6.	5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		
7.	3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4		5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		
8.	2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		
			Total de Pontos Ordem Direta (Máximo = 16)		

*Ordem Inversa*

Item	Tentativa 1	Pontos (0 ou 1)	Tentativa 2	Pontos (0 ou 1)	Pontos Itens 0, 1 ou 2
1.	2 - 4		5 - 7		
2.	4 - 1 - 5		6 - 2 - 9		
3.	3 - 2 - 7 - 9		4 - 9 - 6 - 8		
4.	1 - 5 - 2 - 8 - 6		6 - 1 - 8 - 4 - 3		
5.	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8		7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6		
6.	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5		4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8		
7.	7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3		9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8		
			Total de Pontos Ordem Inversa (Máximo = 14)		

**VOCABULÁRIO – WAIS III**  
(interromper após 6 erros consecutivos)



**Anexo C – Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP)****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** ANÁLISE DE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA COORTE DE IDOSOS NORMAIS, COM DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E COM DESEMPENHO EXCEPCIONAL DE MEMÓRIA.

**Pesquisador:** Ricardo Nitrini

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 62047616.0.0000.0068

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

**Patrocinador Principal:** FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO  
HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.833.828

**Apresentação do Projeto:**

O estudo "ANÁLISE DE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA COORTE DE IDOSOS NORMAIS, COM DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E COM DESEMPENHO EXCEPCIONAL DE MEMÓRIA" é um estudo prospectivo, longitudinal e observacional que apresenta como racional, que o declínio cognitivo subjetivo pode estar associado a maior depósito de beta amiloide, menor metabolismo glicolítico e menor espessura cortical em regiões comumente afetadas pela doença de Alzheimer; que indivíduos com desempenho excepcional de memória podem apresentar ao menor depósito de beta amiloide, maior metabolismo glicolítico e maior espessura cortical em regiões comumente afetadas pela doença de Alzheimer e que o grupo com declínio cognitivo subjetivo provavelmente terá pior desempenho em avaliações neuropsicológicas longitudinais; que o declínio cognitivo no seguimento longitudinal estará associado à positividade inicial dos biomarcadores; que o grupo com declínio cognitivo subjetivo apresentará maior frequência do alelo E4 da APOE e o grupo de "Superidosos", menor frequência.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** • Analisar e comparar a presença de biomarcadores da doença de Alzheimer

**Endereço:** Rua Ovídio 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:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Continuação do Parecer: 1.833.828

associados a uma resiliência que esses idosos têm aos efeitos do envelhecimento normal. Portanto, este presente projeto propõe-se a colaborar com esse crescente conhecimento, fundamental para compreensão dos estágios iniciais da enfermidade e assim direcioná-los como alvos de futuras intervenções terapêuticas. Além disso, não há estudos publicados com a população brasileira com seguimento longitudinal de idosos saudáveis com declínio cognitivo subjetivo e que os correlacionasse com biomarcadores da doença de Alzheimer. Também faltam estudos comparando indivíduos com declínio subjetivo com idosos com desempenho cognitivo excepcional. A amostra, embora constituída por idosos recrutados a partir de um ambulatório hospitalar, não será formada por sujeitos que procurarão serviço médico por queixa de memória e assim será possível a constituição de um grupo controle sem queixa e outro com declínio cognitivo e compará-los quanto ao desempenho em testes neuropsicológicos formais e quanto à positividade ou não dos biomarcadores para peptídeo amilóide (PET-CT com marcador amilóide) e para injúria neuronal (PET-CT com glicose marcada e ressonância magnética estrutural como morfometria cortical). Adicionalmente um terceiro grupo de "superidosos" (ou "SuperAgers") será formado e submetido à realização dos mesmos biomarcadores, algo ainda não explorado pela literatura médica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de estudo interessante, que visa analisar e comparar a presença de biomarcadores da doença de Alzheimer em uma coorte de idosos normais, com declínio cognitivo subjetivo e com desempenho cognitivo excepcional. A introdução e os objetivos são claros e a metodologia adequada para o estudo.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos estão adequados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências.

**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

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

Continuação do Parecer: 1.833.826

(PET-CT com marcador amiloide, PET-CT com glicose marcada e ressonância magnética estrutural) em uma coorte de idosos normais, com declínio cognitivo subjetivo e com desempenho cognitivo excepcional ("SuperAgers" ou superidosos). Objetivo Secundário:

- Avaliar e comparar o desempenho longitudinal em testes neuropsicológicos, padronizados para idade e escolaridade, entre os três grupos em seguimento anual por três anos.
- Correlacionar o desempenho longitudinal nas avaliações neuropsicológicas com a presença ou não de biomarcadores para doença de Alzheimer. • Analisar a sensibilidade da tarefa de memória integrativa (Short-Term Memory Binding - STMB) como marcador clínico de declínio cognitivo subjetivo e correlacioná-la com a presença de biomarcadores da doença de Alzheimer. • Classificar toda a amostra em quatro grupos conforme status de biomarcadores: negativo (A-/ND-), amiloidose apenas (A+/ND-), amiloidose com neurodegeneração (A+/ND+) e suspeita de patologia não-Alzheimer (A-/ND+); e compará-los quanto ao declínio subjetivo e ao desempenho na avaliação neuropsicológica.
- Analisar e comparar, entre os três grupos, as regiões anatómicas comumente com maior vulnerabilidade à patologia Alzheimer quanto à espessura cortical, metabolismo glicolítico e depósito de peptídeo amiloide. • Investigar se a presença do alelo 4 da APOE está relacionado com maior prevalência de declínio cognitivo subjetivo e com pior desempenho em testes neuropsicológicos.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Consiste em um estudo de risco mínimo. Benefícios: Diversos estudos vêm demonstrando que indivíduos com declínio cognitivo subjetivo experimentam maior risco de progressão para demência pela doença de Alzheimer. Adicionalmente, há evidências que esse grupo tem maior prevalência de biomarcadores positivos para amiloidose e neurodegeneração. Por consequência, os achados fortalecem a idéia de que as queixas cognitivas subjetivas podem ser um marcador clínico precoce da patologia e corroboram com o melhor entendimento da história natural da doença de Alzheimer a partir de fases pré-demenciais. No entanto, ainda não há uma clareza quais as características do declínio cognitivo subjetivo que sugerem um estágio pré-clínico da doença de Alzheimer. E isso se deve em parte pela falta de um consenso sobre como avaliar o declínio cognitivo subjetivo. No outro lado do espectro da cognição em idosos, há aqueles cujo envelhecimento não é acompanhado por um declínio em suas habilidades cognitivas. Esse grupo, denominado como "superidosos" ou "SuperAgers", constituem-se de idosos octa e nonagenários cujo desempenho em testes de memória iguala-se a de indivíduos 20 a 30 anos mais jovens. Embora haja poucos estudos, existem correlatos anatomopatológicos que possam estar

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



Continuação do Parecer: 1.833.828

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_797526.pdf	14/11/2016 17:02:54		Aceito
Folha de Rosto	ricardoadalbertofr156770001.pdf	14/11/2016 17:00:56	Ricardo Nitrini	Aceito
Outros	ricardoadalbertocadastro156770001cap pesq.pdf	14/11/2016 16:59:43	Ricardo Nitrini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Modelo_Parque_de_Equipamentos.pdf	14/11/2016 16:58:42	Ricardo Nitrini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Nitrini_Student.docx	08/11/2016 00:20:30	Ricardo Nitrini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_atualizado.docx	08/11/2016 00:20:11	Ricardo Nitrini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	APROVACAO_INRAD_045_2016_67.pdf	06/11/2016 22:48:13	Ricardo Nitrini	Aceito

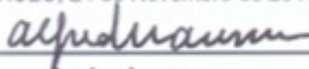
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 24 de Novembro de 2016



Assinado por:

**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

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

**Anexo D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
HCFMUSP  
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

---

**DADOS DA PESQUISA**

Título da pesquisa - **ANÁLISE DE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA COORTE DE IDOSOS NORMAIS, COM DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E COM DESEMPENHO EXCEPCIONAL DE MEMÓRIA.**

Pesquisador principal - Prof. Dr. Ricardo Nitrini

Pesquisador executante - Dr. Adalberto Studart Neto

Departamento/Instituto – Neurologia / Instituto Central

De acordo com a resolução 466/2012 os seguintes conteúdos devem fazer parte das explicações sobre a pesquisa

Convidamos o(a) Sr(a). para participar da pesquisa **ANÁLISE DE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA COORTE DE IDOSOS NORMAIS, COM DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E COM DESEMPENHO EXCEPCIONAL DE MEMÓRIA.**

O objetivo do estudo é investigar se a queixa de memória em idosos saudáveis correlaciona-se com maior risco de doença de Alzheimer e se idosos com memória excepcional têm esse menor risco. Portanto, este presente projeto justifica-se para colaborar com esse crescente conhecimento, fundamental para compreendermos os estágios iniciais da doença e assim direcioná-los como alvos de futuros tratamentos. A primeira avaliação ocorrerá de acordo com sua disponibilidade, englobando questionários e testes que envolvem raciocínio, atenção e memória. Não deverá ocorrer desconforto durante a execução das tarefas. O tempo previsto para a realização dos testes é de 2 horas, podendo

durar um pouco mais em cada caso. Essa avaliação será feita por um neurologista e por uma neuropsicóloga.

De acordo com o seu resultado nesses testes, você será convocado a realizar três exames de imagem (ressonância magnética, PET com marcador para glicose e PET com marcador para amiloide, que é a proteína que está presente na doença de Alzheimer), a serem realizados em dois dias, além da coleta de sangue para pesquisa do genótipo da Apolipoproteína E, que é um gene cujas evidências científicas apontam para um maior risco de desenvolver a doença. O sangue **não** será armazenado e **nem** reutilizado em outras pesquisas. O exame de ressonância magnética não causa nenhum mal conhecido à saúde, sendo contraindicado na presença de alguns metais, e para isto, é necessário o preenchimento de um questionário de verificação antes do exame. Há um ruído desconfortável, mas haverá um protetor de ouvido. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento você poderá apertar um botão para conclusão deste exame. Se este for o caso, basta pedir e você será retirado(a) prontamente. O aparelho possui diversos microfones e você irá se comunicar com o pesquisador em alguns intervalos durante o exame. O túnel é iluminado e tem um ventilador. Você não poderá ter problemas de ficar em ambiente fechado (claustrofobia). Apesar das imagens deste experimento não terem a finalidade de fazer diagnóstico, algumas vezes podem mostrar alterações. Caso isto aconteça, você será comunicado e, se desejar, encaminhado para acompanhamento no Hospital das Clínicas. Os exames de PET são exames que utilizam material radioativo para formar as imagens. Todos esses exames já são utilizados na prática médica há vários anos e não causam nenhum mal às pessoas. A exposição à radiação é baixa e por isso são exames considerados seguros, com risco mínimo. Antes do início do exame você precisará receber uma picada na veia para a coleta do exame e para injeção dos materiais (glicose marcada e marcador para amiloide). Você deverá vir em jejum para realização do exame de PET. Os exames de PET e ressonância duram cerca de 30 a 45 minutos cada. Trata-se de uma pesquisa de risco mínimo. Você será reconvidado a repetir os testes neuropsicológicos (os mesmos da primeira avaliação) após um, dois e três anos dos primeiros testes.

Não há benefício direto para o participante e não há ganho financeiro para participação na pesquisa. A sua participação na pesquisa contribuirá ao conhecimento sobre a doença de Alzheimer e, portanto, no futuro ajudar no desenvolvimento de novos tratamentos. Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas durante todo o período da pesquisa. Após o término da pesquisa, os participantes que precisarem de acompanhamento neurológico serão encaminhados ao ambulatório de Neurologia Cognitiva do Hospital das Clínicas. Não há despesas decorrentes da pesquisa, incluindo exames e consultas. Em eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, o participante terá toda assistência médica da instituição. Todos os dados pessoais serão mantidos em sigilos e os dados da pesquisa serão divulgados de forma impessoal, sem identificação do participante. Também serão garantidas as condições de plena liberdade a(o) senhor(a) de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. Em qualquer momento do estudo você poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência no seu acompanhamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A(o) senhor(a) será entregue uma via original do termo de consentimento.

O principal investigador é o **Professor Dr. Ricardo Nitrini** e o pesquisador executante é o **Dr. Adalberto Studart Neto**, que podem ser encontrados no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, CEP 05403-900, Cerqueira César, 5º andar. Telefone(s): 2661 6401 ou 26617877. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar, telefones: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“ANÁLISE DE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA COORTE DE IDOSOS NORMAIS, COM DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E COM DESEMPENHO EXCEPCIONAL DE MEMÓRIA.”**. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Prof. Dr. Ricardo Nitrini) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Dr. Adalberto Studart Neto) sobre a minha decisão em

participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

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

Prof. Dr Ricardo Nitri: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Dr Adalberto Studart Neto: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## **DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: \_\_\_\_\_

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: \_\_\_\_\_

SEXO: M  F  DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

\_\_\_\_\_  
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): \_\_\_\_\_.

DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: \_\_\_\_\_

SEXO: M  F  DATA NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_

BAIRRO: \_\_\_\_\_ CIDADE: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ TELEFONE: (\_\_\_\_) \_\_\_\_\_



## Anexo E – Aprovação do financiamento pela Fundação de Amparo à pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP)



### Processo

#### Identificação do Processo

<b>Número do Processo</b>	2016/25000-1 - Projeto de Pesquisa - Regular
<b>Situação</b>	Em Execução
<b>Grupo de Financiamento</b>	Auxílio à Pesquisa
<b>Linha de Fomento</b>	Programas Regulares / Auxílios a Pesquisa / Projeto de Pesquisa / Projeto de Pesquisa - Regular - Fluxo Contínuo
<b>Beneficiário</b>	Ricardo Nitrini
<b>Responsável</b>	Ricardo Nitrini
<b>Data Início</b>	01/09/2017
<b>Duração</b>	30 mês(es)
<b>Instituição de Pesquisa/Empresa</b>	Hospital das Clínicas de São Paulo/HC/SSSP
<b>Departamento</b>	Departamento de Neurologia
<b>Data de Abertura</b>	13/12/2016

#### Projeto - Identificação

##### Título em Português

ANÁLISE DE BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM UMA COORTE DE IDOSOS NORMAIS, COM DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E COM DESEMPENHO EXCEPCIONAL DE MEMÓRIA.

##### Título em Inglês

Alzheimer's disease biomarkers analysis in a cohort of normal elderly, elderly with subjective cognitive decline and elderly with exceptional performance memory.

##### Classificação

<b>Grande Área</b>	Ciências da Saúde
<b>Área</b>	Medicina
<b>Sub-área</b>	Outra Subárea Medicina
<b>Especialidade</b>	Neurologia

<b>Palavras-chave</b>	biomarcadores, Declínio cognitivo subjetivo, Doença de Alzheimer
-----------------------	--

#### Projeto - Instituições

##### Instituição de Pesquisa/Empresa Principal

**Nome** Hospital das Clínicas de São Paulo/HC/SSSP

## Anexo F - Versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC) - Versão do paciente

<b>Instrumento de Função Cognitiva (IFC) - Versão do Paciente</b>	
<b>Instruções:</b>	
Por favor, preencha este formulário de forma independente, sem consultar ninguém. Responda a todas as perguntas com base <b>de um ano atrás</b> .	
Se você deixou de fazer ou nunca fez algumas das atividades deste questionário (por exemplo, você não dirige mais automóvel ou não lida com dinheiro porque outra pessoa cuida disso) a resposta deve ser <b>não se aplica</b> .	
Procure sempre responder <b>Sim</b> ou <b>Não</b> e somente responda <b>Talvez</b> , quando não puder utilizar <b>Sim</b> ou <b>Não</b> , ou seja, <b>quando você tiver dúvida</b> .	
1. Comparado há um ano, você sente que sua memória piorou significativamente?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
2. As pessoas dizem que você repete a mesma pergunta várias vezes?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
3. Você tem perdido coisas com mais frequência?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
4. Você acha que ultimamente está precisando mais de anotações (por exemplo, escrever listas de compras, calendários)?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
5. Você precisa de mais ajuda dos outros para se lembrar de compromissos, eventos familiares ou feriados?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
6. Você tem mais dificuldade em se lembrar de nomes ou achar a palavra certa ou completar frases?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
7. Você tem mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, mais dificuldade em dirigir à noite, se perde, tem acidentes)?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica (não dirijo carro) <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
8. Em comparação há um ano, você tem mais dificuldade em lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular troco, fazer o imposto de renda)?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica (não lido com dinheiro) <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
9. Você está menos envolvido com atividades sociais (reuniões de família, outras reuniões, visitas, no clube, atividades religiosas, festas)?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
10. O seu desempenho no trabalho pago ou voluntário diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica (não faço trabalho pago ou remunerado) <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
11. Você tem mais dificuldade para seguir as notícias ou as histórias de livros, filmes ou TV, em comparação com um ano atrás?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
12. Algumas atividades de lazer (por exemplo, jogar, palavras cruzadas, costura, tricô, pintura, trabalhos manuais, pequenos consertos em casa) estão muito mais difíceis para você agora do que de um ano atrás?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
13. Você tem mais chance de se desorientar ou de se perder, por exemplo, quando viaja para outra cidade?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
14. Você tem mais dificuldade em usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar ou micro-ondas) ou equipamentos eletrônicos (como um computador ou celular)?	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)

## Anexo G -Versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC) - Versão do acompanhante

<b>Instrumento de Função Cognitiva (IFC) - Versão do Acompanhante</b>
<p><b>Instruções:</b>            Por favor, preencha este formulário de forma independente, <b>sem consultar</b> o paciente. Consultar outros membros da família, amigos e colegas do paciente é permitido. Responda a todas as perguntas com base <b>de um ano atrás</b>.            Se ele(a) deixou de fazer ou nunca fez algumas das atividades deste questionário (por exemplo, não dirige mais automóvel ou não lida com dinheiro porque outra pessoa cuida disso) a resposta deve ser <b>não se aplica</b>.            Procure sempre responder <b>Sim</b> ou <b>Não</b> e somente responda <b>Talvez</b>, quando não puder utilizar <b>Sim</b> ou <b>Não</b>, ou seja, <b>quando você tiver dúvida</b>.</p>
1. Você sente que ele(a) tem tido significativa piora da memória em comparação com um ano atrás? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
2. Ele(a) tende a repetir a mesma pergunta várias vezes? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
3. Ele(a) tem perdido coisas com mais frequência? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
4. Ele(a) ultimamente está precisando mais de anotações (por exemplo, escrever listas de compras, calendários)? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
5. Ele(a) precisa de mais ajuda dos outros para se lembrar de compromissos, eventos familiares ou feriados? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
6. Ele(a) tem mais dificuldade em se lembrar de nomes ou achar a palavra certa ou completar frases? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
7. Ele(a) tem mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, mais dificuldade em dirigir à noite, se perde, tem acidentes)? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica (não dirige carro) <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
8. Em comparação há um ano, ele(a) tem mais dificuldade em lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular troco, fazer o imposto de renda)? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica (não lida com dinheiro) <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
9. Ele(a) está menos interessado com atividades sociais (reuniões de família, outras reuniões, visitas, no clube, atividades religiosas, festas)? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
10. Você acredita, baseado na sua observação ou em comentários de colegas de trabalho, que o desempenho dele(a) no trabalho pago ou voluntário diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não se aplica (não faz trabalho pago ou remunerado) <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
11. Ele(a) tem mais dificuldade para seguir as notícias ou as histórias de livros, filmes ou TV, em comparação com um ano atrás? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
12. Algumas atividades de lazer (por exemplo, jogar, palavras cruzadas, costura, tricô, pintura, trabalhos manuais, pequenos consertos em casa) estão muito mais difíceis para ele(a) agora do que de um ano atrás? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
13. Ele(a) tem mais chance de se desorientar ou de se perder, por exemplo, quando viaja para outra cidade? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)
14. Ele(a) tem mais dificuldade em usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar ou micro-ondas) ou equipamentos eletrônicos (como um computador ou celular)? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Talvez (pode ser)

**Anexo H - Versão do paciente do Instrumento de Função Cognitiva (IFC): original, tradução inicial (T1 e T2), síntese da tradução, retrotradução (R1 e R2) e versão final**

<b>Instrumento de Função Cognitiva (IFC) - Versão do Paciente</b>				
<b>Original</b>	<b>Tradução inicial</b>	<b>Síntese da tradução</b>	<b>Retrotradução</b>	<b>Versão final</b>
<b>1.</b> Compared to one year ago, do you feel that your memory has declined substantially?	<b>T1:</b> Em comparação com um ano atrás, você sente que a sua memória tem diminuído substancialmente?  <b>T2:</b> Comparado há um ano, você sente que sua memória declinou muito?	<b>1.</b> Você sente que sua memória piorou significativamente no último ano?	<b>B1:</b> Do you feel your memory has significantly deteriorated over the last year?  <b>B2:</b> Do you feel that your memory has worsened significantly in the past year?	<b>1.</b> Comparado há um ano, você sente que sua memória piorou significativamente?
<b>2.</b> Do others tell you that you tend to repeat questions over and over?	<b>T1:</b> Outras pessoas dizem que você tende a repetir uma pergunta muitas vezes?  <b>T2:</b> As pessoas dizem que você repete a mesma pergunta várias vezes?	<b>2.</b> As pessoas dizem que você repete a mesma pergunta várias vezes?	<b>B1:</b> People say you repeat the same question several times?  <b>B2:</b> Do people say that you repeat the same question multiple times?	<b>2.</b> As pessoas dizem que você repete a mesma pergunta várias vezes?
<b>3.</b> Have you been misplacing things more often?	<b>T1:</b> Você vem perdendo coisas com mais frequência?  <b>T2:</b> Você tem colocado objetos em lugares incorretos mais frequentemente?	<b>3.</b> Você tem perdido coisas com mais frequência?	<b>B1:</b> Have you lost things more frequently?  <b>B2:</b> Have you been losing things more often?	<b>3.</b> Você tem perdido coisas com mais frequência?
<b>4.</b> Do you find that lately you are relying more on written reminders (e.g., shopping list, calendars)?	<b>T1:</b> Você acha que você está confiando/dependendo mais em lembretes por escrito (por exemplo, listas de compras, calendários)?  <b>T2:</b> Você acha que está dependendo mais de anotações (listas de compras, calendários)?	<b>4.</b> Você acha que você está dependendo mais de anotações (por exemplo, listas de compras, calendários)?	<b>B1:</b> Do you think you are depending more on notes (for example, shopping lists, calendars)?  <b>B2:</b> Do you think you are depending more on notes (for example, shopping lists, calendars)?	<b>4.</b> Você acha que você está dependendo mais de anotações (por exemplo, escrever listas de compras, calendários)?
<b>5.</b> Do you need more help from others to remember appointments, family occasions or holidays?	<b>T1:</b> Você precisa de mais ajuda de outros para lembrar compromissos, ocasiões familiares ou feriados?  <b>T2:</b> Você precisa de mais ajuda dos outros para se lembrar de compromissos, eventos familiares ou feriados?	<b>5.</b> Você precisa de mais ajuda dos outros para se lembrar de compromissos, eventos familiares ou feriados?	<b>B1:</b> Do you need more help from others to remember appointments, familiar events or holidays?  <b>B2:</b> Do you need more help from others to remember appointments, family events or holidays?	<b>5.</b> Você precisa de mais ajuda dos outros para se lembrar de compromissos, eventos familiares ou feriados?
<b>6.</b> Do you have more trouble	<b>T1:</b> Você tem mais dificuldade em lembrar	<b>6.</b> Você tem mais dificuldade em se	<b>B1:</b> Do you have more difficulties to	<b>6.</b> Você tem mais dificuldade em se

recalling names, finding the right word, or completing sentences?	nomes, encontrar a palavra certa, ou completar frases?  <b>T2:</b> Você tem mais dificuldade para se lembrar de nomes, achar a palavra correta ou completar frases?	lembrar de nomes, achar a palavra certa, ou completar frases?	remember names, to find the right word or to finish sentences?  <b>B2:</b> Do you have more trouble remembering names, finding the right word, or completing sentences?	lembrar de nomes, achar a palavra certa, ou completar frases?
<b>7.</b> Do you have more trouble driving (e.g., do you drive more slowly, have more trouble at night, tend to get lost, have accidents)?	<b>T1:</b> Você tem mais problemas para dirigir (por exemplo, dirigir mais lentamente, mais dificuldade em dirigir à noite, tende a se perder, ter acidentes)?  <b>T2:</b> Você tem mais dificuldade para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, tem mais dificuldade à noite, se perde, tem acidentes)?	<b>7.</b> Você tem mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, mais dificuldade em dirigir à noite, se perde, tem acidentes)?	<b>B1:</b> Do you have more difficulties to drive (for example, you drive more slowly, have difficulty to drive in the evening/at night, get yourself lost, and have/get involved in accidents)?  <b>B2:</b> Do you have more difficulty to drive (for example, driving slower, more difficulty to drive at night, getting lost, having accidents)?	<b>7.</b> Você tem mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, mais dificuldade em dirigir à noite, se perde, tem acidentes)?
<b>8.</b> Compared to one year ago, do you have more difficulty managing money (e.g., paying bills, calculating change, completing tax forms)?	<b>T1:</b> Em comparação a um ano atrás, você tem mais dificuldade em administrar o dinheiro (por exemplo, pagamento de contas, calculando troco, completar formulários de impostos)?  <b>T2:</b> Comparado a um ano atrás, você tem mais dificuldade de lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular o troco, completar o imposto de renda)?	<b>8.</b> Em comparação há um ano, você tem mais dificuldade em lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular troco, fazer o imposto de renda)?	<b>B1:</b> In comparison to one year ago, do you have more difficulty to handle/deal with money (for example, to pay bills, to calculate exchange, to prepare income tax)?  <b>B2:</b> Compared to a year ago, do you have more difficulty in dealing with money (for example, paying bills, calculating change, filling out income tax forms)?	<b>8.</b> Em comparação há um ano, você tem mais dificuldade em lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular troco, fazer o imposto de renda)?
<b>9.</b> Are you less involved in social activities?	<b>T1:</b> Você está menos envolvido em atividades sociais?  <b>T2:</b> Você está menos envolvido com atividades sociais?	<b>9.</b> Você está menos envolvido com atividades sociais?	<b>B1:</b> Are you less involved with social activities  <b>B2:</b> Are you less involved with social activities?	<b>9.</b> Você está menos envolvido com atividades sociais (reuniões de família, outras reuniões, visitas, no clube, atividades religiosas, festas)?
<b>10.</b> Has your work performance (paid or volunteer) declined significantly compared to one year ago?	<b>T1:</b> O seu desempenho no trabalho (remunerado ou voluntário) diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?	<b>10.</b> O seu desempenho no trabalho (remunerado ou voluntário) diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?	<b>B1:</b> Did your performance at work (paid or voluntary) decrease significantly in comparison to one year ago?	<b>10.</b> O seu desempenho no trabalho (pago ou voluntário) diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?

	<b>T2:</b> O seu desempenho no trabalho (remunerado ou voluntário) declinou significativamente, comparado a um ano atrás?		<b>B2:</b> Has your performance at work (paid or voluntary) decreased significantly, as compared to a year ago?	
<b>11.</b> Do you have more trouble following the news, or the plots of books, movies or TV shows, compared to one year ago?	<b>T1:</b> Você tem mais dificuldade para seguir as notícias ou os enredos de programas de livros, filmes ou TV, em comparação com um ano atrás?  <b>T2:</b> Você tem mais dificuldade de acompanhar notícias, ou o enredo de livros, filmes ou programas de TV, comparado a um ano atrás?	<b>11.</b> Você tem mais dificuldade para seguir as notícias ou as histórias de livros, filmes ou TV, em comparação a um ano atrás, em comparação com um ano atrás?	<b>B1:</b> Do you have more difficulty to follow the News or book histories, movies or TV, in comparison to one year ago?  <b>B2:</b> Do you have more trouble following the news or stories from books, movies or TV, as compared to a year ago?	<b>11.</b> Você tem mais dificuldade para seguir as notícias ou as histórias de livros, filmes ou TV, em comparação com um ano atrás?
<b>12.</b> Are there any activities (e.g., hobbies, such as card games, crafts) that are substantially more difficult for you now compared to one year ago?	<b>T1:</b> Há alguma atividade (por exemplo, hobbies, como jogos de cartas, artesanato) que são substancialmente mais difíceis para você agora, em comparação com um ano atrás?  <b>T2:</b> Algumas atividades (como jogar cartas ou artesanatos) estão muito mais difíceis para você agora do que há um ano?	<b>12.</b> Algumas atividades (como jogar cartas ou artesanatos) estão muito mais difíceis para você agora do que de um ano atrás?	<b>B1:</b> Some activities (such as playing cards or handicrafts) are harder to you now than one year ago?  <b>B2:</b> Are some activities (such as playing cards or doing craft works) much more difficult for you now than a year ago?	<b>12.</b> Algumas atividades de lazer (por exemplo, jogar, palavras cruzadas, costura, tricô, pintura, trabalhos manuais, pequenos consertos em casa) estão muito mais difíceis para você agora do que de um ano atrás?
<b>13.</b> Are you more likely to become disorientated, or get lost, for example when traveling to another city?	<b>T1:</b> Você está mais facilmente ficando desorientado, ou se perdendo, por exemplo, quando viaja para outra cidade?  <b>T2:</b> Você tem mais chance de se desorientar ou se perder, por exemplo, quando viaja para uma outra cidade?	<b>13.</b> Você fica mais desorientado ou se perde quando viaja para outra cidade?	<b>B1:</b> Are you more disoriented or do you get yourself lost when you travel to another city?  <b>B2:</b> Do you get more disoriented or get lost when traveling to another city?	<b>13.</b> Você fica mais desorientado ou se perde quando viaja para outra cidade?
<b>14.</b> Compared to one year ago, do you have more difficulty using household appliances (such as washing machine, VCR or computer)?	<b>T1:</b> Em comparação com um ano atrás, você tem mais dificuldade em usar aparelhos domésticos (como a máquina de lavar roupa, videocassete computador)?	<b>14.</b> Em comparação com um ano atrás, você tem mais dificuldade em usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar) ou equipamentos eletrônicos (como	<b>B1:</b> In comparison to one year ago, do you have more difficulty in handling electrical appliances (such as washing machine) or electronic devices (such as a computer or mobile phone)?	<b>14.</b> Em comparação com um ano atrás, você tem mais dificuldade em usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar ou micro-ondas) ou equipamentos

	<b>T2:</b> Comparado há um ano, você tem mais dificuldade de usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar ou micro-ondas, videocassete ou computador)?	um computador ou celular)?	<b>B2:</b> Compared to a year ago, do you have more difficulties in using home appliances (such as washing machine) or electronic equipments (such as a computer or cell phone)?	eletrônicos (como um computador ou celular)?
--	--	----------------------------	--	--

**Anexo I - Versão do acompanhante do Instrumento de Função Cognitiva (IFC): original, tradução inicial (T1 e T2), síntese da tradução, retrotradução (R1 e R2) e versão final**

<b>Instrumento de Função Cognitiva (IFC) - Versão do Acompanhante</b>				
<b>Original</b>	<b>Tradução inicial</b>	<b>Síntese da tradução</b>	<b>Retrotradução</b>	<b>Versão final</b>
<p><b>1.</b> Do you feel the subject has had a significant decline in memory compared to 1 year ago?</p>	<p><b>T1:</b> Você sente que a memória dele(a) tem tido declínio significativo em comparação com um ano atrás?</p> <p><b>T2:</b> Você sente que ele tem tido significativa piora da memória em comparação com um ano atrás?</p>	<p><b>1.</b> Você sente que ele(a) tem tido significativa piora da memória em comparação com um ano atrás?</p>	<p><b>B1:</b> Do you feel that he / she has had significant memory worsening compared to a year ago?</p> <p><b>B2:</b> Do you feel that he / she has had significant decline of memory compared to a year ago?</p>	<p><b>1.</b> Você sente que ele(a) tem tido significativa piora da memória em comparação com um ano atrás?</p>
<p><b>2.</b> Does the subject tend to ask the same question over and over?<sup>[SEP]</sup></p>	<p><b>T1:</b> Ele(a) tende a perguntar a mesma questão várias vezes?</p> <p><b>T2:</b> Ele tende a repetir a mesma pergunta várias vezes?</p>	<p><b>2.</b> Ele(a) tende a repetir a mesma pergunta várias vezes?</p>	<p><b>B1:</b> Does he / she tend to repeat the same question over and over?</p> <p><b>B2:</b> Does he / she tend to repeat the same question many times?</p>	<p><b>2.</b> Ele(a) tende a repetir a mesma pergunta várias vezes?</p>
<p><b>3.</b> Has the subject been misplacing things more often?<sup>[SEP]</sup></p>	<p><b>T1:</b> Ele(a) tem perdido coisas com mais frequência?</p> <p><b>T2:</b> Ele tem perdido coisas mais frequentemente?</p>	<p><b>3.</b> Ele(a) tem perdido coisas com mais frequência?</p>	<p><b>B1:</b> Has he / she misplacing things more frequently?</p> <p><b>B2:</b> Has he / she lost things more often?</p>	<p><b>3.</b> Ele(a) tem perdido coisas com mais frequência?</p>
<p><b>4.</b> Does it seem to you that lately the subject is relying more on written reminders (eg, shopping lists, calendars)?</p>	<p><b>T1:</b> Parece para você que ele(a) está precisando de mais lembretes por escrito (por exemplo, listas de compras, calendários)?</p> <p><b>T2:</b> Você acha que recentemente ele está dependendo mais de anotações (listas de compras, calendários)?</p>	<p><b>4.</b> Você acha que ele(a) ultimamente está precisando mais de anotações (por exemplo, escrever listas de compras, calendários)?</p>	<p><b>B1:</b> Do you think that he / she needs more notes lately (for example, writing shopping lists, calendars)?</p> <p><b>B2:</b> Do you think that he/she is ultimately need more annotations (eg. to write shopping lists, calendars)?</p>	<p><b>4.</b> Ele(a) ultimamente está precisando mais de anotações (por exemplo, escrever listas de compras, calendários)?</p>
<p><b>5.</b> Does the subject need more help from others to remember appointments, family occasions, or holidays?</p>	<p><b>T1:</b> Ele(a) precisa de mais ajuda de outras pessoas para se lembrar de compromissos, ocasiões familiares ou feriados?</p>	<p><b>5.</b> Ele(a) precisa de mais ajuda de outros para se lembrar de compromissos, ocasiões familiares ou feriados?</p>	<p><b>B1:</b> Does he / she need more help from others to remember appointments, family occasions or holidays?</p> <p><b>B2:</b> Does he / she need more help from</p>	<p><b>5.</b> Ele(a) precisa de mais ajuda dos outros para se lembrar de compromissos, eventos familiares ou feriados?</p>



	<b>T2:</b> Ele precisa de mais ajuda de outros para se lembrar de compromissos, ocasiões familiares ou feriados?		others to remember appointments, family occasions or holidays?	
<b>6.</b> Does the subject have more trouble recalling names, finding the right word, or completing sentences?	<b>T1:</b> Ele(a) tem mais problemas para lembrar nomes, encontrar a palavra certa ou completar frases?  <b>T2:</b> Ele tem mais dificuldades para lembrar nomes, encontrar a palavra certa ou completar frases?	<b>6.</b> Ele(a) tem mais dificuldades para lembrar nomes, encontrar a palavra certa ou completar frases?	<b>B1:</b> Does he / she have more difficulties to remember names, finding the right word or completing sentences?  <b>B2:</b> Does he / she have more trouble remembering names, finding the right word, or completing sentences?	<b>6.</b> Ele(a) tem mais dificuldade em se lembrar de nomes ou achar a palavra certa ou completar frases?
<b>7.</b> Is the subject having more trouble driving (eg, do you drive more slowly, have more trouble at night, tend to get lost, have accidents)?	<b>T1:</b> Ele(a) está tendo mais problemas para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, tem mais problemas à noite, tende a se perder, tem acidentes)?  <b>T2:</b> Ele tem tido mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, tem mais dificuldades à noite, tende a se perder, tem acidentes)?	<b>7.</b> Ele(a) tem tido mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, mais dificuldade em dirigir à noite, se perde, tem acidentes)?	<b>B1:</b> Has he/she had more difficulties driving (for example, driving more slowly, more difficulty driving at night, getting lost, having accidents)?  <b>B2:</b> Has he/she had more difficulty to drive (for example, driving slower, more difficulty to drive at night, getting lost, having accidents)?	<b>7.</b> Ele(a) tem mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, mais dificuldade em dirigir à noite, se perde, tem acidentes)?
<b>8.</b> Compared to 1 year ago, is the subject having more difficulty managing money (eg, paying bills, calculating change, completing tax forms)?	<b>T1:</b> Em comparação a um ano atrás, ele(a) está tendo mais dificuldade em administrar dinheiro (por exemplo, pagamento de contas, calculando troco, completar formulários de impostos)?  <b>T2:</b> Comparado a um ano atrás, ele tem mais dificuldade de lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular o troco, completar o imposto de renda)?	<b>8.</b> Em comparação há um ano, ele/ela tem mais dificuldade em lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular troco, fazer o imposto de renda)?	<b>B1:</b> In comparison to one year ago, does he / she have more difficulty to handle/deal with money (for example, to pay bills, to calculate exchange, to prepare income tax)?  <b>B2:</b> Compared to a year ago, does he / she have more difficulty in dealing with money (for example, paying bills, calculating change, filling out income tax forms)?	<b>8.</b> Em comparação há um ano, ele(a) tem mais dificuldade em lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular troco, fazer o imposto de renda)?

<p><b>9.</b> Is the subject less interested in social activities?</p>	<p><b>T1:</b> Ele/ela está menos interessado em atividades sociais?</p> <p><b>T2:</b> Ele está menos envolvido com atividades sociais?</p>	<p><b>9.</b> Ele(a) está menos envolvido com atividades sociais?</p>	<p><b>B1:</b> Is he / she less involved with social activities?</p> <p><b>B2:</b> Is he / she less involved with social activities?</p>	<p>9. Ele(a) está menos interessado com atividades sociais (reuniões de família, outras reuniões, visitas, no clube, atividades religiosas, festas)?</p>
<p><b>10.</b> Do you believe, based on your own observations or comments from the subject's coworkers, that the subject's work performance (paid or volunteer) has declined significantly, compared to 1 year ago?</p>	<p><b>T1:</b> Você acredita, com base em suas próprias observações ou comentários dos colegas de trabalho dele(a), que o desempenho do trabalho dele(a) (pago ou voluntário) diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?</p> <p><b>T2:</b> Você acredita, com base em suas próprias observações ou comentários dos colegas de trabalho dele, que o desempenho do trabalho dele (pago ou voluntário) declinou significativamente, comparado a um ano atrás?</p>	<p><b>10.</b> Você acredita, com base em suas próprias observações ou comentários dos colegas de trabalho dele(a), que o desempenho do trabalho dele(a) (pago ou voluntário) diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?</p>	<p><b>B1:</b> Do you believe, based on your own observations or comments from his co-workers, that his job performance (paid or voluntary) has significantly decreased compared to a year ago?</p> <p><b>B2:</b> Do you believe, based on your own observations or comments from his/her co-workers, that his/her performance at work (paid or voluntary) has significantly decreased compared to a year ago?</p>	<p><b>10.</b> Você acredita, baseado na sua observação ou em comentários de colegas de trabalho, que o desempenho dele(a) no trabalho pago ou voluntário diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?</p>
<p><b>11.</b> Does the subject have more trouble following the news, or the plots of books, movies, or TV shows, compared to 1 year ago?</p>	<p><b>T1:</b> Ele(a) tem mais dificuldade para seguir as notícias ou os enredos de programas de livros, filmes ou TV, em comparação com um ano atrás?</p> <p><b>T2:</b> Ele(a) tem mais dificuldade de acompanhar notícias, ou o enredo de livros, filmes ou programas de TV, comparado a um ano atrás?</p>	<p><b>11.</b> Ele(a) tem mais dificuldade para seguir as notícias ou os enredos de programas de livros, filmes ou TV, em comparação com um ano atrás?</p>	<p><b>B1:</b> Does he / she have more difficulty to follow the News or book histories, movies or TV, in comparison to one year ago?</p> <p><b>B2:</b> Does he / she have more trouble following the news or stories from books, movies or TV, as compared to a year ago?</p>	<p><b>11.</b> Ele(a) tem mais dificuldade para seguir as notícias ou as histórias de livros, filmes ou TV, em comparação com um ano atrás?</p>
<p><b>12.</b> Are there any activities (eg, hobbies, such as card games, crafts) that are substantially more difficult for the subject now compared to 1 year ago?</p>	<p><b>T1:</b> Há alguma atividade (por exemplo, hobbies, como jogos de cartas, artesanato) que são substancialmente mais difíceis para ele(a) agora em comparação com um ano atrás?</p>	<p><b>12.</b> Algumas atividades (como jogar cartas ou artesanatos) estão muito mais difíceis para ele(a) agora do que de um ano atrás?</p>	<p><b>B1:</b> Some activities (such as playing cards or handicrafts) are harder to him / her now than they were a year ago?</p> <p><b>B2:</b> Are some activities (such as playing cards or</p>	<p><b>12.</b> Algumas atividades de lazer (por exemplo, jogar, palavras cruzadas, costura, tricô, pintura, trabalhos manuais, pequenos consertos em casa) estão muito mais difíceis para ele(a)</p>

	<b>T2:</b> Algumas atividades (como jogar cartas ou artesanatos) estão muito mais difíceis para ele agora do que há um ano?		doing craft works) much more difficult for him / her now than a year ago?	agora do que de um ano atrás?
<b>13.</b> Is the subject more likely to become disoriented, or get lost, for example when traveling to another city?	<b>T1:</b> É mais provável que ele(a) fique desorientado ou se perca, por exemplo, ao viajar para outra cidade?  <b>T2:</b> Ele tem mais chance de se desorientar ou se perder, por exemplo, quando viaja para uma outra cidade?	<b>13.</b> Ele(a) tem mais chance de se desorientar ou se perder, por exemplo, quando viaja para uma outra cidade?	<b>B1:</b> Is he / she more likely to be disoriented or lost, for example, when he/she travels to another city?  <b>B2:</b> Is he / she more likely to be disoriented or lost, for example, when traveling to another city?	<b>13.</b> Ele(a) tem mais chance de se desorientar ou de se perder, por exemplo, quando viaja para outra cidade?
<b>14.</b> Does the subject have more difficulty using household appliances (such as the washing machine, VCR, or computer)?	<b>T1:</b> Ele(a) está com mais dificuldade para usar aparelhos eletrodomésticos (como máquina de lavar, videocassete ou computador)?  <b>T2:</b> Comparado há um ano, ele tem mais dificuldade de usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar ou micro-ondas, videocassete ou computador)?	<b>14.</b> Ele(a) tem mais dificuldade em usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar) ou equipamentos eletrônicos (como um computador ou celular)?	<b>B1:</b> In comparison to one year ago, does he/she have more difficulty in handling electrical appliances (such as washing machine) or electronic devices (such as a computer or mobile phone)?  <b>B2:</b> Compared to a year ago, does he/she have more difficulties in using home appliances (such as washing machine) or electronic equipments (such as a computer or cell phone)?	<b>14.</b> Ele(a) tem mais dificuldade em usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar ou micro-ondas) ou equipamentos eletrônicos (como um computador ou celular)?



## ***REFERÊNCIAS***

---

## 7 Referências

1. Anton SD, Woods AJ, Ashizawa T, Barb D, Buford TW, Carter CS, et al. Successful aging: Advancing the science of physical independence in older adults. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2015;24:304–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2015.09.005>
2. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol*. 2009;60:173–96.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2011;7(3):263–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
4. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza OV. O V, Dias-Tosta EE, Magaldi RMRM., et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the scientific department of cognitive neurology and aging of the Brazilian academy of neurology [Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer: Recomendações do Departamento Cien. Dement e Neuropsychol [Internet]. 2011;5(3):146–52. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/dn/v5n3/1980-5764-dn-5-03-00146.pdf%0Ahttp://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-80053377700&partnerID=40&md5=89e658421ee250c2e1e8096982dc8a46>
5. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2011;7(3):270–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>
6. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303–8.
7. Jessen F, Amariglio RE, Van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2014;10(6):844–52.

8. Jessen F, Amariglio RE, Buckley RF, van der Flier WM, Han Y, Molinuevo JL, et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *Lancet Neurol.* 2020;19(3):271–8.
9. Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annu Rev Clin Psychol.* 2017;13:369–96.
10. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, Buckley R, Dubois B, Ellis KA, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(3):296–311.
11. Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mösch E, Kaduszkiewicz H, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimer's Dement.* 2014;10(1):76–83.
12. Rönnlund M, Sundström A, Adolfsson R, Nilsson LG. Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: Evidence from the Betula prospective cohort study. *Alzheimer's Dement.* 2015;11(11):1385–92.
13. Kaup AR, Nettiksimmons J, Leblanc ES, Yaffe K. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology.* 2015;85(21):1852–8.
14. Reisberg B, Prichep L, Mosconi L, John ER, Glodzik-Sobanska L, Boksay I, et al. The pre-mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment stage of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2008;4(1 SUPPL. 1):98–108.
15. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, et al. 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;77(6):714–8.
16. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment - Beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004;256(3):240–6.
17. Jak AJ, Preis SR, Beiser AS, Seshadri S, Wolf PA, Bondi MW, et al. Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment and Dementia Risk in the Framingham Heart Study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2016;22(9):937–43.
18. Reid LM, MacLulich AMJ. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(5–6):471–85.
19. Jonker C, Geerlings MI, Schmand B. Are Memory Complaints Predictive for Dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2000;15(11):983–91.

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11113976>
20. Van Harten AC, Smits LL, Teunissen CE, Visser PJ, Koene T, Blankenstein MA, et al. Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology*. 2013;81(16):1409–16.
  21. Vaskivuo L, Hokkanen L, Hänninen T, Antikainen R, Bäckman L, Laatikainen T, et al. Associations between Prospective and Retrospective Subjective Memory Complaints and Neuropsychological Performance in Older Adults: The Finger Study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018;24(10):1099–109.
  22. César-Freitas KG, Suemoto CK, Power MC, Brucki SMD, Nitrini R. Incidence of dementia in a Brazilian population: The Tremembé Epidemiologic Study. *Alzheimer's Dement*. 2021;(January):1–10.
  23. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, Leng L, Zhu W. Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2010;6(1):11–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2009.10.002>
  24. van Harten AC, Mielke MM, Swenson-Dravis DM, Hagen CE, Edwards KK, Roberts RO, et al. Subjective cognitive decline and risk of MCI: The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology*. 2018;91(4):e300–12.
  25. Kryscio RJ, Abner EL, Cooper GE, Fardo DW, Jicha GA, Nelson PT, et al. Self-reported memory complaints: Implications from a longitudinal cohort with autopsies. *Neurology*. 2014;83(15):1359–65.
  26. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: Meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(6):439–51.
  27. Caselli RJ, Chen K, Locke DEC, Lee W, Roontiva A, Bandy D, et al. Subjective cognitive decline: Self and informant comparisons. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2014;10(1):93–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.01.003>
  28. Buckley RF, Maruff P, Ames D, Bourgeat P, Martins RN, Masters CL, et al. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2016;12(7):796–804. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2015.12.013>
  29. Gifford KA, Liu D, Lu Z, Tripodis Y, Cantwell NG, Palmisano J, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2014;10(3):319–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.007>

30. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, Amariglio RE, Berman LM, Boada M, et al. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *J Alzheimer's Dis*. 2015;48(S1):S63–86.
31. Jessen F, Kleineidam L, Wolfsgruber S, Bickel H, Brettschneider C, Fuchs A, et al. Prediction of dementia of Alzheimer type by different types of subjective cognitive decline. *Alzheimer's Dement*. 2020;16(12):1745–9.
32. Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M, et al. Mild cognitive impairment in general practice: Age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(4):307–16.
33. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Cahn-Weiner D, Jagust W, Baynes K, et al. The Measurement of Everyday Cognition (ECog): Scale Development and Psychometric Properties. *Neuropsychology*. 2008;22(4):531–44.
34. Gilewski MJ, Zelinski EM, Schaie KW. The Memory Functioning Questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychol Aging*. 1990;5(4):482–90.
35. Jorm AF. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): A review. *Int Psychogeriatrics*. 2004;16(3):275–93.
36. Crook TH, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *Int Psychogeriatr*. 1992;4(2):165–76.
37. Lozoya Delgado P, Ruiz Sánchez de León JM, Pedrero Pérez EJ. Validación de un cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes: relación entre las quejas subjetivas de memoria, la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Rev Neurol [Internet]*. 2012;54(03):137. Available from: <https://www.neurologia.com/articulo/2011283>
38. Go RCP, Duke LW, Harrell LE, Cody H, Bassett SS, Folstein MF, et al. Development and validation of a structured telephone interview for dementia assessment (STIDA): The NIMH genetics initiative. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1997;10(4):161–7.
39. Vogel A, Salem LC, Andersen BB, Waldemar G. Differences in quantitative methods for measuring subjective cognitive decline – results from a prospective memory clinic study. *Int Psychogeriatrics [Internet]*. 2016 Sep 7;28(9):1513–20. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1041610216000272/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1041610216000272/type/journal_article)
40. Walsh SP, Raman R, Jones KB, Aisen PS. ADCS Prevention Instrument Project: The Mail-In Cognitive Function Screening Instrument (MCFSI). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(SUPPL. 3):170–8.



41. Amariglio RE, Donohue MC, Marshall GA, Rentz DM, Salmon DP, Ferris SH, et al. Tracking early decline in cognitive function in older individuals at risk for Alzheimer disease dementia: The Alzheimer's disease cooperative study cognitive function instrument the Alzheimer's disease cooperative study cognitive function instrument. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):446–54.
42. Borelli WV, Labrea VN, Leal-Conceicao E, Portuguese MW, da Costa JC. Evaluating subjective cognitive decline: A systematic review of tools available for evaluating cognitive complaints in Portuguese. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021;79(3):238–47.
43. Scheltens P, Strooper B De, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. *Seminar Alzheimer's disease.* 2021;397.
44. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2021;7(1):1–21.
45. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2011;7(3):280–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
46. Hansson O, Batrla R, Brix B, Carrillo MC, Corradini V, Edelmayer RM, et al. The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid  $\beta$  and tau. *Alzheimer's Dement.* 2021;17(9):1575–82.
47. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol.* 2012;72(4):578–86.
48. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):119–28.
49. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med.* 2018;243(3):213–21.
50. Hampel H, Cummings J, Blennow K, Gao P, Jack CR, Vergallo A. Developing the ATX(N) classification for use across the Alzheimer disease continuum. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2021;17(9):580–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-021-00520-w>
51. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2018;14(4):535–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
52. Teunissen CE, Verberk IMW, Thijssen EH, Vermunt L, Hansson O,

- Zetterberg H, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. *Lancet Neurol* [Internet]. 2022;21(1):66–77. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6)
53. Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid- $\beta$  proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2018;14(4):225–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2018.9>
54. Lesman-Segev OH, La Joie R, Iaccarino L, Lobach I, Rosen HJ, Seo SW, et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol*. 2021;89(2):389–401.
55. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, et al. Amyloid-PET and 18F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol* [Internet]. 2020;19(11):951–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30314-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30314-8)
56. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, Barthel H, Akatsu H, Ouchi Y, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: Phase 3 study. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(8):964–74.
57. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L, et al. Association of Amyloid Positron Emission Tomography with Subsequent Change in Clinical Management among Medicare Beneficiaries with Mild Cognitive Impairment or Dementia. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;321(13):1286–94.
58. Ossenkoppele R, Smith R, Mattsson-Carlgen N, Groot C, Leuzy A, Strandberg O, et al. Accuracy of Tau Positron Emission Tomography as a Prognostic Marker in Preclinical and Prodromal Alzheimer Disease: A Head-to-Head Comparison against Amyloid Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Neurol*. 2021;78(8):961–71.
59. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, Lu M, Arora AK, Trucchio SP, et al. Positron Emission Tomography Imaging with [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA Neurol*. 2020;77(7):829–39.
60. Soleimani-Meigooni DN, Iaccarino L, Joie R La, Baker S, Bourakova V, Boxer AL, et al. 18F-flortaucipir PET to autopsy comparisons in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Brain*. 2020;143(11):3477–94.
61. Leuzy A, Smith R, Cullen NC, Strandberg O, Vogel JW, Binette AP, et al. Biomarker-Based Prediction of Longitudinal Tau Positron Emission Tomography in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol*. 2021;

62. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science* (80- ). 1992;256(5054):184–5.
63. Knopman DS, Haeblerlein SB, Carrillo MC, Hendrix JA, Kerchner G, Margolin R, et al. The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Research Framework for Alzheimer's disease: Perspectives from the Research Roundtable. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2018;14(4):563–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.03.002>
64. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021;20(6):484–96.
65. Jack CR, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM, et al. Age-specific population frequencies of cerebral  $\beta$ -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50–89 years: A cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):997–1005.
66. Toledo JB, Zetterberg H, Van Harten AC, Glodzik L, Martinez-Lage P, Bocchio-Chiavetto L, et al. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker in cognitively normal subjects. *Brain*. 2015;138(9):2701–15.
67. Toledo JB, Bjerke M, Chen K, Rozycki M, Jack CR, Weiner MW, et al. Memory, executive, and multidomain subtle cognitive impairment: Clinical and biomarker findings. *Neurology*. 2015;85(2):144–53.
68. Snitz BE, Weissfeld LA, Lopez OL, Kuller LH, Saxton J, Singhabahu DM, et al. Cognitive trajectories associated with  $\beta$ -amyloid deposition in the oldest-old without dementia. *Neurology*. 2013;80(15):1378–84.
69. Villain N, Chételat G, Grassiot B, Bourgeat P, Jones G, Ellis KA, et al. Regional dynamics of amyloid- $\beta$  deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain*. 2012;135(7):2126–39.
70. Resnick SM, Sojkova J, Zhou Y, An Y, Ye W, Holt DP, et al. Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PiB. *Neurology*. 2010;74(10):807–15.
71. Doré V, Villemagne VL, Bourgeat P, Fripp J, Acosta O, Chételat G, et al. Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between  $a\beta$  deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(7):903–11.
72. Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, Wadsworth LP, Lorus N, Sullivan C, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia* [Internet]. 2012;50(12):2880–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.08.011>

73. Perrotin A, La Joie R, de La Sayette V, Barré L, Mézenge F, Mutlu J, et al. Subjective cognitive decline in cognitively normal elders from the community or from a memory clinic: Differential affective and imaging correlates. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(5):550–60.
74. Buckley RF, Villemagne VL, Masters CL, Ellis KA, Rowe CC, Johnson K, et al. A Conceptualization of the Utility of Subjective Cognitive Decline in Clinical Trials of Preclinical Alzheimer's Disease. *J Mol Neurosci* [Internet]. 2016;60(3):354–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-016-0810-z>
75. Chételat G, La Joie R, Villain N, Perrotin A, De La Sayette V, Eustache F, et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2013;2(1):356–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.02.006>
76. Janssen O, Jansen WJ, Vos SJB, Boada M, Parnetti L, Gabryelewicz T, et al. Characteristics of subjective cognitive decline associated with amyloid positivity. *Alzheimer's Dement.* 2021;(July):1–14.
77. Wake T, Tabuchi H, Funaki K, Ito D, Yamagata B, Yoshizaki T, et al. Disclosure of Amyloid Status for Risk of Alzheimer Disease to Cognitively Normal Research Participants With Subjective Cognitive Decline: A Longitudinal Study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2020;35.
78. Hollands S, Lim YY, Buckley R, Pietrzak RH, Snyder PJ, Ames D, et al. Amyloid- $\beta$  related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *J Alzheimer's Dis.* 2015;43(2):677–86.
79. Cantero JL, Iglesias JE, Van Leemput K, Atienza M. Regional hippocampal atrophy and higher levels of plasma amyloid-beta are associated with subjective memory complaints in nondemented elderly subjects. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(9):1210–5.
80. Jessen F, Feyen L, Freymann K, Tepest R, Maier W, Heun R, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging.* 2006;27(12):1751–6.
81. Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, Boecker H, Heneka M, Wagner M, et al. Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment. *Alzheimer's Dement.* 2014;10(1):99–108.
82. Schultz SA, Oh JM, Kosciak RL, Dowling NM, Gallagher CL, Carlsson CM, et al. Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-age adults at risk of AD. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* [Internet]. 2015;1(1):33–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dadm.2014.11.010>
83. Erk S, Spottke A, Meisen A, Wagner M, Walter H, Jessen F. Evidence of

- neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(8):845–52.
84. Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, Morita N, Kajimoto K, Ihara M, et al. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2015;36(6):2145–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.006>
85. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2009;8(7):619–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70139-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70139-5)
86. Wolfgruber S, Jessen F, Koppara A, Kleineidam L, Schmidtke K, Frölich L, et al. Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI. *Neurology*. 2015;84(12):1261–8.
87. Sierra-Rio A, Balasa M, Olives J, Antonell A, Iranzo A, Castellví M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers predict clinical evolution in patients with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis*. 2016;16(1–2):69–76.
88. Altomare D, De Wilde A, Ossenkuppele R, Pelkmans W, Bouwman F, Groot C, et al. Applying the ATN scheme in a memory clinic population: The ABIDE project. *Neurology*. 2019;93(17):E1635–46.
89. Ebenau JL, Timmers T, Wesselman LMP, Verberk IMW, Verfaillie SCJ, Slot RER, et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology*. 2020;95(1):46–58.
90. Depp CA, Harmell A, Vahia I V. Successful cognitive aging. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2012;10(5):35–50. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/7854\\_2011\\_158](http://link.springer.com/10.1007/7854_2011_158)
91. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2022;7(2):e105–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
92. Baran TM, Lin FV. Amyloid and FDG PET of Successful Cognitive Aging: Global and Cingulate-Specific Differences. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(1):307–18.
93. Dang C, Yassi N, Harrington KD, Xia Y, Lim YY, Ames D, et al. Rates of age- and amyloid  $\beta$ -associated cortical atrophy in older adults with superior memory performance. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2019;11:566–75.

94. Gefen T, Kawles A, Makowski-Woidan B, Engelmeyer J, Ayala I, Abbassian P, et al. Paucity of Entorhinal Cortex Pathology of the Alzheimer's Type in SuperAgers with Superior Memory Performance. *Cereb Cortex*. 2021;31(7):3177–83.
95. Zhang J, Andreano JM, Dickerson BC, Touroutoglou A, Barrett LF. Stronger Functional Connectivity in the Default Mode and Salience Networks Is Associated with Youthful Memory in Superaging. *Cereb Cortex*. 2020;30(1):72–84.
96. Harrison TM, Weintraub S, Mesulam MM, Rogalski E. Superior memory and higher cortical volumes in unusually successful cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(6):1081–5.
97. Rogalski EJ, Gefen T, Shi J, Samimi M, Bigio E, Weintraub S, et al. Youthful memory capacity in old brains: Anatomic and genetic clues from the Northwestern SuperAging Project. *J Cogn Neurosci*. 2013;25(1):29–36.
98. Cosco TD, Prina AM, Perales J, Stephan BCM, Brayne C. Operational definitions of successful aging: A systematic review. *Int Psychogeriatrics*. 2014;26(3):373–81.
99. Cosco TD, Prina AM, Perales J, Stephan BCM, Brayne C. Lay perspectives of successful ageing: A systematic review and meta-ethnography. *BMJ Open*. 2013;3(6):1–10.
100. Gefen T, Gefen T, Peterson M, Papastefan ST, Martersteck A, Whitney K, et al. Morphometric and Histologic Substrates of Cingulate Integrity in Elders with Exceptional Memory Capacity. *J Neurosci*. 2015;35(4):1781–91.
101. Borelli WV, Carmona KC, Studart-Neto A, Nitri R, Caramelli P, da Costa JC. Operationalized definition of older adults with high cognitive performance. *Dement e Neuropsychol*. 2018;12(3):221–7.
102. Arenaza-Urquijo EM, Przybelski SA, Lesnick TL, Graff-Radford J, MacHulda MM, Knopman DS, et al. The metabolic brain signature of cognitive resilience in the 80+: Beyond Alzheimer pathologies. *Brain*. 2019;142(4):1134–47.
103. Dang C, Harrington KD, Lim YY, Ames D, Hassenstab J, Laws SM, et al. Superior Memory Reduces 8-year Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia but Not Amyloid  $\beta$ -Associated Cognitive Decline in Older Adults. *Arch Clin Neuropsychol*. 2019;34(5):585–98.
104. Harrison TM, Maass A, Baker SL, Jagust WJ. Brain morphology, cognition, and  $\beta$ -amyloid in older adults with superior memory performance. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2018;67:162–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.024>
105. Pudas S, Persson J, Josefsson M, de Luna X, Nilsson LG, Nyberg L. Brain

- characteristics of individuals resisting age-related cognitive decline over two decades. *J Neurosci*. 2013;33(20):8668–77.
106. Sun FW, Stepanovic MR, Andreano J, Barrett LF, Touroutoglou A, Dickerson BC. Youthful brains in older adults: Preserved neuroanatomy in the default mode and salience networks contributes to youthful memory in superaging. *J Neurosci*. 2016;36(37):9659–68.
107. Dekhtyar M, Papp K V., Buckley R, Jacobs HIL, Schultz AP, Johnson KA, et al. Neuroimaging markers associated with maintenance of optimal memory performance in late-life. *Neuropsychologia* [Internet]. 2017;100(January):164–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.037>
108. Borelli WV, Leal-Conceição E, Andrade MA, Esper NB, Feltes PK, Soder RB, et al. Increased Glucose Activity in Subgenual Anterior Cingulate and Hippocampus of High Performing Older Adults, despite Amyloid Burden. *J Alzheimer's Dis*. 2021;81(4):1419–28.
109. Hoenig MC, Willscheid N, Bischof GN, Van Eimeren T, Drzezga A. Assessment of Tau Tangles and Amyloid- $\beta$  Plaques among Super Agers Using PET Imaging. *JAMA Netw Open*. 2020;3(12):1–6.
110. Rogalski E, Gefen T, Mao Q, Connelly M, Weintraub S, Geula C, et al. Cognitive trajectories and spectrum of neuropathology in SuperAgers: The first 10 cases. *Hippocampus*. 2019;29(5):458–67.
111. Huentelman MJ, Piras IS, Siniard AL, De Both MD, Richholt RF, Balak CD, et al. Associations of MAP2K3 gene variants with superior memory in SuperAgers. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(MAY):1–5.
112. Rizzi L, Maria Portal M, Eduardo Alves Batista C, Missiaggia L, Roriz-Cruz M. CSF A $\beta$ 1–42 but not p-Tau181 differentiates aMCI from SCI. *Brain Res* [Internet]. 2018;1678:27–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.10.008>
113. Borelli WV, Schilling LP, Radaelli G, Ferreira LB, Pisani L, Portuguese MW, et al. Neurobiological findings associated with high cognitive performance in older adults: A systematic review. *Int Psychogeriatrics*. 2018;30(12):1813–25.
114. de Godoy LL, Alves CAPF, Saavedra JSM, Studart-Neto A, Nitrini R, da Costa Leite C, et al. Understanding brain resilience in superagers: a systematic review. *Neuroradiology*. 2021;63(5):663–83.
115. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3 B):777–81.
116. 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* [Internet]. 1975 Nov;12(3):189–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022395675900266>
117. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* [Internet]. 1982 May 1;37(3):323–9. Available from: <https://academic.oup.com/geronj/article-lookup/doi/10.1093/geronj/37.3.323>
  118. Dutra MC, dos Ribeiro RS, Pinheiro SB, de Melo GF, de Carvalho GA. Acurácia e confiabilidade do questionário de pfeffer para a população idosa Brasileira. *Dement e Neuropsychol*. 2015;9(2):176–83.
  119. Maia ALG, Godinho C, Ferreira ED, Almeida V, Schuh A, Kaye J, et al. Application of the Brazilian version of the CDR scale in samples of dementia patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2006;64(2 B):485–9.
  120. Almeida OP, Almeida SA. Reliability of the Brazilian version of the geriatric depression scale (GDS) short form. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2 B):421–6.
  121. Martiny C, de Oliveira E Silva AC, Nardi AE, Pachana NA. Translation and cross-cultural adaptation of the brazilian version of the geriatric anxiety inventory (GAI). *Arch Clin Psychiatry*. 2011;38(1):08–12.
  122. Cesar KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(11):775–81.
  123. Nitrini R, Maria S, Bucki D, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The figure memory test impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement e Neuropsychol* 2021;15(2):173–85.
  124. Nitrini R, Helena Lefèvre B, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PEM, Sauaia N, et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457–65.
  125. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(4):634–8.
  126. Figueiredo VLM de, Nascimento E do. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicol Teor e Pesqui*. 2007;23(3):313–8.
  127. Campanholo KR, Romão MA, De Almeida M, Machado R, Serrao VT, Gonçalves D, et al. 26 Trail-making and Stroop tests in a Brazilian sample Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test DESEMPENHO DE UMA AMOSTRA DE ADULTOS BRASILEIROS NO TRAILL MAKING TEST E STROOP TEST. *Dement*



- Neuropsychol.* 2014;8(1):26–31.
128. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dement Neuropsychol.* 2009;3(1):55–60.
  129. Jamus DR, Mäder MJ. A Figura Complexa de Rey e seu papel na avaliação neuropsicológica. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2005;11(4):193–8.
  130. De Oliveira CR, De Lima MMBMP, Esteves CS, Gonzatti V, Viana SAR, Irigaray TQ, et al. Normative data of the Brazilian elderly in Logical Memory subtest of WMS-R. *Aval Psicol.* 2017;16(1):11–8.
  131. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LDSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):324–9.
  132. de Paula JJ, Melo LPC, Nicolato R, de Moraes EN, Bicalho MA, Hamdan AC, et al. Fidedignidade e validade de construto do teste de aprendizagem auditivo-verbal de rey em idosos Brasileiros. *Rev Psiquiatr Clin.* 2012;39(1):19–23.
  133. Magalhães SS, Hamdan AC. The Rey Auditory Verbal Learning Test: Normative data for the Brazilian population and analysis of the influence of demographic variables. *Psychol Neurosci.* 2010;3(1):85–91.
  134. MANSUR LL, RADANOVIC M, ARAÚJO GC, TAQUEMORI LY, GRECO LL. Teste de nomeação de Boston : desempenho de uma população de São Paulo; Boston naming test : performance of Brazilian population from Sao Paulo. *Pro-Fono Rev Atualização Cient.* 2006;18(1):13–20.
  135. Wagner F, Pawlowski J, Yates DB, Camey SA, Trentini CM. Viabilidade da estimativa de QI a partir dos subtestes Vocabulário e Cubos da WAIS-III. *Psico-USF.* 2010;15(2):215–24.
  136. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *Spine (Phila Pa 1976)* [Internet]. 2000 Dec;25(24):3186–91. Available from: <http://journals.lww.com/00007632-200012150-00014>
  137. Faria D de P, Duran FL, Squarzoni P, Coutinho AM, Garcez AT, Santos PP, et al. Topography of 11c-pittsburgh compound b uptake in alzheimer's disease: A voxel-based investigation of cortical and white matter regions. *Rev Bras Psiquiatr.* 2019;41(2):101–11.
  138. Coutinho AM, Busatto GF, de Gobbi Porto FH, de Paula Faria D, Ono CR, Garcez AT, et al. Correction to: Brain PET amyloid and neurodegeneration biomarkers in the context of the 2018 NIA-AA research framework: an individual approach exploring clinical-biomarker mismatches and sociodemographic parameters (European Journal of Nuclear Medicine an. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(11):2715–6.

139. Hammers A, Allom R, Koepp MJ, Free SL, Myers R, Lemieux L, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp.* 2003;19(4):224–47.
140. Meltzer CC, Kinahan PE, Greer PJ, Nichols TE, Comtat C, Cantwell MN, et al. Comparative evaluation of MR-based partial-volume correction schemes for PET. *J Nucl Med* [Internet]. 1999 Dec;40(12):2053–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10616886>
141. Vizza P, Tradigo G, Messina D, Cascini GL, Veltri P. Methodologies for the analysis and classification of PET neuroimages. *Netw Model Anal Heal Informatics Bioinforma.* 2013;2(4):191–208.
142. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* [Internet]. 2007 Oct;38(1):95–113. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811907005848>
143. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1987 Aug;149(2):351–6. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.149.2.351>
144. Seripa D, D’Onofrio G, Panza F, Cascavilla L, Masullo C, Pilotto A. The Genetics of the Human APOE Polymorphism. *Rejuvenation Res* [Internet]. 2011 Oct;14(5):491–500. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/rej.2011.1169>
145. Roehr S, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Wagner M, Fuchs A, van der Leeden C, et al. Is function in instrumental activities of daily living a useful feature in predicting Alzheimer’s disease dementia in subjective cognitive decline? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(1):193–203.
146. Roehr S, Luck T, Hesel K, Fuchs A, Ernst A, Wiese B, et al. Incident subjective cognitive decline does not predict mortality in the elderly - Results from the longitudinal German study on Ageing, Cognition, and Dementia (AgeCoDe). *PLoS One.* 2016;11(1):1–16.
147. Thomas KR, Bangen KJ, Weigand AJ, Edmonds EC, Wong CG, Cooper S, et al. Objective subtle cognitive difficulties predict future amyloid accumulation and neurodegeneration. *Neurology.* 2020;94(4):e397–406.
148. Ossenkoppele R, Jagust WJ. The complexity of subjective cognitive decline. *JAMA Neurol.* 2017;74(12):1400–2.
149. Brailean A, Steptoe A, Batty GD, Zaninotto P, Llewellyn DJ. Are subjective memory complaints indicative of objective cognitive decline or depressive symptoms? Findings from the English Longitudinal Study of Ageing. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2019;110(December 2018):143–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.005>

150. 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;9(1):51–7.
151. Brucki SMD, Nitrini R. Subjective memory impairment in a rural population with low education in the Amazon rainforest: An exploratory study. *Int Psychogeriatrics*. 2009;21(1):164–71.
152. Wei YC, Huang LY, Chen CK, Lin C, Shyu YC, Chen YL, et al. Subjective Cognitive Decline in the Community Is Affected at Multiple Aspects of Mental Health and Life Quality: A Cross-Sectional Study of the Community Medicine of Keelung Chang Gung Memorial Hospital. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2019;9(1):152–62.
153. Robinson AC, Roncaroli F, Davidson YS, Minshull J, Heal C, Montaldi D, et al. Mid to late-life scores of depression in the cognitively healthy are associated with cognitive status and Alzheimer’s disease pathology at death. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2021;36(5):713–21.
154. Liew TM. Trajectories of subjective cognitive decline, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimer’s Res Ther*. 2020;12(1):1–9.
155. Sun Y, Wang X, Wang Y, Dong H, Lu J, Scheininger T, et al. Anxiety correlates with cortical surface area in subjective cognitive decline: APOE  $\epsilon$ 4 carriers versus APOE  $\epsilon$ 4 non-carriers. *Alzheimer’s Res Ther*. 2019;11(1):1–10.
156. Donovan NJ, Locascio JJ, Marshall GA, Gatchel J, Hanseeuw BJ, Rentz DM, et al. Longitudinal association of amyloid beta and anxious-depressive symptoms in cognitively normal older adults. *Am J Psychiatry*. 2018;175(6):530–7.
157. Funaki K, Nakajima S, Noda Y, Wake T, Ito D, Yamagata B, et al. Can we predict amyloid deposition by objective cognition and regional cerebral blood flow in patients with subjective cognitive decline? *Psychogeriatrics*. 2019;19(4):325–32.
158. Chipi E, Frattini G, Eusebi P, Mollica A, D’Andrea K, Russo M, et al. The Italian version of cognitive function instrument (CFI): reliability and validity in a cohort of healthy elderly. *Neurol Sci*. 2018;39(1):111–8.
159. Michelet M, Engedal K, Selbæk G, Lund A, Bjørkløf GH, Horndalsveen PO, et al. The validity of the Norwegian version of the cognitive function instrument. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(3–4):217–28.
160. Li C, Neugroschl J, Luo X, Zhu C, Aisen P, Ferris S, et al. The Utility of the Cognitive Function Instrument (CFI) to Detect Cognitive Decline in Non-Demented Older Adults. *J Alzheimer’s Dis*. 2017;60(2):427–37.

161. Chipi E, Montanucci C, Eusebi P, D'Andrea K, Biscetti L, Calabresi P, et al. The Italian version of Cognitive Function Instrument (CFI) for tracking changes in healthy elderly: results at 1-year follow-up. *Neurol Sci*. 2019;40(10):2147–53.
162. Wolfsgruber S, Kleineidam L, Guski J, Polcher A, Frommann I, Roeske S, et al. Minor neuropsychological deficits in patients with subjective cognitive decline. Vol. 95, *Neurology*. 2020. 1134–1143 p.
163. Crumley JJ, Stetler CA, Horhota M. Examining the relationship between subjective and objective memory performance in older adults: A meta-analysis. *Psychol Aging* [Internet]. 2014;29(2):250–63. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/a0035908>
164. Burmester B, Leathem J, Merrick P. Subjective Cognitive Complaints and Objective Cognitive Function in Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis of Recent Cross-Sectional Findings. *Neuropsychol Rev* [Internet]. 2016;26(4):376–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11065-016-9332-2>
165. Vannini P, Amariglio R, Hanseeuw B, Johnson KA, McLaren DG, Chhatwal J, et al. Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* [Internet]. 2017;99(April):343–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.04.002>
166. Nuño MM, Gillen DL, Grill JD. Study partner types and prediction of cognitive performance: Implications to preclinical Alzheimer's trials. *Alzheimer's Res Ther*. 2019;11(1):1–7.
167. Sperling RA, Donohue MC, Raman R, Sun CK, Yaari R, Holdridge K, et al. Association of Factors with Elevated Amyloid Burden in Clinically Normal Older Individuals. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):735–45.
168. Rogalski EJ. Don't forget—Age is a relevant variable in defining SuperAgers. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* [Internet]. 2019;11:560–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.05.008>
169. Paula JJ de, Malloy-Diniz LF. Teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RAVLT): livro de instruções. 1a ed. São Paulo; 2018. 55–56 p.
170. Červenková M, Heissler R, Kopeček M. Stability of memory SuperAgers over 3 years. *PsyCh J*. 2020;9(1):147–9.
171. Gefen T, Shaw E, Whitney K, Martersteck A, Stratton J, Rademaker A, et al. Longitudinal Neuropsychological Performance of Cognitive SuperAgers. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2014 Aug;62(8):1598–600. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.12967>
172. Balduino E, De Melo BAR, De Sousa Mota Da Silva L, Martinelli JE, Cecato JF. The SuperAgers construct in clinical practice: Neuropsychological

- assessment of illiterate and educated elderly. *Int Psychogeriatrics*. 2020;32(2):191–8.
173. Calandri IL, Crivelli L, Martin ME, Egido N, Guimet NM, Allegri RF. Environmental factors between normal and superagers in an argentine cohort. *Dement e Neuropsychol*. 2020;14(4):345–9.
174. Bahia VS, Kok F, Marie SN, Shinjo SO, Caramelli P, Nitrini R. Polymorphisms of APOE and LRP genes in Brazilian individuals with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(1):61–5.
175. Mendes-Lana A, Pena GG, Freitas SN, Lima AA, Nicolato RLC, Nascimento-Neto RM, et al. Apolipoprotein E polymorphism in Brazilian dyslipidemic individuals: Ouro Preto study. *Brazilian J Med Biol Res*. 2007;40(1):49–56.
176. Roberts RO, Aakre JA, Kremers WK, Vassilaki M, Knopman DS, Mielke MM, et al. Prevalence and outcomes of amyloid positivity among persons without dementia in a longitudinal, population-based setting. *JAMA Neurol*. 2018;75(8):970–9.
177. Wolfsgruber S, Polcher A, Koppa A, Kleineidam L, Frölich L, Peters O, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Clinical Progression in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2017;58(3):939–50.
178. Jansen WJ, Janssen O, Tijms BM, Vos SJB, Ossenkoppele R, Visser PJ, et al. Prevalence Estimates of Amyloid Abnormality Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum. *JAMA Neurol* [Internet]. 2022;1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35099509>
179. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, Tijms BM, Scheltens P, Verhey FRJ, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2015;313(19):1924–38.
180. Chételat G, Villemagne VL, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, Ames D, et al. Relationship between atrophy and  $\beta$ -amyloid deposition in Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2010;67(3):317–24.
181. Verfaillie SCJ, Timmers T, Slot RER, Van Der Weijden CWJ, Wesselman LMP, Prins ND, et al. Amyloid- $\beta$  load is related to worries, but not to severity of cognitive complaints in individuals with subjective cognitive decline: The science project. *Front Aging Neurosci*. 2019;11(JAN):1–9.
182. Wang X, Wang M, Wang X, Zhou F, Jiang J, Liu H, et al. Subjective cognitive decline-related worries modulate the relationship between global amyloid load and gray matter volume in preclinical Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav* [Internet]. 2021;i(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00558-w>

183. Van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YAL, Teunissen CE, Blankenstein MA, Scheltens P, et al. Cerebrospinal fluid A $\beta$ 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2013;9(5):481–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2012.08.004>
184. Verberk IMW, Hendriksen HMA, van Harten AC, Wesselman LMP, Verfaillie SCJ, van den Bosch KA, et al. Plasma amyloid is associated with the rate of cognitive decline in cognitively normal elderly: the SCIENCE project. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2020;89:99–107. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2020.01.007>
185. Timmers T, Ossenkuppele R, Verfaillie SCJ, van der Weijden CWJ, Slot RER, Wesselman LMP, et al. Amyloid PET and cognitive decline in cognitively normal individuals: the SCIENCE project. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2019;79:50–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.02.020>
186. Stewart R. Subjective cognitive impairment. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(6):445–50.
187. Touroutoglou A, Dickerson BC. Cingulate-centered large-scale networks: Normal functions, aging, and neurodegenerative disease [Internet]. 1st ed. Vol. 166, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2019. 113–127 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-64196-0.00008-X>
188. Ystad M, Eichele T, Lundervold AJ, Lundervold A. Subcortical functional connectivity and verbal episodic memory in healthy elderly-A resting state fMRI study. *Neuroimage* [Internet]. 2010;52(1):379–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.03.062>
189. Rieckmann A, Johnson KA, Sperling RA, Buckner RL, Hedden T. Dedifferentiation of caudate functional connectivity and striatal dopamine transporter density predict memory change in normal aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(40):10160–5.
190. Peters SK, Dunlop K, Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: A central pathway in psychiatric disease and treatment. *Front Syst Neurosci*. 2016;10(DEC):1–23.
191. Li J, Curley WH, Guerin B, Dougherty DD, Dalca A V., Fischl B, et al. Mapping the subcortical connectivity of the human default mode network. *Neuroimage* [Internet]. 2021;245(July):118758. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118758>
192. Striepens N, Scheef L, Wind A, Popp J, Spottke A, Cooper-Mahkorn D, et al. Volume Loss of the Medial Temporal Lobe Structures in Subjective Memory Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2010;29(1):75–81. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/264630>

193. Yue L, Wang T, Wang J, Li G, Wang J, Li X, et al. Asymmetry of hippocampus and amygdala defect in subjective cognitive decline among the community dwelling Chinese. *Front Psychiatry*. 2018;9(JUN):1–11.
194. Kim SJ, Jung NY, Kim YJ, Park SB, Kim K, Kim Y, et al. Clinical effects of frontal behavioral impairment: Cortical thickness and cognitive decline in individuals with subjective cognitive decline and amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2019;69(1):213–25.
195. Morrison C, Dadar M, Shafiee N, Villeneuve S, Louis Collins D. Regional brain atrophy and cognitive decline depend on definition of subjective cognitive decline. *NeuroImage Clin*. 2022;33.
196. Yue L, Hu D, Zhang H, Wen J, Wu Y, Li W, et al. Prediction of 7-year's conversion from subjective cognitive decline to mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2021;42(1):192–203.
197. Zanchi D, Giannakopoulos P, Borgwardt S, Rodriguez C, Haller S. Hippocampal and amygdala gray matter loss in elderly controls with subtle cognitive decline. *Front Aging Neurosci*. 2017;9(MAR):1–8.
198. Gardener SL, Sohrabi HR, Shen K, Rainey-Smith SR, Weinborn M, Bates KA, et al. Cerebral Glucose Metabolism is Associated with Verbal but not Visual Memory Performance in Community-Dwelling Older Adults. Graff-Guerrero A, editor. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2016 May 10;52(2):661–72. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-151084>



***APÊNDICE***

---



# Aprovação do artigo “Translation, cross-cultural adaptation, and validity of the Brazilian version of the Cognitive Function Instrument (CFI)” para publicação em *Dementia & Neuropsychologia*.

Dementia & Neuropsychologia - Decision on Manuscript ID DN-2021-0057.R1

Caixa de entrada x



Eliane Miotto <onbehalf@manuscriptcentral.com>

para mim, moraes.na, raphaelspera, silmerlin, jacy.parmera, jaluul, yassuda, sonia.brucki, rnitriini, demneuropsy

sex., 17 de set. de 2021 16:29 ☆ ↶ ⋮

inglês > português Traduzir mensagem

Desativar para: inglês x

17-Sep-2021

Dear Dr. Studart-Neto:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Translation, cross-cultural adaptation, and validity of the Brazilian version of the Cognitive Function Instrument (CFI).

Tradução, adaptação transcultural e validação da versão brasileira do Instrumento de Função Cognitiva (IFC)." in its current form for publication in the *Dementia & Neuropsychologia*. The comments of the reviewer(s) who reviewed your manuscript are included at the foot of this letter.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of the *Dementia & Neuropsychologia*, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr. Eliane Miotto

Editor-in-Chief, *Dementia & Neuropsychologia*

[ecmiotto@usp.br](mailto:ecmiotto@usp.br)

Associate Editor

Comments to the Author:

(There are no comments.)

## Subjective cognitive decline

### The first clinical manifestation of Alzheimer's disease?

Adalberto Studart Neto<sup>1</sup>, Ricardo Nitritini<sup>1</sup>

**ABSTRACT. Background:** Mild cognitive impairment is considered as the first clinical manifestation of Alzheimer's disease (AD), when the individual exhibits below performance on standardized neuropsychological tests. However, some subjects before having a lower performance on cognitive assessments already have a subjective memory complaint. **Objective:** A review about subjective cognitive decline, the association with AD biomarkers and risk of conversion to dementia. **Methods:** We performed a comprehensive non-systematic review on PubMed. The keywords used in the search were terms related to subjective cognitive decline. **Results:** Subjective cognitive decline is characterized by self-experience of deterioration in cognitive performance not detected objectively through formal neuropsychological testing. However, various terms and definitions have been used in the literature and the lack of a widely accepted concept hampers comparison of studies. Epidemiological data have shown that individuals with subjective cognitive decline are at increased risk of progression to AD dementia. In addition, there is evidence that this group has a higher prevalence of positive biomarkers for amyloidosis and neurodegeneration. However, Alzheimer's disease is not the only cause of subjective cognitive decline and various other conditions can be associated with subjective memory complaints, such as psychiatric disorders or normal aging. The features suggestive of a neurodegenerative disorder are: onset of decline within the last five years, age at onset above 60 years, associated concerns about decline and confirmation by an informant. **Conclusion:** These findings support the idea that subjective cognitive complaints may be an early clinical marker that precedes mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease.

**Key words:** subjective cognitive decline, dementia, Alzheimer's disease, biomarkers.

#### DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO: A PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO CLÍNICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

**RESUMO. Introdução:** O comprometimento cognitivo leve é considerado como a primeira manifestação clínica da doença de Alzheimer, quando o indivíduo exibe um desempenho abaixo para idade e escolaridade em testes neuropsicológicos padronizados. No entanto, alguns já apresentam uma queixa subjetiva de memória antes do prejuízo nas avaliações cognitivas. **Objetivo:** Fazer uma revisão sobre o declínio cognitivo subjetivo, a associação com biomarcadores da doença de Alzheimer e o risco de conversão para demência. **Métodos:** Realizou-se uma revisão não-sistemática no PubMed. As palavras-chave utilizadas na busca foram relacionadas ao declínio cognitivo subjetivo. **Resultados:** O declínio cognitivo subjetivo é caracterizada por uma autoexperiência da deterioração no desempenho cognitivo não detectado objetivamente por meio de testes neuropsicológicos formais. Todavia, vários termos e definições são utilizados na literatura e a falta de um conceito largamente aceito dificulta uma comparação. Os dados epidemiológicos mostram que indivíduos com declínio cognitivo subjetivo estão em maior risco de progressão para demência. Além disso, há evidências de que este grupo tem maior prevalência de biomarcadores positivos para amiloidose e neurodegeneração. Porém, a doença de Alzheimer não é a única causa e várias outras condições podem estar associadas, tais como distúrbios psiquiátricos ou o envelhecimento normal. As características sugestivas de uma doença neurodegenerativa são: início nos últimos cinco anos, início acima de 60 anos, estar preocupado com declínio e confirmação por um informante. **Conclusão:** Estes resultados suportam a ideia de que o declínio cognitivo subjetivo pode ser um marcador clínico precoce que precede comprometimento cognitivo leve devido à doença de Alzheimer.

**Palavras-chave:** declínio cognitivo subjetivo, doença de Alzheimer, biomarcadores.

This study was conducted at the Department of Neurology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brazil.

<sup>1</sup>Department of Neurology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo SP, Brazil.

**Adalberto Studart Neto.** Department of Neurology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 05403-000 São Paulo SP – Brazil. E-mail: adalbertoneto@secrel.com.br

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Received June 11, 2016. Accepted in final form August 10, 2016.

## INTRODUCTION

Currently, the development of disease-modifying treatments for Alzheimer's disease (AD) targets stages of the disease prior to the dementia syndrome, in which neuronal damage is already irreversible. From the development of biomarkers that allow the detection of  $\beta$ -amyloid peptide, tau protein and neuronal injury, it is known that the AD pathology precedes the onset of dementia by many years.<sup>1,2</sup> Consequently, identifying the first manifestation of AD with the aid of biomarkers can enable early diagnosis and therapeutic interventions.

The working group of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) has produced new recommendations for the diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease and proposed the concept of AD stages based on the model of the "amyloid cascade".<sup>2</sup> According to this model, the disease runs in a continuous course from the preclinical phase (defined as absence of cognitive decline and presence of positive AD biomarkers) to the mild cognitive impairment stage (decline in at least one cognitive or behavioral domain without functional impairment and the presence of positive biomarker) through to the dementia phase due to Alzheimer's disease (impairment in at least two cognitive domains with functional decline).<sup>1,3,4</sup> Also according to the NIA-AA, the preclinical phase begins with the cerebral amyloidosis stage (deposition of  $\beta$ -amyloid), followed by amyloidosis with neurodegeneration, and finally the subtle cognitive decline stage associated with positive AD biomarkers.<sup>1</sup>

This subtle cognitive decline is characterized by a self-experience of deterioration in cognitive performance not detected objectively through formal neuropsychological testing.<sup>1,3,4</sup> Traditionally, the consensus considered mild cognitive impairment as the first clinical manifestation of the disease, when the individual exhibits below-average age-, gender- and education-adjusted performance on standardized neuropsychological tests.<sup>3,4</sup> However, longitudinal studies, especially those using biomarkers, have shown that before having a lower performance on cognitive assessments, subjects already have a subjective memory complaint. The term "subjective cognitive decline" was created to describe this stage prior to mild cognitive impairment.<sup>5,6</sup> This article entailed a non-systematic review on subjective cognitive decline, the association with AD biomarkers and risk of conversion to dementia. This knowledge is critical to understanding the early stages of the disease which can become targets of future earlier therapeutic interventions.

## METHODS

We performed a comprehensive literature non-systematic review on PubMed for references published between January 1990 and July 2016. The keywords used in the search were terms and words related to subjective cognitive decline: "subjective memory complaint", "self-reported memory complaint", "subjective cognitive impairment", "subjective cognitive concerns", "Alzheimer's disease", "Alzheimer's biomarker". The search was restricted to articles written in English, Spanish and Portuguese language.

## RESULTS

### Subjective cognitive decline: what is it and what is the risk?

Various terms and definitions have been used in the literature, such as "subjective memory complaint", "self-reported memory complaint", "subjective cognitive impairment" and "subjective cognitive concerns".<sup>5-12</sup> Consequently, the lack of a widely accepted concept, a "gold standard", makes it difficult to compare studies.<sup>5,6</sup> A multicenter international working group (Subjective Cognitive Decline Initiative, SCD-I) was created with the objective to standardize terminology for studies and clinical trials.<sup>5</sup> This group proposes the use of the term "subjective cognitive decline". "Subjective" because it refers to individual self-experience, regardless of objective performance on neuropsychological tests. The term "cognitive" rather than "memory" because the first symptoms of Alzheimer's disease are not restricted only to the memory domain. And finally, "decline" refers to the idea of progressive deterioration or a change from the previous level of functioning and not just an isolated complaint.<sup>5,7</sup> Thus, the proposed criteria are: [1] self-experienced persistent decline in cognitive abilities compared with previously normal status and not related to an acute event; and [2] normal performance on standardized cognitive tests (for age, gender and education); while exclusion criteria are: [1] mild cognitive impairment or dementia diagnosis; and [2] decline explained by psychiatric disorders, neurological diseases (except Alzheimer's disease), other medical disorders, medication or other substance use.<sup>5</sup>

Several epidemiological studies have shown an increased risk of progression to AD dementia among individuals with subjective cognitive decline.<sup>6-12</sup> However, these epidemiological studies differ in the method of evaluation of subjective complaints. While some studies were based on testimonies of participants, other applied standardized questionnaires (as discussed in the following section). Consequently, this difference of methodology impairs in part the comparison between

these studies. Sixteen studies included in a systematic review showed a conversion risk to dementia or mild cognitive impairment that was 1.5-3 times higher in older age individuals with subjective cognitive complaints.<sup>6</sup> Jessen et al., during a follow-up of six years, compared progression to dementia among normal controls, a subjective cognitive impairment group and another with mild cognitive impairment.<sup>8</sup> The incidence of AD dementia in the group with subjective complaints was 1.5 times higher than in the control group. And when the subjects with memory complaints were concerned with their cognitive decline, the conversion rate to dementia was 2.44 times higher than in the control group, a value similar to that found in early mild cognitive impairment (defined as a performance on delayed recall between 1.5 SD and 1.0 SD below the normative mean).<sup>8</sup> In another study involving the same cohort, the relationship between subjective cognitive decline and longitudinal performance on objective tests was examined over an 8-year period. The presence of subjective cognitive impairment at baseline predicted a more accelerated decline on episodic memory tests (immediate and delayed verbal recall) and more pronounced decline in the group of individuals with associated concerns.<sup>9</sup>

Reisberg et al. followed 213 individuals for about seven years and found that 54.2% of the group with subjective cognitive impairment declined to mild cognitive impairment or dementia, compared to 14.9% among normal controls (hazard ratio 4.5).<sup>10</sup> Furthermore, subjects with complaints evolved more quickly to dementia than controls by an average of 3.5 years. Similar results were found in a Swedish study, a prospective follow-up for a median of ten years of a sample of 2043 individuals without dementia, which showed an incidence of dementia two to three times higher in the group with subjective cognitive impairment.<sup>11</sup> In another study with a very long follow-up, 1107 older women (mean age: 70 years) were evaluated 18 years after the first visit where 52.8% of participants with subjective complaints progressed to dementia or mild cognitive impairment, while in the group without complaints the rate was 38%.<sup>12</sup> Epidemiological studies have also used post-mortem pathological findings as an outcome. In one such study, subjective complaints were associated with higher amounts of neuritic amyloid plaques (but not neurofibrillary tangles) in the medial and neocortical regions of the temporal lobe in samples from autopsies.<sup>13</sup>

Some authors question whether the complaint of the individual would itself be sufficient to increase the risk of progression to dementia. This questioning arises from two observations: memory complaints are very preva-

lent in the elderly (and therefore can be nonspecific) and a high prevalence of lack of insight among patients with dementia exists. Consequently, some studies analyzed whether confirmation of cognitive decline by an informant increases the specificity and risk for progression to dementia.<sup>14,15,16</sup> Gifford et al. observed that the isolated complaint from a patient had a conversion rate of 2.1; similar to the risk of progression when only the informant reports the complaint. On the other hand, if both the individual and informant report cognitive decline, the risk rises to 4.2.<sup>14</sup>

However, akin to individuals with mild cognitive impairment, many with subjective complaints may remain stable or even show improvement in cognition. Alzheimer's disease is not the only cause of subjective cognitive decline and various other conditions can be associated with subjective memory complaints, such as normal aging, personality traits, psychiatric disorders and use of psychiatric drugs.<sup>5,7</sup> Within this heterogeneous group, how can individuals who will progress to mild cognitive impairment or dementia be identified? And what are the features of subjective cognitive complaint that aggregate this risk of cognitive decline? In other words, how can we determine whether an elderly individual with subjective cognitive decline presents an underlying preclinical Alzheimer's disease and not another cause, such as a depressive disorder?

#### **Subjective cognitive decline: how can it be identified?**

Although several studies have evaluated subjective cognitive decline and its risk of progression to dementia, there is no standard on how the evaluation should be carried out. Ideally, the assessment of subjective cognitive decline in any study must provide balance and not be too sensitive (with high false positive rates) or very specific (and therefore too restrictive).<sup>5,17</sup> How can we objectively evaluate a subjective complaint?

Several questionnaires and scales have been developed and applied in clinical and epidemiological studies. The most frequent self-reported measures include: Questionnaire AgeCoDe Study,<sup>18</sup> Everyday Cognition scale (E-cog),<sup>19</sup> Memory Functioning Questionnaire (MFQ),<sup>20</sup> Subjective memory decline scale (SMDS),<sup>21</sup> Memory complaint questionnaire (MAC-Q),<sup>22</sup> Memory failures everyday - 30 (MFE - 30),<sup>23</sup> Structured Telephone Interview for Dementia Assessment (STIDA),<sup>24</sup> Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE)<sup>25</sup> and Subjective Memory Complaints (SMC).<sup>26</sup> These differ in mode of administration, number of items, timeframe referenced by items, cognitive domains reported as complaints and degree of severity.

Some self-reported measures explore only memory complaints, while others evaluate decline in other cognitive abilities. Even among the scales that include memory complaints only, some are generic issues while other measures evaluate specific everyday situations. Another difference is a large variability among questionnaires in relation to response timeframe and subjective perception. Some of these instruments compare current cognitive performance with a few weeks or months ago, while others compare with several years ago or even when younger.<sup>17</sup>

As previously mentioned, not all subjective memory complaint is due to pre-clinical Alzheimer's disease. Of other causes, mental disorders are among the most often associated and therefore the evaluation of patients with subjective memory complaint must include a neuropsychiatric inventory. However, even excluding patients who meet criteria for a major psychiatric disorder, symptoms of depression and anxiety or morbid personality traits are fairly frequently observed in epidemiological studies.<sup>8,12,15</sup> Thus, in clinical practice, how can it be distinguished whether a cognitive complaint is due to a mental disorder or Alzheimer's disease in the preclinical stage? For this purpose, some authors have coined the term "subjective cognitive decline plus" whose features increase the likelihood of an underlying neurodegenerative disorder.<sup>5,6</sup> For example, a decline noticed by the patient within a five-year interval increases the probability of preclinical AD. In contrast, complaints in a patient with a history of many years most likely have causes other than AD. Age of onset is also an important feature to distinguish neurological and psychiatric causes. It is more likely for an elderly person than a young adult to have subjective decline due to Alzheimer's disease. As discussed in the studies cited above, associated concerns with complaint and confirmation of decline by an informant are features that suggest a neurodegenerative cause. In summary, elderly with increased risk of conversion to dementia are those with progressive memory complaint within the last five years, concerns about decline, and whose family members confirm this decline.

Although subjective cognitive decline is defined as a complaint without detectable impairment by standardized neuropsychological tests, a new generation of episodic memory tests has shown utility for the diagnosis of Alzheimer's preclinical disease with a good correlation with subjective complaint.<sup>27-29</sup> For example, a task of Short-Term Memory Binding (STMB) has recently been validated and shown to be more sensitive than traditional neuropsychological evaluations in individu-

als with subjective cognitive decline for diagnosing the pre-clinical stage of Alzheimer's disease.<sup>27</sup> Other tests developed, which have also shown good correlation with subjective cognitive impairment, were the Name Face Associative Memory Exam (FNAME)<sup>28</sup> and evaluation of prospective memory.<sup>29</sup> Therefore, these are useful tools in the clinical evaluation of patients with subjective cognitive decline, which increases the specificity of the complaint as a marker of preclinical Alzheimer's disease.

**Subjective cognitive decline studies in the Brazilian population.** Although an increasingly discussed topic in Cognitive Neurology, there are few studies involving the Brazilian population.<sup>30-35</sup> Moreover, to date, there are no published Brazilian studies involving AD biomarkers in patients with subjective cognitive decline.

In a community-based study, seventy-one healthy older adults were asked if they had memory complaints, filled out the Memory Complaint Questionnaire (MAC-Q) and underwent a formal test of episodic memory (Rey Auditory Verbal Learning Test - RAVLT). Spontaneous complaints were associated with poor performance on the RAVLT, but not on the MAC-Q.<sup>33</sup> Another study analyzed the presence of memory complaint in 163 subjects without dementia in a forest reserve in the Brazilian Amazon. The study volunteers were submitted to the Mini-Mental State Examination (MMSE), delayed recall from the Brief Cognitive Battery and a questionnaire assessing psychiatric symptoms. Results revealed a positive correlation between the presence of psychiatric symptoms and lower MMSE scores but not delayed recall test scores.<sup>34</sup>

On the other hand, some studies have shown no correlation between worse performance on cognitive tests and the presence of subjective decline.<sup>35,36</sup> In one investigation, two groups were compared: one formed by community elders with complaints and another consisting of institutionalized elderly without complaints. No differences were observed between the groups in performance on neuropsychological assessment.<sup>35</sup> Similar findings were also obtained in a sample of normal elderly (caregivers of patients with dementia), where there was no statistically significant correlation between subjective complaints and objective cognitive assessment.<sup>36</sup>

**Alzheimer's disease biomarkers in subjective cognitive decline.** In recent years, several studies (such as the "Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative - ADNI" and "Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle study - AIBL") have been investigating the correlation *in vivo* of pathologic findings (using biomarkers) with clinical



manifestations of Alzheimer's disease.<sup>1,7,38,39</sup> Pathological processes most widely investigated through biomarkers are: brain amyloidosis (by decreased  $\beta$ -amyloid peptide in cerebrospinal fluid and PET-CT with positive ligands for  $\beta$ -amyloid - for example Pittsburgh compound B, PiB) and neurodegeneration (by elevated total tau and phosphorylated tau proteins in the cerebrospinal fluid, cortical atrophy on structural magnetic resonance imaging, MRI, and decreased glycolytic metabolism in 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT).<sup>1,2</sup> While there are studies with evidence of increased frequency of amyloidosis and neurodegeneration associated with aging in cognitively normal patients,<sup>39-42</sup> the presence of amyloidosis in normal elderly is associated with higher rates of progression to mild cognitive impairment and dementia.<sup>39,42-45</sup> Consequently, the use of biomarkers attempts to resolve the above question by identifying which individuals with subjective cognitive decline have a higher risk of progressing to an AD dementia stage. Structural MRI, PET-CT with positive ligands for  $\beta$ -amyloid and 18F-fluorodeoxyglucose PET-CT (FDG-PET), are methods that both determine the stage of progression of the disease as well as elucidate the anatomical extent of the disease.<sup>46-51</sup>

Perrotin et al. compared two groups of normal elderly, one with positive PiB PET-CT and another with negative PiB PET-CT, for subjective cognition and performance on a neuropsychological evaluation.<sup>47</sup> The positive PiB group had a higher frequency of subjective cognitive complaints and worse performance in episodic memory tests. In addition, some anatomical regions of interest showed a positive correlation between increased uptake of radiotracer for amyloid and subjective decline (right medial frontal/anterior cingulate cortex and right precuneus/posterior cingulate cortex).<sup>47</sup> Amariglio et al. applied three subjective cognition questionnaires and a neuropsychological battery in a group of 130 elderly who underwent a PiB-PET. A positive correlation between memory complaints and cortical PiB binding was found. On the other hand, performance on tests of episodic memory and executive functions and cortical PiB binding did not show a statistically significant correlation.<sup>48</sup> The same research group also used PiB-PET, FDG-PET and structural MRI, classifying normal elderly patients into four groups according to status of biomarkers for amyloidosis ( $A\beta$ ) and neurodegeneration (ND): negative biomarker ( $A\beta^- / ND^-$ ), amyloidosis alone ( $A\beta^+ / ND^-$ ), amyloidosis plus neurodegeneration ( $A\beta^+ / NA^+$ ) and suspected non-Alzheimer disease pathophysiology ( $A\beta^- / ND^+$ ).<sup>35</sup> Participants filled out a questionnaire for subjective cognitive complaints and the presence of bio-

markers correlated with more complaints, especially in the groups with positive  $A\beta$ .<sup>49</sup> Similar results were found in a recent longitudinal study.<sup>50</sup> Fifty-eight normal older adults with positive  $\beta$ -amyloid-PET answered a questionnaire of subjective memory decline and underwent neuropsychological assessment. After a follow-up of three years, it was found that individuals with complaints had a higher rate of progression to mild cognitive impairment or dementia (hazard ratio of 5.1) compared to those without complaints. However, two groups did not differ in decline on formal tests of episodic memory. Moreover, the group with complaints had a higher incidence of depressive symptoms and lower left hippocampus volume.<sup>50</sup> However, some studies have failed to demonstrate the relationship between the presence of biomarkers and subjective decline. A prospective study of 289 healthy elderly found no differences between PiB-PET status and presence of subjective memory complaint, although a group with positive PiB-PET showed a moderate decline in working memory and learning.<sup>51</sup> Recently, the development of a PET tracer with high affinity for tau protein has allowed to understand the distribution of tau aggregates in vivo.<sup>52,53</sup> However, there are still no published studies of tau imaging in normal individuals with subjective memory complaints.

Evidence also points to a correlation between subjective cognitive decline and cortical atrophy on structural MRI, especially in commonly vulnerable regions for Alzheimer disease.<sup>54-57</sup> In one such study, two hundred and sixty-one healthy middle-age adults were asked whether they had a memory problem. The group with cognitive complaints had significant cortical thinning in the entorhinal, fusiform, posterior cingulate and posterior parietal cortices, as well as reduced amygdala volume.<sup>54</sup> Additionally, this same group showed worse performance on memory tests, even within the normal range. A pattern of gray matter atrophy, similar to that found in Alzheimer's disease, has been found in a group of 226 subjects with subjective memory disorders in a German study.<sup>55</sup> A cross-sectional study compared hippocampal volume in 47 healthy elderly with memory complaints and 48 normal controls and measured the plasma levels of beta amyloid. Those with subjective complaints showed lower volume in CA1, CA2, dentate gyrus and the molecular layer and had higher levels of beta amyloid.<sup>56</sup> Other neuroimaging methods have also been exploited by several studies on subjective cognitive decline, such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) and MRI with diffusion tensor imaging (DTI).<sup>58,59</sup> In one fMRI study, there was less activation of the right hippocampus in patients with subjective decline during

the course of episodic memory testing, despite the fact that test performance was within the normal range.<sup>58</sup> And a Japanese study examined the association of white matter connectivity (by performing MRI-DTI) and amyloid deposition (PiB-PET) and compared two groups (one with subjective cognitive impairment and another without complaint). In the end, it was found that individuals with subjective cognitive impairment had reduced functional connectivity between retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures.<sup>59</sup>

Similarly to imaging methods, studies of  $\beta$ -amyloid peptide, total tau and phosphorylated tau proteins in cerebrospinal fluid (CSF) are widely used in investigations of subjective cognitive decline.<sup>60-64</sup> In a multi-center cohort, the frequency of individuals with subjective complaint and positive AD biomarkers in CSF was superior to the control group (52% vs. 31%).<sup>60</sup> A Spanish longitudinal study followed 149 subjects without dementia (but with subjective cognitive decline or mild cognitive impairment) for five years and found that only 15% of those with pathological CSF remained free of AD dementia. The odds ratio for conversion to dementia was 27.1, demonstrating that an abnormal AD CSF biomarker profile is a powerful predictor for cognitive and functional decline.<sup>61</sup> In a Dutch longitudinal study, a sample of 127 volunteers with subjective decline was followed by two years after collection of CSF biomarkers. The study found that a decrease in  $A\beta$  CSF was the strongest predictor of progression to mild cognitive impairment and dementia (odds ratio 16).<sup>61</sup>

In addition to the biomarkers, AD has many other risk factors, but none is better established than the  $\epsilon 4$  allele of apolipoprotein E (APOE). There is ample evidence that individuals with subjective cognitive decline have a greater frequency of expression of the allele, especially among those with positive biomarkers.<sup>65,66</sup> Samieri et al. compared subjective cognitive decline among

APOE  $\epsilon 4$  carriers and non-carriers for over six years. The authors concluded that APOE  $\epsilon 4$  carriers evolved with faster memory decline.<sup>65</sup> In a more recent study, normal elderly with memory complaints were also grouped into APOE  $\epsilon 4$  carriers and non-carriers and underwent amyloid PET, FDG PET, structural MRI and CSF biomarker testing. The APOE  $\epsilon 4$  carriers had changes in amyloid PET and CSF biomarkers. Therefore, these results indicate an association between the APOE  $\epsilon 4$  allele and AD biomarkers in older adults with memory complaints.<sup>66</sup>

## CONCLUSIONS

Several studies have shown that individuals with subjective cognitive decline are at increased risk of progression to AD dementia. According to epidemiological data, the features which increase the likelihood of conversion are: onset of decline within the last five years, age at onset above 60 years, associated concerns about decline and confirmation by an informant. In addition, there is evidence that this group has a higher prevalence of positive biomarkers for amyloidosis and neurodegeneration. Consequently, these findings support the idea that subjective cognitive complaints may be an early clinical marker of pathology and help further understanding on the natural history of Alzheimer's disease from pre-dementia stages. However, due to lack of consensus on how to define and assess subjective cognitive decline, it is still unclear which characteristics of subjective cognitive decline suggest the preclinical AD stage.

**Author contribution.** Adalberto Studart Neto contributed to study concept and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript and critical revision of the manuscript for important intellectual content. Ricardo Nitrini contributed drafting of the manuscript and critical revision of the manuscript for important intellectual content.

## REFERENCES

1. Sperling RA, Aisen S, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-292.
2. Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119-128.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-269.
4. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(Suppl 1):5-10.
5. Jessen F, Amariglio RE, van Bortel, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):844-852.
6. Mendonça MD, Alves L, Bugalho P. From Subjective Cognitive Complaints to Dementia: Who is at Risk?: A Systematic Review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2016;31(2):105-114.
7. Jessen F. Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014; 264 Suppl 1:S3-S7.
8. Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, et al. AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):76-83.
9. Koppara A, Wagner M, Lange C, et al. Cognitive performance before and after the onset of subjective cognitive decline in old age. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(2):194-205.
10. Reisberg B, Shulman MB, Torossian C, et al. Outcome over seven years

- of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimers Dement*. 2010;6(1):11-24.
11. Rönnlund M, Sundström A, Adolfsson R, et al. Subjective memory impairment in older adults predicts future dementia independent of baseline memory performance: Evidence from the Betula prospective cohort study. *Alzheimers Dement*. 2015;11(11):1385-1392.
  12. Kaup AR, Nettiksimmons J, LeBlanc ES, et al. Memory complaints and risk of cognitive impairment after nearly 2 decades among older women. *Neurology*. 2015;85(21):1852-1858.
  13. Kryscio RJ, Abner EL, Cooper GE, et al. Self-reported memory complaints: implications from a longitudinal cohort with autopsies. *Neurology*. 2014;83(15):1359-1365.
  14. Gifford KA, Liu D, Lu Z, et al. The source of cognitive complaints predicts diagnostic conversion differentially among nondemented older adults. *Alzheimers Dement*. 2014;10(3):319-327.
  15. Buckley R, Saling M, Ellis K, et al. Self and informant memory concerns align in healthy memory complainers and in early stages of mild cognitive impairment but separate with increasing cognitive impairment. *Age Ageing*. 2015;44(6):1012-1019.
  16. Caselli RJ, Chen K, Locke DE, et al. Subjective cognitive decline: self and informant comparisons. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):93-98.
  17. Rabin LA, Smart CM, Crane PK, et al. Subjective Cognitive Decline in Older Adults: An Overview of Self-Report Measures Used Across 19 International Research Studies. *J Alzheimers Dis*. 2015(24);48 Suppl 1:S63-S86.
  18. Jessen F, Wiese B, Cvetanovska G, et al. Patterns of subjective memory impairment in the elderly: Association with memory performance. *Psychol Med*. 2007;37:1753-1762.
  19. Farias ST, Mungas D, Reed BR, et al. The measurement of everyday cognition (ECog): Scale development and psychometric properties. *Neuropsychology*. 2008;22:531-544.
  20. Gilewski MJ, Zelinski EM, Schaie KW. The memory functioning questionnaire for assessment of memory complaints in adulthood and old age. *Psychol Aging*. 1990;5:482-490.
  21. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): Development and cross-validation. *Psychol Med*. 1994;24:145-153.
  22. Crook THE, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: The MAC-Q. *Int Psychogeriatr*. 1992;4:165-176.
  23. Lozoya-Delgado P, Ruiz-Sanchez de Leon JM, Pedrero-Perez EJ. Validación de un cuestionario de quejas cognitivas para adultos jóvenes: Relación entre las quejas subjetivas de memoria, la sintomatología prefrontal y el estrés percibido. *Rev Neurol*. 2012;54:137-150.
  24. Go RCP, Duke LW, Harrell LE, et al. Development and validation of a Structured Telephone Interview for Dementia Assessment (STIDA): The NIMH Genetics Initiative. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 1997;10:161-167.
  25. Jorm AF, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Henderson AS. Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people: A longitudinal analysis over 7-8 years. *Psychol Med*. 2001; 31:441-449.
  26. Vogel A, Salem LC, Andersen BB, Waldemar G. Differences in quantitative methods for measuring subjective cognitive decline - results from a prospective memory clinic study. *Int Psychogeriatr*. 2016;28(9): 1513-1520.
  27. Koppa A, Frommann I, Polcher A, et al. Feature Binding Deficits in Subjective Cognitive Decline and in Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis*. 2015;48 Suppl 1:S161-S170.
  28. Alegret M, Rodríguez O, Espinosa A, et al. Concordance between Subjective and Objective Memory Impairment in Volunteer Subjects. *J Alzheimers Dis*. 2015;48(4):1109-1117.
  29. Hsu YH, Huang CF, Tu MC, et al. Prospective memory in subjective cognitive decline: a preliminary study on the role of early cognitive marker in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2015;29(3):229-235.
  30. Almeida OP. Memory complaints and the diagnosis of dementia. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998;56(3A):412-418.
  31. Minett TS, Da Silva RV, Ortiz KZ, Bertolucci PH. Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(1):49-54.
  32. Brigola AG, Manzini CSS, Oliveira GBS, et al. Subjective memory complaints associated with depression and cognitive impairment in the elderly: A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(1):51-57.
  33. Mattos P, Lino V, Rizo L, et al. Memory complaints and test performance in healthy elderly persons. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(4):920-924.
  34. Brucki SM, Nitrini R. Subjective memory impairment in a rural population with low education in the Amazon rainforest: an exploratory study. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(1):164-171.
  35. Aguiar ACPO, Ribeiro MI, Jacinto AF. Subjective memory complaints in the elderly may be related to factors other than cognitive deficit. *Dement Neuropsychol*. 2010;4(1):54-57.
  36. Caramelli P, Beato RG. Subjective memory complaints and cognitive performance in a sample of healthy elderly. *Dement Neuropsychol*. 2008; 2(1):42-45.
  37. Vale FAC, Balleiro-Jr AP, Silva-Filho JH. Memory complaint scale (MCS). Proposed tool for active systematic search. *Dement Neuropsychol* 2012;6(4):212-218.
  38. Ellis KA, Rowe CC, Villemagne VL, et al. Addressing population aging and Alzheimer's disease through the Australian imaging biomarkers and lifestyle study: collaboration with the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Alzheimers Dement*. 2010;6(3):291-296.
  39. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol*. 2012;72(4): 578-586.
  40. Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, et al. Age-specific population frequencies of cerebral  $\beta$ -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2014;13(10):997-1005.
  41. Toledo JB, Zetterberg H, van Harten AC, et al. Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker in cognitively normal subjects. *Brain*. 2015; 138(Pt 9):2701-2715.
  42. Snitz BE, Weissfeld LA, Lopez OL, et al. Cognitive trajectories associated with  $\beta$ -amyloid deposition in the oldest-old without dementia. *Neurology*. 2013;9;80(15):1378-1384.
  43. Villain N, Chételat G, Grassiot B, et al. Regional dynamics of amyloid- $\beta$  deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PIB-PET longitudinal study. *Brain*. 2012;135(Pt 7):2126-2139.
  44. Resnick SM, Sojkova J, Zhou Y, et al. Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11C]PIB. *Neurology*. 2010;9;74(10):807-815.
  45. Doré V, Villemagne VL, Bourgeat P, et al. Cross-sectional and longitudinal analysis of the relationship between A $\beta$  deposition, cortical thickness, and memory in cognitively unimpaired individuals and in Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2013;70(7):903-911.
  46. Snitz BE, Lopez OL, McDade E, et al. Amyloid- $\beta$  Imaging in Older Adults Presenting to a Memory Clinic with Subjective Cognitive Decline: A Pilot Study. *J Alzheimers Dis*. 2015;48 Suppl 1:S151-S159.
  47. Perrotin A, Mormino EC, Madison CM, et al. Subjective cognition and amyloid deposition imaging: a Pittsburgh Compound B positron emission tomography study in normal elderly individuals. *Arch Neurol*. 2012;69(2):223-229.
  48. Amariglio RE, Becker JA, Carmasin J, et al. Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*. 2012;50(12):2880-2886.
  49. Amariglio RE, Mormino EC, Pietras AC, et al. Subjective cognitive concerns, amyloid- $\beta$ , and neurodegeneration in clinically normal elderly. *Neurology*. 2015;7;85(1):56-62.
  50. Buckley RF, Maruff P, Ames D, et al. Subjective memory decline predicts greater rates of clinical progression in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2016;12(7):796-804.
  51. Hollands S, Lim YY, Buckley R, et al. Amyloid- $\beta$  related memory decline is not associated with subjective or informant rated cognitive impairment in healthy adults. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):677-686.
  52. Ossenkoppele R, Schonhaut DR, Schöll M, et al. Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer's disease. *Brain*. 2016;139(Pt 5):1551-1567.
  53. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol*. 2015;14(1):114-124.
  54. Schultz SA, Oh JM, Kosciak RL, et al. Subjective memory complaints, cortical thinning, and cognitive dysfunction in middle-aged adults at risk for AD. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(1):33-40.
  55. Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, et al. Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment. *Alzheimers Dement*. 2014; 10(1):99-108.
  56. Cantero JL, Iglesias JE, Van Leemput K, Atienza M. Regional Hippocampal Atrophy and Higher Levels of Plasma Amyloid-Beta Are Associated With Subjective Memory Complaints in Nonde-



- mented Elderly Subjects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(9):1210-1215.
57. Jessen F, Feyen L, Freymann K, et al. Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment. *Neurobiol Aging.* 2006;27(12):1751-1756.
  58. Erk S, Spottke A, Meisen A, et al. Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68(8):845-852.
  59. Yasuno F, Kazui H, Yamamoto A, et al. Resting-state synchrony between the retrosplenial cortex and anterior medial cortical structures relates to memory complaints in subjective cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2015;36(6):2145-2152.
  60. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2009;8(7):619-627.
  61. van Harten AC, Visser PJ, Pijnenburg YA, et al. Cerebrospinal fluid A $\beta$ 42 is the best predictor of clinical progression in patients with subjective complaints. *Alzheimers Dement.* 2013;9(5):481-487.
  62. van Harten AC, Smits LL, Teunissen CE, et al. Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints. *Neurology.* 2013;81(16):1409-1416.
  63. Wolfgruber S, Jessen F, Koppara A, et al. Subjective cognitive decline is related to CSF biomarkers of AD in patients with MCI. *Neurology.* 2015;84(12):1261-1268.
  64. Sierra-Rio A, Balasa M, Olives J, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers Predict Clinical Evolution in Patients with Subjective Cognitive Decline and Mild Cognitive Impairment. *Neurodegener Dis.* 2016;16(1-2):69-76.
  65. Samieri C, Proust-Lima C, M Glymour M, et al. Subjective cognitive concerns, episodic memory, and the APOE  $\epsilon$ 4 allele. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):752-759.
  66. Risacher SL, Kim S, Nho K, et al. APOE effect on Alzheimer's disease biomarkers in older adults with significant memory concern. *Alzheimers Dement.* 2015;11(12):1417-1429.

# Resumo publicado nos anais do congresso *Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017* do estudo “*Translation and crosscultural adaptation of the Brazilian version of the Cognitive Function Instrument for evaluation of subjective cognitive decline*”

P1330

Poster Presentations: Wednesday, July 19, 2017

addition, we calculated Spearman's correlation between AES-C & Hayling and Pearson's correlation between AES-C and the percentile scores of the delayed recall on the RAVLT relative to the encoding score, the percentile score of the TMT-B relative to the time on TMT-A and the percentile score of Stroop C relative to the time of parts A and B. Boot-strapping was applied to the analyses. **Results:** There were significant relationships between AES-C and time to complete Stroop A ( $r = .551$  [.126, .786]  $p = .002$ ), DSST ( $r = -.400$  [-.658, -.084]  $p = .039$ ), and TMT-A ( $r = -.393$  [-.669, -.074]  $p = .042$ ). There were no associations between AES-C and the other cognitive measures. **Conclusions:** Higher levels of apathy were associated with slower processing speed. There were no associations between memory or executive functioning and apathy. This indicates that reduced processing speed may specifically affect the ability to select, initiate and execute goal-directed behavior.

Table Multiple logistic regression analyses

	Sleep quality		Sleep duration	
	Odds ratio (95%PI)	P	Odds ratio (95%PI)	P
Dependent variable: beta amyloid positivity				
20-39y	0.536 (0.125-2.306)	0.403	1.373 (0.913-2.063)	0.128
40-59y	0.216 (0.067-0.691)	<b>0.010</b>	1.170 (0.804-1.703)	0.412
Recent	0.238 (0.066-0.865)	<b>0.029</b>	0.905 (0.665-1.233)	0.528
Dependent variable: neurodegeneration positivity				
20-39y	0.758 (0.224-2.568)	0.656	0.831(0.630-1.097)	0.191
40-59y	0.544 (0.191-1.547)	0.254	0.717(0.545-0.944)	<b>0.018</b>
Recent	1.626 (0.548-4.823)	0.381	0.931(0.735-1.179)	0.551

Adjusted for age, gender, education, Apoe e4 carrier status, vascular risk score, use of sleep pill, HDRS Odds ratio for sleep quality means risk of positive rate in good sleep quality group compared to poor one

P4-175

## RELATIONSHIP BETWEEN LIFETIME SLEEP EXPERIENCE AND IN VIVO ALZHEIMER'S DISEASE PATHOLOGIES IN COGNITIVELY NORMAL ELDERLY INDIVIDUALS



**Young Min Choe**<sup>1</sup>, Min Soo Byun<sup>2</sup>, Dahyun Yi<sup>2</sup>, Hyo Jung Choi<sup>2</sup>, Hyewon Baek<sup>3</sup>, Jun Ho Lee<sup>3</sup>, Bo Kyung Sohn<sup>4</sup>, Younghwa Lee<sup>2</sup>, Hyunwoong Ko<sup>2</sup>, Na Young Han<sup>2</sup>, Seung Hoon Lee<sup>2</sup>, Kang Ko<sup>2</sup>, Jong Inn Woo<sup>2</sup>, Dong Young Lee<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Ulsan University Hospital, Ulsan, Republic of South Korea; <sup>2</sup>Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of South Korea; <sup>3</sup>Kyunggi Provincial Hospital for the Elderly, Yongin, Republic of South Korea; <sup>4</sup>SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul, Republic of South Korea. Contact e-mail: [howlow44@daum.net](mailto:howlow44@daum.net)

**Background:** Very little is known for the association between lifetime sleep experience and in vivo Alzheimer's disease (AD) pathologies including cerebral beta-amyloid protein (A $\beta$ ) deposition and neuronal injury. This study aimed to investigate the relationship of sleep hours and sleep quality in the young adulthood, midlife, and present time with cerebral A $\beta$  burden and neurodegeneration in elderly individuals with normal cognition. **Methods:** Two-hundred two cognitively normal old adults (age range: 60-87 years), who participated in the Korean Brain Aging Study for Early Diagnosis and Prediction of Alzheimer's Disease (KBASE), were included. All subjects underwent comprehensive clinical and neuropsychological assessment, [11C] Pittsburgh Compound B (PiB) positron emission tomography (PET), [18F] Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET, Magnetic Resonance Imaging(MRI). Through structured interview, mean hours of sleep and sleep quality were assessed for the following age-periods: in their 20-30s, 40-50s, and in a recent one-month. All the analyses were adjusted for age, gender, education, apolipoprotein E e4 status, vascular risk score, Hamilton Depression Rating Scalescore, and use of sleep medication. **Results:** Poorer sleep quality during 40-50s and recent one-month was significantly associated with increased A $\beta$  deposition, and shorter duration of sleep during 40-50s was related to increased AD-signature region neurodegeneration measured by cerebral glucose metabolism. Neither sleep quality nor sleep duration during 20-30s was related to A $\beta$  burden and neurodegeneration. **Conclusions:** These findings support the importance of midlife sleep for the development of AD, suggesting that poor sleep quality and short sleep hours during midlife may increase cerebral A $\beta$  deposition and neurodegeneration, respectively. The current findings also indicate the possibility of bidirectional relationship between A $\beta$  burden and sleep quality.

Table Multiple linear regression analyses

	Sleep quality		Sleep duration	
	Beta	P	Beta	P
Dependent variable: FDG ROI rCMglu				
20-39y	0.011	0.880	0.135	0.054
40-59y	-0.058	0.418	0.173	<b>0.015</b>
Recent	-0.013	0.871	0.007	0.995
Dependent variable: cortical thickness				
20-39y	-0.002	0.970	0.008	0.894
40-59y	-0.017	0.779	0.001	0.987
Recent	-0.117	0.088	-0.033	0.586

Adjusted for age, gender, education, Apoe e4 carrier status, vascular risk score, use of sleep pill, HDRS Sleep quality: good vs poor

P4-176

WITHDRAWN

P4-177


## TRANSLATION AND CROSSCULTURAL ADAPTATION OF THE BRAZILIAN VERSION OF THE COGNITIVE FUNCTION INSTRUMENT FOR EVALUATION OF SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE



**Adalberto Studart Neto**, Eduardo Sturzeneker Trés, Natalia Cristina Moraes, Jacy Bezerra Parmera, Raphael Ribeiro Spera, Tarcila Marinho Cippicani, Fabio Henrique de Gobbi Porto, Leonel Tadao Takada, Eliane Correa Miotto, Monica Sanches Yassuda, Sonia Maria Dozzi Brucki, Ricardo Nitirini, *Medical School of University of São Paulo, São Paulo, Brazil.* Contact e-mail: [adalbertostudartneto@gmail.com](mailto:adalbertostudartneto@gmail.com)

**Background:** Historically, mild cognitive impairment was considered the first clinical manifestation of Alzheimer's disease. However, several epidemiological studies have shown that individuals with subjective decline experience a higher risk of progression to dementia due to Alzheimer's disease. In addition, there is evidence of a higher prevalence of positive biomarkers for amyloidosis and neurodegeneration in this group. However, due to the lack of consensus on how to define and evaluate subjective cognitive decline, it is still unclear which features suggest the preclinical stage of Alzheimer's disease and how it would be possible to differentiate them from individuals with subjective cognitive complaints by another etiology, such as psychiatric disorders. **Methods:** The objective of the study was to translate to Portuguese and

Certificado de apresentação do pôster “A cohort of elderly with and without subjective cognitive decline: preliminary results” na XI Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas (RPDA).




**XI•RPDA**  
Reunião de Pesquisadores  
em Doença de Alzheimer e  
Desordens Relacionadas

INSTITUTO DE GERIATRIA E  
NEUROLOGIA COGNITIVA  
E DO ENVELHECIMENTO

Certificamos que  
**Adalberto Studart Neto**

participou com a apresentação do pôster “A cohort of elderly with and without subjective cognitive decline: preliminary results.” tendo como coautores:  
Adalberto Studart Neto, Natália Cristina Moraes, Jacy Bezerra Parmera, Raphael Ribeiro Spera, Omar Jaluul, Mônica Sanches Yassuda, Sonia Maria Dozzi Brucki, Ricardo Nitri, na XI Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas realizada nos dias 1 e 2 de dezembro de 2017 no Hotel Meliã Campinas, na cidade de Campinas-SP, totalizando 18 horas/aula.

  
Dr. Marcio Luiz F. Balthazar  
COORDENADOR DO DC DE  
NEUROLOGIA COGNITIVA E DO ENVELHECIMENTO

  
Dr. Leonardo Cruz de Souza  
VICE-COORDENADOR DO DC DE  
NEUROLOGIA COGNITIVA E DO ENVELHECIMENTO

  
Dra. Jerusa Smid  
SECRETÁRIA DO DC DE  
NEUROLOGIA COGNITIVA E DO ENVELHECIMENTO

Resumo publicado nos anais do XXVIII Congresso Brasileiro de Neurologia do estudo “*Analysis of the relationship between amyloid- $\beta$  deposition, brain metabolism and neuropsychological profile in elderly with subjective cognitive decline: preliminary results*” selecionado para apresentação oral.

Temas Livres - XXVIII Congresso Brasileiro de Neurologia

TL 42

**ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN AMYLOID- $\beta$  DEPOSITION, BRAIN METABOLISM AND NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN ELDERLY WITH SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE: PRELIMINARY RESULTS.**

Buchpiguel CA<sup>1</sup>; Carneiro CG<sup>1</sup>; Coutinho AMN<sup>1</sup>; Leite CC<sup>1</sup>; Moraes NC<sup>1</sup>; Nitrini R<sup>1</sup>; Spera RR<sup>1</sup>; Studart-Neto A<sup>1</sup>; Studart-Neto AS<sup>1</sup>; Yassuda MS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP

\* E-mail: adalbertostudartneto@gmail.com

**Background:** Several studies have shown that individuals with subjective cognitive decline (SCD) experience a higher prevalence of positive biomarkers for Alzheimer's disease (AD). **Objective:** To analyze and compare amyloid- $\beta$  deposition, brain metabolism and neuropsychological profile of healthy controls (HC) and elderly with SCD. **Methods:** The sample consisted of elderly, with four or more years of schooling. Dementia, mild cognitive impairment, major psychiatric disorder or use of psychotropic drugs were the exclusion criteria. Subjects were divided into HC and SCD groups. The volunteers were evaluated with the Clinical Dementia Rating scale (CDR), Functional Activities Questionnaire, Mini Mental Status Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Brief Cognitive Screening Battery, a standard neuropsychological battery and the Short-term Memory Binding (STMB). SCD evaluation was based on the Cognitive Function Instrument (CFI), The Geriatric Anxiety Inventory (GAI) and Geriatric Depression Scale (GDS) were applied for the screening of anxiety and depression symptoms. Images of 18F-FDG and 11C-PIB were acquired from PET / magnetic resonance imaging equipment and analyzed individually with Z-score maps using the Cortex-ID software. For the comparison between the groups the images were corrected for partial volume and normalized for analysis by Statistical Parametric Mapping (SPM 8). **Results:** Twenty-four elderly individuals (19 females) were included, with 15 in the SCD group. For the whole sample, mean age and schooling were 71.71 (5.83) and 12.70 (4.46) years, respectively, with no significant differences between the groups. The CFI score was higher in the SCD group (SCD 5.26 4.30 vs HC 1.22 1.48,  $p < 0.001$ ). The SCD group had more anxiety symptoms ( $p = 0.018$ ). No differences were found between groups in the MMSE (SCD 29.20 0.86 vs HC 29.44 0.72,  $p = 0.558$ ) and MoCA (SCD 23.47 2.44 vs HC 25.11 2.89,  $p = 0.150$ ). There were also no significant differences in specific cognitive tests. Only the STMB differentiated SCD (11.026 1.98) from HC (13.11 1.62;  $p = 0.028$ ). When compared with HC, SCD exhibited no significant differences between amyloid- $\beta$  deposition. Discrete bilateral reduction of metabolism in lateral temporal regions in subjects with DCS, but no statistically significant. **Conclusion:** The STMB was the most sensitive to differentiate SCD from HC in this sample. The study is still recruiting volunteers.

**Apresentação:** 13/10/2018, Sala 10, 14:00 - 16:00

TL 43

**CORRELATION BETWEEN CLINICAL DIAGNOSIS AND FDG-PET PATTERN IN 111 PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT, SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE AND CONTROLS: ANALYSIS FROM THE BRAZILIAN AGING AND MEMORY STUDY (BRAMS)**

Aragao VT<sup>1</sup>; Borges CM<sup>1</sup>; Brucki SMD<sup>1</sup>; Busatto G<sup>1</sup>; Coutinho A<sup>1</sup>; Mourao LO<sup>1</sup>; Nitrini R<sup>1</sup>; Oliveira MO<sup>1</sup>; Squarzoní P<sup>1</sup>; Tres ES<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

<sup>1</sup>UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

\* E-mail: lucas.omourao@gmail.com

**Introduction:** Recently more attention has been given to Mild Cognitive Impairment (MCI) and Subjective Cognitive Decline (SCD). It seems that those with multi domain amnesic MCI (maMCI) are at greater risk for development of Alzheimer's disease. Besides, the categorization of MCI patients according to the NIA-AA ATN research framework will help recruit individuals with amyloid pathology for Disease Modifier Drugs trials. **Objective:** To determine a relationship between clinical diagnosis (control, SCD or MCI) and PET-FDG pattern; delineate the rate of possible etiology change when contrasting results from individuals submitted to PET-FDG and 11CPIB-PET (amyloid ligand). **Methods:** Patients who underwent FDG-PET (n=111) and 11CPIB-PET (n=21) were analyzed according to age, gender, schooling and clinical profile. FDG-PET was classified as normal, AD pattern (temporoparietal and/or precuneus and/or posterior cingulum hypometabolism) and non-AD pattern. 11CPIB-PET was classified as positive or negative. **Results:** Sixty six per cent were females; mean age was 69,9 years (69 for normal FDG-PET, 72 for AD pattern FDG-PET and 70 for non-AD pattern); mean schooling was 10,88 (+5,1) years and did not differ according to FDG-PET profile. Controls had more education than maMCI: 13 (+2,0) years versus 9,7 (+5,1) years. Normal FDG-PET (n=68), AD pattern FDG-PET(n=21) and non-AD pattern (n=22) groups had maMCI as most frequent clinical diagnosis (52,9%, 57,1% and 45,5% respectively); the majority of maMCI (n=58) had normal FDG-PET (62%); individuals with SCD (n=14) were the ones with greater rate of normal FDG-PET (78,6%); among those who underwent FDG-PET and 11CPIB-PET (n=21) the rate of disagreement was 19% (n=4), of which 3 had FDG-PET compatible with AD pattern and 11CPIB-PET negative (1 maMCI; 1 single domain amnesic MCI; 1 single domain non-amnesic MCI) and 1 had normal FDG-PET with 11CPIB-PET positive (single domain non-amnesic MCI). **Conclusions:** Among individuals with multi domain amnesic MCI most had normal FDG-PET. However, among those with FDG-PET compatible with AD the majority was composed by multi domain amnesic MCI patients (57,1%). The disagreement rate between FDG-PET and 11CPIB-PET was 19%, lower than the rate shown by the ABIDE Project (25%). Disagreement occurred mainly due to AD pattern FDG-PET when compared with 11CPIB-PET negativity. This demonstrates the relative lack of specificity of FDG-PET, in accordance with international data.

**Apresentação:** 13/10/2018, Sala 10, 14:00 - 16:00

TL 47

**DIFFERENCES IN DEFAULT MODE NETWORK CONNECTIVITY IN MCI WITH AND WITHOUT AMYLOIDOSIS: A PRELIMINARY STUDY**

Balthazar MLF<sup>1</sup>; Campos BM<sup>1</sup>; Carletti AFMK<sup>1</sup>; Cendes F<sup>1</sup>; Magalhães TNC<sup>1</sup>; Silva LRP<sup>1</sup>; Luz BLP<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS;

<sup>2</sup>UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS (UNICAMP)

\* E-mail: pondebernardo@gmail.com

**Introduction:** The neural network with more biological alterations in Alzheimer's disease (AD) is the Default Mode Network (DMN). The structures in DMN are vulnerable to the deposition of amyloid (A). Research on functional connectivity (FC) in early dementia is recent, and there is still a need for more studies on the correlation between pathologic alterations and the disease natural history. One of the first stages in AD natural history is Mild Cognitive Impairment (MCI). There's probably a difference in DMN connectivity between MCI patients with and without AD pathophysiology. **Objective:** To compare DMN FC in MCI subjects with AD pathophysiology (MCI-AD+, i.e., altered A) versus non-AD MCI (normal A levels). **Methods:** We recruited 70 volunteers (50 MCI and 20 controls). All subjects underwent MRI in a 3T scanner and all MCI subjects underwent lumbar puncture to evaluate A42 levels. We considered as altered A42:  $< 540$  pg/mL. 11 of the MCIs were classified as non-AD MCI (normal A) and 39 were MCI-AD+ (altered A). Controls were used to define normal DMN mask. To identify the DMN, we placed a seed in the posterior cingulate cortex. The analyses of FC were performed by using UF2C software. **Results:** A paired-samples t-test was conducted to evaluate FC differences in MCI patients regarding A42 status. We found that MCI-AD+ had increased FC in left hippocampus ( $t = 2.77$ , adjusted  $p = 0.032$ ) in comparison with non-AD MCI. Analyses of all other regions disclosed no significant results. **Conclusion:** We found an increased hippocampal FC in MCI subjects in the AD spectrum (altered A) in comparison with non-AD MCI. This finding may indicate that hippocampus may increase its connectivity as a compensatory mechanism only in the subjects in AD spectrum, represented by MCI-AD+ subjects. Non-AD MCI might have FC alterations in other brain networks rather than DMN. Studies with larger sample sizes are needed to confirm our findings.

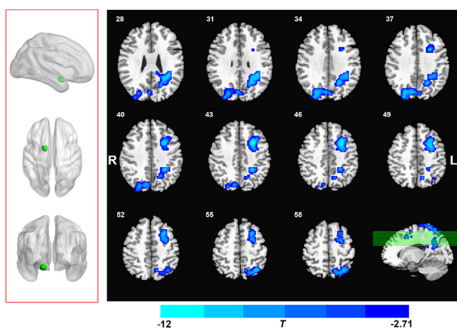
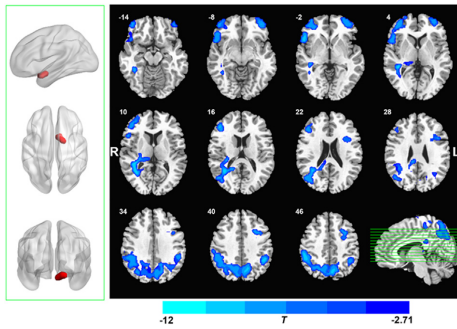
**Apresentação:** 13/10/2018, Sala 10, 14:00 - 16:00



Resumo publicado nos anais do congresso *Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2018* do estudo "Amyloid- $\beta$  Deposition and Neuropsychological Profile in Elderly with Subjective Cognitive Decline and Superagers: Preliminary Results".

P1100

Poster Presentations: Tuesday, July 16, 2019



P3-391

**AMYLOID- $\beta$  DEPOSITION AND NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN ELDERLY WITH SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE AND SUPERAGERS: PRELIMINARY RESULTS**



Adalberto Studart Neto<sup>1</sup>, Artur M. Coutinho<sup>2</sup>, Camila de Godoi Carneiro<sup>3</sup>, Mateus Aranha<sup>4</sup>, Natalia Cristina Moraes<sup>1</sup>, Mario Amore Cecchini Sr<sup>1</sup>, Raphael Ribeiro Spera<sup>1</sup>, Letizia Gonçalves Borges<sup>5</sup>, Conrado Regis Borges<sup>6</sup>, Monica Sanches Yassuda<sup>1</sup>, Sonia Maria Dozzi Brucki<sup>1</sup>, Claudia da Costa Leite<sup>1</sup>, Carlos A. Buchpiguel<sup>1</sup>, Ricardo Nitrimi<sup>6</sup>, <sup>1</sup>Medical School of University of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>2</sup>University of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>3</sup>Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; <sup>4</sup>University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; <sup>5</sup>Northwestern University, Chicago, IL, USA; <sup>6</sup>Cognitive and Behavioral Neurology Unit - University of São Paulo, São Paulo, Brazil; <sup>7</sup>Hospital das Clínicas of University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil. Contact e-mail: [adalbertostudartneto@gmail.com](mailto:adalbertostudartneto@gmail.com)

**Background:** Subjective cognitive decline (SCD) is a potential risk factor for dementia. On the other hand, the group recently known as "SuperAgers" (SA), elderly aged 80+ who have a memory equivalent to 20-30 years younger, present greater resilience to age-related cortical atrophy. Objective is to analyze and compare amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) deposition and neuropsychological profile of healthy controls (HC), SCD and SA. **Methods:** SCD was defined by using a questionnaire for memory decline; for the diagnosis of SA it was required a performance at or above average normative values for individuals in their 50-60s in delayed recall score of the Rey Auditory

Verbal Learning Test. Participants of the three groups were evaluated with the Clinical Dementia Rating scale (CDR), Mini Mental Status Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Brief Cognitive Screening Battery and a standard neuropsychological battery. Images of 11C-PIB were acquired in a hybrid PET/MR equipment and analyzed individually using cross-sectional images and with 3D-SSP methodology. For the between-groups comparison, we used the SPM8 software. **Results:** Sixty-two elderly individuals (49 females) were included, being 17 HC, 37 SCD and eight SA. For the whole sample, mean age and schooling were 71.2 ( $\pm 6.6$ ) and 14.5 ( $\pm 4.9$ ) years, respectively. Differences were found between groups in the MoCA (SCD 24.1  $\pm 2.2$  vs HC 25.4  $\pm 2.5$  vs SA 26.6  $\pm 1.9$ ,  $p = 0.01$ ), but no MMSE (SCD 28.8  $\pm 0.9$  vs HC 29.1  $\pm 0.9$  vs SA 29.2  $\pm 1.2$ ,  $p = 0.338$ ). There were no significant differences in other specific cognitive tests between SCD and HC. SCD exhibited no significant differences in A $\beta$  deposition positivity when compared with HC (9/17 vs. 3/36, respectively). Unexpectedly, five from seven SA presented positive amyloid in visual analysis. In the comparison of age-adjusted groups, SA remained as the group with the greatest accumulation of amyloid. **Conclusions:** There was a higher prevalence in cortical amyloid deposition in SA in relation to other groups, but the small sample still limits the biomarker comparison between groups. The preliminary results suggest isolated amyloidosis is insufficient to lead to cognitive decline. This ongoing study is still recruiting volunteers.

P3-393

**EXPLORING SPATIOTEMPORAL CHARACTERISTICS UNDERLYING ODDBALL TASK IN AMNESTIC MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A SIMULTANEOUS EEG-FMRI STUDY**



Lijuan Gao<sup>1</sup>, Hao Shu<sup>2</sup>, Lihua Gu<sup>3</sup>, Zhijun Zhang<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Affiliated ZhongDa Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, China; <sup>2</sup>Affiliated ZhongDa Hospital, Medical School of Southeast University, Nanjing, China; <sup>3</sup>Department of Neurology, Affiliated ZhongDa Hospital, School of Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu, China, Nanjing, China. Contact e-mail: [gaolijuan199007@163.com](mailto:gaolijuan199007@163.com)

**Background:** Current evidence suggests that attention is the first non-memory domain to be affected in Alzheimer's disease (AD), before deficits in language and visuospatial functions. The simple oddball task is useful to investigate mechanisms of human attention. Functional MRI (fMRI) and event-related potential (ERP) techniques intensively investigate spatial and temporal characteristics of attention, respectively. However, either technique alone remains unable to determine the specific role of a brain region during a simple oddball task. The emerging simultaneous EEG-fMRI recording technique may address this issue by exploring spatiotemporal characteristic of attention. **Methods:** Thirty aMCI and thirty-one normal control (NC) subjects underwent a visual oddball task during a simultaneous EEG-fMRI recording. Participants had to respond to infrequent targets and inhibit response to standard stimuli. The spatial pattern of P300 component was identified. Then, the EEG-informed fMRI analysis detected fMRI correlates of the P300 component related attention. **Results:** In conventional fMRI analysis, the aMCI group relative to the NC group showed decreased activation in the right supramarginal gyrus (voxelwise  $p < 0.005$ , cluster size  $> 16$ , corrected by AlphaSim, same below). By contrast, with regards to the EEG-informed fMRI analysis, the aMCI group relative to the NC group showed decreased fMRI activities in the right middle cingulum gyrus, right

Prêmio de 2o lugar na XII Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas (RPDA) pela apresentação oral do trabalho “Study of the relationship between amyloid- $\beta$  deposition, brain metabolism and neuropsychological profile in elderly with subjective cognitive decline and SuperAgers”.

The certificate features several logos at the top: the Academia Brasileira de Neurologia logo on the left, the logo for the 20th anniversary of the Brazilian Association of Neuropsychology (ABN) in the center, and the logo for the Department of Neurology and Geriatrics of the University of São Paulo (USP) on the right. Below these is the text 'ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA' and 'CONVENÇÃO NACIONAL DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA ABN'. The main text congratulates Adalberto Studart Neto for his oral presentation at the XII-RPDA meeting in Campinas-SP, held from August 1-4, 2019. It lists the authors of the work and the meeting's theme. The certificate is signed by Dr. Ricardo Nitritini, Director of the NeuroDC19, and Dr. Gilmar Fernandes do Prado, President of the Academia Brasileira de Neurologia.

ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA  
FUNDADA EM 1964  
Associação Brasileira de Neurologia

CONVENÇÃO NACIONAL DOS DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS DA ABN

20º LUGAR

ORGANIZADO POR DEPARTAMENTO DE Neurologia Cognitiva e Envelhecimento ACADÊMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

A Academia Brasileira de Neurologia parabeniza

**Adalberto Studart Neto**

pelo 2º lugar alcançado com a apresentação oral do trabalho **STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN AMYLOID- $\beta$  DEPOSITION, BRAIN METABOLISM AND NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE IN ELDERLY WITH SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE AND SUPERAGERS.**, tendo como coautores: **Artur Martins Coutinho, Camila de Godoi Carneiro, Mateus Aranha, Natália Cristina Moraes, Mario Amore Cecchini, Raphael Ribeiro Spera, Letizia Gonçalves Borges, Conrado Regis Borges, Mônica Sanches Yassuda, Sônia Maria Dozzi Brucki, Claudia da Costa Leite, Carlos Alberto Buchpiguel, Ricardo Nitritini.**, trabalho aceito pelo **XII-RPDA - Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas da ABN**, para o **NEURODC19**, realizado nos dias 1 a 4 de agosto de 2019, no Royal Palm Hall, na cidade de Campinas-SP

**Dr. Ricardo Nitritini**  
DIRETOR CIENTÍFICO  
NEURODC19

**Dr. Gilmar Fernandes do Prado**  
PRESIDENTE  
ACADEMIA BRASILEIRA DE NEUROLOGIA

## Resumo publicado nos anais da XIII Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas (RPDA) do estudo “Accuracy of Figure Memory Test of the Brief Cognitive Screening Battery to predict amyloid status in older adults with subjective cognitive decline”.

RESUMOS DO XIII RPDA

amyloid biomarkers. **Objectives:** to investigate brain correlates and connectivity after CT in MCI patients with 11C-PIB PET+/- and healthy controls (HC). **Methods:** 25 participants PIB+ (n=8), PIB- (n=8) and HC (n=9) were included. They underwent 6 sessions of CT using visual imagery to recall newspaper reports and scanned with fMRI before and after CT using a newspaper encoding paradigm. We used 3TMR, FSL, one seed in the right and in the left hippocampus for resting state. **Results:** Before CT, all participants showed activation in the left precentral and fusiform gyrus, bilateral occipital cortex and cerebellum (Fig 1-A). HC and PIB- individuals showed left hippocampus, inferior frontal gyrus and intraparietal cortex activation. After CT, HC showed bilateral hippocampus activation (Fig 1-B), PIB+ had a new cluster of activation in left hippocampus. HC showed increased connectivity between right hippocampus and left parietal, pre and post-central gyri (Fig 1-C). **Conclusions:** There were different brain beneficial effects of CT with bilateral hippocampus recruitment for HC and in the left hemisphere for PIB+. These findings may suggest specific functional compensation mechanisms related to CT in this population.

<https://doi.org/10.5327/1980-5764.RPDA009>

### NEURAL CORRELATES OF WORD AND NONWORD READING PROCESSES IN TYPICAL AGING: A FNIRS STUDY

Brenda Lunardi, Katerina Lukasova, Maria Carthery-Goulart

**Background:** Phonological and lexical-semantic processes in the elderly population still needed to be investigated specially to understand how neural plasticity and compensatory mechanisms influence these processes. **Objective:** The functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) has been increasingly used in language studies to observe cortical activity. **Methods:** In the current study, we characterize the performance of this population in naming and reading tasks and explore their neural correlates. 32 healthy elderly adults (age 69.1±5.9) performed word/nonword reading aloud and oral naming tasks, with concomitant fNIRS recording. We compared task condition vs rest blocks in anterior and posterior temporal (ATC, PTC), dorsolateral prefrontal (dlPFC), inferior frontal (IFC) and inferior parietal (IPC) cortices, bilaterally. **Results:** We found lexicality and regularity effects modulating word reading fluency ( $p < .001$ ). No difference was observed in naming and nonword fluency. We observed cortical activity only in dlPFC for nonword, in ATC and PTC for irregular words, in dlPFC and PTC for regular words and in dlPFC and IPC for naming ( $p < .05$ ). No lateralization was observed in any condition. We verified a positive correlation between reading fluency and dlPFC activity ( $p < .02$ ). **Conclusion:** Our findings supporting the dual-route models and indicate compensatory neural mechanisms in aging. **Keywords:** Aging, Word/Nonword Reading, Naming, Dual-Route Model, fNIRS

<https://doi.org/10.5327/1980-5764.RPDA010>

### CORTICOBASAL SYNDROME: A PROSPECTIVE STUDY OF CLINICAL PROFILES AND IMAGING BIOMARKERS

Jacy Parmera, Artur Coutinho, Isabel Almeida, Camila Carneiro, Carla Ono, Adalberto Studart-Neto, Egberto Barbosa, Carlos Buchpiguel, Ricardo Nitri, Sonia Brucki

**Background:** Corticobasal syndrome (CBS) is neurodegenerative disorder related to multiple underlying pathologies. **Objective:** To investigate if

individual FDG-PET patterns could distinguish CBS due to Alzheimer's disease (AD) from other pathologies based on [11C]Pittsburgh Compound-B (PIB)-PET. **Methods:** Forty-five patients with probable CBS were prospectively evaluated. They underwent FDG-PET and were divided into groups: related to AD (CBS FDG-AD) or non-AD (CBS FDG-nonAD). Thirty patients underwent PIB-PET on a PET-MRI to assess their amyloid status. FDG and PIB-PET were classified individually on visual analysis, and PET-MRI quantitative group analyses were performed. **Results:** CBS FDG-AD group (33.3%) showed worse cognitive performances, displayed more myoclonus and hallucinations. CBS FDG-nonAD group (66.7%) presented more dystonia, ocular motor dysfunction, perseveration, and dysarthria. All CBS FDG-AD patients tested positive at PIB-PET compared to 3 out of 20 in the non-AD group. The individual FDG-PET classification had 76.92% of sensitivity, 100% of specificity and 88.5% of accuracy to detect positive PIB-PET scans. Individuals with positive and negative PIB-PET showed hypometabolism in temporoparietal areas and in thalamus and brainstem, respectively, disclosing metabolic signatures. **Conclusion:** CBS is mainly distinguished by two variants (AD and non-AD), with different cognitive profiles and possibly motor features. FDG-PET was useful depicting their specific degeneration patterns and brain amyloid deposition.

<https://doi.org/10.5327/1980-5764.RPDA011>

### ACCURACY OF FIGURE MEMORY TEST OF THE BRIEF COGNITIVE SCREENING BATTERY TO PREDICT AMYLOID STATUS IN OLDER ADULTS WITH SUBJECTIVE COGNITIVE DECLINE

Adalberto Studart-Neto, Artur Coutinho, Camila Carneiro, Natália Moraes, Mateus Aranha, Raphael Spera, Jacy Parmera, Mônica Yassuda, Sonia Brucki, Claudia Leite, Carlos Buchpiguel, Ricardo Nitri

**Background:** Some older adults with subjective decline (SCD) had a positive amyloid biomarker indicating a preclinical stage of Alzheimer's disease. **Objectives:** To assess the accuracy of Delayed Recall of Figure Memory Test (DR-FMT) of Brief Cognitive Screening Battery to predict amyloid status in SCD older adults. **Objective:** To assess the accuracy of Delayed Recall of Figure Memory Test (DR-FMT) of Brief Cognitive Screening Battery to predict amyloid status in SCD older adults. **Methods:** The sample consisted of 45 older adults classified as SCD and 25 as controls without complaints (mean age of 76.4 and 73.5, respectively,  $p = 0.138$ ). They were evaluated with BCSB and a standard neuropsychological battery (which includes MMSE, MoCA, RAVLT, Logical Memory and DR of Rey Complex Figure). Subjects underwent PIB-PET to assess their amyloid status and images were classified based on visual and semi-quantitative analyses with 3D-SSP methodology. **Results:** Twelve SCD older adults (27.3%) had positive PIB-PET against six in the controls (23.1%). In SCD group, DR-FMT was the only memory test that correlated with SUV in amyloid PET ( $r = -0.514$ ,  $p < 0.001$ ). Only DR-FMT showed significant area under the curve (AUC) in the ROC curve in SCD older adults ( $AUC = 0.771$ , 95% CI 0.621 - 0.921). Among SCD older adults, DR-FMT  $< 8.0$  had a sensitivity of 83.3%, a specificity of 68.7% and an accuracy of 72.7%. **Conclusion:** FMT proved to have a good sensitivity and accuracy to predict amyloid status in SCD older adults.