

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisa René Rachou
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

**A INFLUÊNCIA DO GÊNERO E DA ATIVIDADE FÍSICA NA ASSOCIAÇÃO
ENTRE O DESEMPENHO COGNITIVO E A MORTALIDADE DOS
PARTICIPANTES DA COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ (1997-2011)**

Cecília Godoi Campos

Belo Horizonte
2020

TESE	DSC – IRR	C. G. CAMPOS	2020
-------------	------------------	---------------------	-------------

CECÍLIA GODOI CAMPOS

**A INFLUÊNCIA DO GÊNERO E DA ATIVIDADE FÍSICA NA ASSOCIAÇÃO
ENTRE O DESEMPENHO COGNITIVO E A MORTALIDADE DOS
PARTICIPANTES DA COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ (1997-2011)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito ao título de Doutor(a) em Saúde Coletiva – área de concentração Epidemiologia.

Orientação: Prof. Dr. Érico de Castro e Costa

Coorientação: Prof. Dra. Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa

**Belo Horizonte
2020**

Catálogo-na-fonte
Rede de Bibliotecas da FIOCRUZ
Biblioteca do IRR
CRB/6 1975

C174i
2020

Campos, Cecília Godoi.

A influência do gênero e da atividade física na associação entre o desempenho cognitivo e a mortalidade dos participantes da coorte de idosos de Bambuí (1997-2011) / Cecília Godoi Campos. – Belo Horizonte, 2020.

XII, 97 f.: il.; 210 x 297 mm.

Bibliografia: f. 77 - 88

Tese (Doutorado) – Tese para obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva pelo Programa de Pós - graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou. Área de concentração: Epidemiologia.

1. Comprometimento cognitivo 2. Atividade física 3. Idosos 4. Envelhecimento Cognitivo 5. Mortalidade I. Título. II. Costa, Érico de Castro (Orientação). III. Costa, Maria Fernanda Furtado de Lima e (Coorientação)

CDD – 22. ed. – 305.2

Cecília Godoi Campos

**A INFLUÊNCIA DO GÊNERO E DA ATIVIDADE FÍSICA NA ASSOCIAÇÃO
ENTRE O DESEMPENHO COGNITIVO E A MORTALIDADE DOS
PARTICIPANTES DA COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ (1997-2011)**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto René Rachou, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Érico de Castro Costa (IRR/Fiocruz) – Presidente

Profa. Dra. Valeska Marinho Rodrigues (UFRJ) – Titular

Prof. Dr. Bernardo de Mattos Viana (UFMG) – Titular

Profa. Dra. Juliana Vaz de Melo Mambrini (IRR/Fiocruz) - Titular

Prof. Dr. Antônio Ignácio Loyola Filho (IRR/Fiocruz) – Titular

Prof. Dr. Sérgio Willian Viana Peixoto (IRR/Fiocruz) – Suplente

Tese defendida e aprovada em Belo Horizonte/MG, 16/12/2020.

“Desistir... eu já pensei seriamente nisso, mas nunca me levei realmente a sério, é que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço em minhas pernas, mais esperança nos meus passos, do que tristeza em meus ombros, mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

Cora Coralina

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais, Izabel e Hedinho, e aos meus amores, Lara e Pablo, pelo amor e apoio incondicional em todos os momentos, principalmente nos de dificuldades, desânimo e enfermidades, muito comuns para quem tenta trilhar novos caminhos durante a tempestade. Sem vocês, nenhuma conquista valeria a pena.

AGRADECIMENTOS

Estes quatro anos foram uma árdua jornada de desafios, privações, lágrimas, superação e muitos aprendizados. E sei que nenhum sonho é realizado de forma fácil e sem apoio. Mas confesso que, pela primeira vez, quase desisti. Grandes sonhos são realizados em meio a muitas dificuldades, e ser guerreira não significa ser incansável, saber tudo e acertar constantemente. É muito mais que isso. O verdadeiro espírito de uma guerreira encontra-se na intensa convicção de ser resiliente nas dificuldades e não desistir de tudo. Na vida de todos nós poderão surgir situações inesperadas, grandes obstáculos ou problemas que havíamos ou não imaginado. É justamente nesses momentos que revelamos o que verdadeiramente carregamos no coração, descobrimos a nossa força, quem realmente irá nos apoiar e seguirá ao nosso lado.

Reconheço que encerro este ciclo muito mais forte e serena. Neste período, aprendi a reconhecer e encarar minhas limitações, valorizar o que realmente importa, recorrer a toda minha rede de apoio, confiar ainda mais na espiritualidade amiga e em Deus. Por este motivo, agradeço sincera e profundamente a todas as pessoas que muito me ajudaram a superar os obstáculos, aprender mais e a realizar este grande sonho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Érico de Castro e Costa, pelos ensinamentos, apoio, por ser um grande incentivador na superação dos meus limites diante de todos os obstáculos vivenciados nesta jornada e, sobretudo, por sua paciência e compreensão em todos os momentos. Muito obrigada por tudo!

À minha coorientadora Profa. Dra. Maria Fernanda Furtado de Lima e Costa, pela atitude audaciosa e inovadora para o desenvolvimento da coorte de Bambuí, que é objeto de estudo e aprendizado para tantos pesquisadores e alunos, e aos idosos e seus familiares que contribuíram carinhosamente com esta pesquisa.

Àqueles que sempre me apoiaram, que apostaram em mim mais do que ninguém e que seguramente são os que mais compartilham das minhas alegrias, meus pais Izabel e Hedinho, que sempre primaram pela minha educação. Obrigada por todo amor, exemplo e por estarem sempre presentes. Amor infinito!

Aos meus amores Lara e Pablo, meu agradecimento especial. O tempo todo ao meu lado, incondicionalmente. Nos momentos mais difíceis e desanimadores de nossas vidas, que não foram raros nestes quatro anos, sempre me fizeram acreditar que chegaria ao final desta desafiadora, porém gratificante etapa. Este período nos mostrou ainda mais a verdade

sobre nosso caminhar em família, sobre o nosso amor e união. Sou grata por cada gesto carinhoso, cada sorriso, cada abraço, cada beijo. Obrigada por existirem! Amo vocês!

A toda minha família, pela torcida sincera, em especial, à minha irmã Carol, por estar sempre presente e encher minha vida de alegria e amor com a Juju, ser meu exemplo de força e superação e à minha “titia” madrinha Tereza pelo carinho, pela infinita disponibilidade, pela inspiração. Sempre ao meu lado!

Aos queridos tios Antônio e Celina, exemplos de dedicação, por todo zelo, sensibilidade e por serem sempre meu porto seguro em Belo Horizonte.

A toda equipe da Superintendência Regional de Saúde de Divinópolis/ SES-MG pela colaboração inestimável. Agradeço em especial, à Gláucia Sbampato, pela confiança e apoio incondicional na realização deste grande sonho; às grandes amigas e companheiras de trabalho – Agripina Fraga, Ana Cláudia Silva, Ana Maria Ribeiro, Ana Luisa Siqueira, Caroline Amaral, Lucimara Osório, Marilene Ferreira, Maria Helena Alves, Lourdes Chaves, Nayara Evangelista e Nayara Dornela pela amizade, pelo carinho e por se fazerem sempre presentes durante todo este caminhar de tanto trabalho e provações; e aos amigos Alan Silva, Carlos Silva e Júlio Barata, por tornarem a jornada árdua de conciliar trabalho e estudo mais leve e engraçada. Muito obrigada!

Às amigas Camila Melo, Helena Henriques, Júlia Guimarães e Larissa Rabelo por estarem sempre presentes, não me deixando esmaecer e serem tão compreensivas com minhas ausências.

Ao Centro de Pesquisa René Rachou (IRR/ FIOCRUZ), por me oportunizar um aperfeiçoamento gratuito e de excelência.

Aos amigos de turma do IRR/ FIOCRUZ, em especial, Aline, André, Beatriz, Cristiane, Deolane, Francine, Jéssica, Juleimar, Juliana e Jairo, que carinhosamente me acolheram, alegraram meus dias longe de casa e tanto me ajudaram.

A Priscila Neves e Nathália Melo, pelo apoio e todo conhecimento de estatística compartilhado.

Aos membros da banca do exame de qualificação e banca examinadora da defesa, meus respeitosos agradecimentos pela contribuição.

A todos os professores e alunos que tive ao longo da vida, por me ensinarem a arte do aprendizado e a busca pelo conhecimento. Levo todos em meu coração!

Por fim, agradeço a todos que se fizeram presentes nesta jornada de superação e aprendizados.

RESUMO

O desempenho cognitivo se refere às múltiplas habilidades e aptidões mentais individuais. Com o envelhecimento, observa-se um declínio no desempenho cognitivo, que varia desde alterações normais até aquelas graves que interferem nas atividades da vida diária e na independência dos idosos. A definição do comprometimento cognitivo é complexa e heterogênea, demonstrando o declínio transitório ou permanente na memória, pensamento, concentração ou em outras funções cerebrais que não são explicadas pelo envelhecimento. O reconhecimento do comprometimento cognitivo é de grande importância, porque ele apresenta diferentes causas que incluem eventos adversos de medicamentos, alterações endócrino-metabólicas, deficiências de vitaminas e outros nutrientes, presença de depressão e demências e demais condições. Embora nos últimos anos tenha se observado um aumento do número de estudos que investigam a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade, poucos foram aqueles realizados em países de baixa ou média renda. O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas, bem como o efeito do gênero e da prática de atividade física nessa relação. Assim foram incluídos 1.276 (79,4%) idosos participantes do Projeto Bambuí, que responderam a todas as variáveis envolvidas na presente análise. Os dados de mortalidade foram obtidos através dos relatos de familiares e posteriormente confirmados pelo Sistema de Informações da Mortalidade (SIM) do Ministério de Saúde. Já o comprometimento cognitivo foi estimado através do emprego do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), que foi classificado como uma variável categórica ou dicotômica, dependendo da análise empregada. Por outro lado, a prática de atividade física foi definida pela realização de qualquer exercício por um período de 20-30 minutos e com uma frequência de 3 ou mais vezes em uma semana durante os últimos noventa dias. O modelo de riscos proporcionais de Cox foi utilizado para estimar a associação do comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas. Foram realizadas análises não-ajustadas e ajustadas por fatores de confusão em toda amostra e nas amostras estratificadas por gênero e pela prática da atividade física. Os principais resultados encontrados foram a influência do gênero e da atividade física na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas. Assim observou-se que idosos com comprometimento cognitivo do gênero masculino (HR: 2,30; IC 95%: 1,12-4,74) e que não fazem atividade física (1,38; IC 95%: 1,09-1,75) apresentam um risco maior para mortalidade por todas as causas. Entretanto, pesquisas futuras são necessárias, com o objetivo de replicar os achados desse estudo, além de determinar os mecanismos que estão

por trás da influência do gênero e da prática de atividade física na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas.

Palavras-chave: comprometimento cognitivo, atividade física, envelhecimento, mortalidade

ABSTRACT

Cognitive performance refers to multiple individual mental skills and abilities. With aging, there is a decline in cognitive performance ranging from normal to severe changes that interfere with activities of daily living and independence of the elderly. The definition of cognitive impairment is complex and heterogeneous, demonstrating transient or permanent decline in memory, thinking, concentration or other brain functions that are not explained by aging. The recognition of cognitive impairment is of great importance because it has different causes that include adverse drug events, endocrine-metabolic changes, deficiencies in vitamins and other nutrients, the presence of depression and dementia and other conditions. Although in recent years there has been an increase in the number of studies investigating the association between cognitive impairment and mortality, few have been carried out in low- or middle-income countries. The present study aims to assess the association between cognitive impairment and mortality from all causes and the effect of gender and physical activity in this relationship. Thus, 1,276 (79.4%) elderly participants of the Bambuí Project were included, who answered all the variables involved in the present analysis. Mortality data were obtained through reports from family members and later confirmed by the Ministry of Health's Mortality Information System (SIM). Cognitive impairment was estimated through the use of the Mini Mental State Examination (MMSE), which was classified as a categorical or dichotomous variable depending on the analysis employed. On the other hand, the practice of physical activity was defined as the performance of any exercise for a period of 20-30 minutes and with a frequency of 3 or more times in a week during the past ninety days. Cox's proportional hazards model was used to estimate the association of cognitive impairment and all-cause mortality. Unadjusted analyzes were performed and adjusted for confounding factors across the sample and samples stratified by gender and physical activity. The main results found were the influence of gender and physical activity on the association between cognitive impairment and mortality from all causes. Thus, it was observed that elderly people with cognitive impairment of the male gender (HR: 2.30; 95% CI: 1.12-4.74) and who do not do physical activity (1.38; 95% CI: 1.09- 1.75) have a higher risk of mortality from all causes. However, future research is necessary in order to replicate the findings of this study, in addition to determining the mechanisms behind the influence of gender and the practice of physical activity in the association between cognitive impairment and mortality from all causes.

Keywords: cognitive impairment, physical activity, ageing, mortality

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Frequência dos escores do MEEM na linha de base da Coorte de idosos de Bambuí.....	30
--	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

PNAD – Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
CC – Comprometimento Cognitivo
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
SNC – Sistema Nervoso Central
RNA – Ácido Ribonucleico
APA – American Psychiatric Association
CCL – Comprometimento Cognitivo Leve
MEEM – Mini-Exame do Estado Mental
SPMSQ - Short Portable Mental Status Questionnaire
COGTEL - Cognitive Telephone Screening Instrument
GMS – Geriatric Mental State
DSM - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HR – Hazard Ratio
CONOR – Cohort of Norway
HUNT - Nord-Trøndelag Health Study
HMS - Health and Memory Study
MG – Minas Gerais
SIM - Sistema de Informações sobre Mortalidade
DP – Desvio Padrão
AVD – Atividades da Vida Diária
IMC – Índice de Massa Corporal
DM- Diabetes Mellitus
HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica
GHQ - General Health Questionnaire
IDH – Índice de Desenvolvimento Humano
NAA - N-acetil aspartato
OMS – Organização Mundial de Saúde
FINEP - Financiadora de Estudos e Projetos
CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
FAPEMIG - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	OBJETIVO GERAL.....	17
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3.1	ENVELHECIMENTO.....	18
3.2	ENVELHECIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	19
3.3	ENVELHECIMENTO E COGNIÇÃO.....	20
3.4	DESEMPENHO COGNITIVO.....	22
3.5	ASSOCIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO COM A MORTALIDADE NOS IDOSOS EM ESTUDOS DE BASE POPULACIONAL.....	24
3.6	EFEITO DA ATIVIDADE FÍSICA NA ASSOCIAÇÃO ENTRE COMPROMETIMENTO COGNITIVO E A MORTALIDADE DOS IDOSOS.....	25
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
4.1	COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ.....	29
4.2	VARIÁVEIS DO ESTUDO E PROCEDIMENTOS DE COLETA.....	29
4.3	DESFECHO.....	29
4.4	EXPOSIÇÃO PRINCIPAL	30
4.5	AJUSTES.....	32
4.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	34
5.	RESULTADOS.....	35
5.1	ARTIGO 1.....	35
5.2	ARTIGO 2.....	56
6.	CONCLUSÃO.....	75
7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
8.	REFERÊNCIAS.....	77
9.	APÊNDICES	
9.1	Apêndice A – Artigo publicado: Mild and moderate cognitive impairment and mortality among Brazilian older adults in long-term follow-up: The Bambui Health Aging Study.....	89

9.2 Apêndice B – Carta de submissão do artigo: Comprometimento cognitivo e atividade física na terceira idade: o impacto na mortalidade por todas as causas no seguimento de 15 anos do Estudo de Envelhecimento da Coorte Bambuí.....	97
--	----

1. INTRODUÇÃO

Com o aumento da longevidade da população mundial, os estudos sobre o envelhecimento tornaram-se cada vez mais frequentes. Em 2017, a população idosa mundial, ou seja, aquela com 60 anos ou mais, foi estimada em 962 milhões de pessoas, o que representou um aumento de 250% da população em 1980 (382 milhões). Esse rápido crescimento da população idosa mundial ocorreu principalmente nos países de baixa e média renda (UNITED NATIONS, 2017). No Brasil, os dados da Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios em 2017(PNAD Contínua) apontaram que 14,6% da população brasileira têm a idade de 60 anos ou mais, o que corresponde a 30,3 milhões de pessoas (PNAD 2017).

Com o envelhecimento, observa-se a ocorrência de várias alterações fisiológicas, com destaque para o declínio do desempenho cognitivo, que se refere às múltiplas habilidades e aptidões mentais individuais (HARADA et al, 2013). Entretanto, o declínio cognitivo ocorre de diferentes maneiras, desde alterações sutis, sem maiores repercussões, até aquelas graves, que interferem nas atividades da vida diária e na independência dos idosos. O comprometimento cognitivo (CC) no idoso é um conceito não padronizado e abrangente, que demonstra o declínio transitório ou permanente da cognição em suas diferentes dimensões que não são explicadas pelo envelhecimento normal ou pelas demências. Ademais, o CC apresenta uma etiologia multifatorial que inclui eventos adversos dos medicamentos, alterações endócrino-metabólicas, deficiências de vitaminas e nutrientes, infecções, lesões cerebrais por traumatismo ou condições neurodegenerativas, depressão e demência.

Com relação à prevalência, o CC varia de 1%-42%, conforme os critérios e ambientes investigados (PETERSEN, 2016; SACHDEV et al., 2015; RICHARDSON et al., 2019). Entretanto, poucas foram as investigações que estimaram as taxas de prevalência do CC em estudos de base-populacional (18%-20%) (RAIT et al, 2005; LUCK et al 2017). Ainda, um recente estudo britânico demonstrou modificações das taxas de prevalência do comprometimento cognitivo, conforme o critério usado no período entre 1991-2011 (RICHARDSON et al, 2019).

Por último, as evidências demonstram que o CC possui uma relação com a demência, apresentando uma taxa de conversão que varia de 8-15% (PETERSEN, 2016). Com isso, os estudos sobre demência relacionados com o comprometimento cognitivo tornam-se importantes, porque identificam indivíduos com risco maior para as demências que

representam um dos grandes desafios globais para a saúde e a assistência social no século XXI (LIVINGSTON et al, 2017; LIVIGSTON et al., 2020).

Embora a investigação do risco da mortalidade em idosos com CC tenha aumentado nos últimos anos (SANTABARBARA et al., 2016; VASSILAKI et al., 2015; PERNA et al., 2015; PADDICK et al., 2015; PARK et al., 2013; SACHS et al., 2011, BASSUK et al., 2000), poucos foram os estudos conduzidos em países de baixa e média renda (PADDICK et al, 2015) onde se encontram mais de 2/3 da população mundial de idosos na atualidade. Além do mais, o único estudo que investigou a associação entre o CC e a mortalidade ocorreu na Tanzânia, um país africano de baixa renda (PADDICK et al, 2015). Nesse contexto, o presente estudo é o primeiro conduzido que investiga a associação entre o CC e a mortalidade por todas as causas em um país de média renda, como o Brasil.

Por fim, o Projeto Bambuí, que é uma coorte de idosos de base populacional que tem como objetivo avaliar o impacto do envelhecimento na saúde, apresenta um desenho adequado para a compreensão da associação do CC com a mortalidade em uma população de idosos brasileiros.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade e a influência do gênero e a prática de atividade física nesta relação dos participantes da Coorte de idosos de Bambuí no período entre 1997 a 2011.

2.1.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Estimar a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade dos participantes
- b) Avaliar a influência do gênero na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade dos participantes
- c) Avaliar a influência da atividade física na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade dos participantes

3. REVISAO DE LITERATURA

3.1 ENVELHECIMENTO

O envelhecimento representa o conjunto de consequências ou os efeitos da passagem do tempo (MORAES, et al 2010). Ele caracteriza-se por um processo biopsicossocial de transformações (DZIECHCIAŻ; FILIP, 2014), ocorridas ao longo da vida, gerando a diminuição progressiva de eficiência de funções orgânicas (biológica) (MCDONALD, 2019), com alteração do papel social do indivíduo(positivo/negativo) conforme os valores sociais e culturais da sociedade a que pertence (sociocultural) (FUNG, 2013); e pelos aspectos psíquicos vistos tanto pela sociedade quanto pelo próprio idoso através do esforço pessoal e contínuo na busca do autoconhecimento e do sentido da vida (psicológico) (MORGAN, 2004).

Com o aumento da longevidade da população mundial, os estudos sobre o envelhecimento tornaram-se cada vez mais frequentes. Em 2017, a população idosa mundial, ou seja, aquela com 60 anos ou mais, foi estimada em 962 milhões de pessoas, o que demonstra um aumento de 250% da população em 1980 (382 milhões). Projeções atuais do crescimento populacional demonstram que em 2050 a população idosa mundial atingirá 2,1 bilhões de pessoas, o que representa aproximadamente o dobro da população existente em 2017 (UNITED NATIONS, 2017). Embora o aumento da população idosa tenha se iniciado em países de alta renda, atualmente são os países de baixa e média renda que estão experimentando a mudança em um nível maior. Assim, diferente das estimativas em 1980, quando 56% da população idosa mundial encontrava-se em países de alta renda, dados de 2017 indicaram que 2/3 dos idosos já vivem em países de baixa e média renda (UNITED NATIONS, 2017).

Com relação às projeções para o período entre 2017-2050, estima-se que a população idosa dos países de baixa e média renda aumentará em torno de 260%, passando de 652 milhões para 1,7 bilhão de pessoas (UNITED NATIONS, 2017). Por outro lado, o aumento da população idosa nos países de alta renda é calculada em somente 38%, passando de 310 milhões para 427 milhões de pessoas (UNITED NATIONS, 2017). Ainda se estima que em 2050 79% dos idosos morarão em países de baixa e média renda (UNITED NATIONS, 2017). Por último, projeções da expectativa de vida para a América Latina e Caribe no período entre 2025-2030 demonstram que as mulheres atingirão 80,7 anos, enquanto os homens, 74,9 anos (PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Em 2020, o número de idosos no Brasil chegou a 37,7 milhões (17,8%). Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (IBGE, 2020) mostram que a tendência de envelhecimento da população vem se mantendo, e o número de pessoas com mais de 60 anos no país já é superior ao de crianças com até 9 anos de idade. Segundo as estimativas do instituto, a população brasileira crescerá até 2047, quando atingirá 233,2 milhões de pessoas. Entretanto, nos anos seguintes esse número cairá gradualmente, chegando a 228,3 milhões em 2060. Nesse cenário, a expectativa é de que o número de pessoas com 65 anos ou mais praticamente triplicará, chegando a 58,2 milhões em 2060, o que corresponde a 25,5% da população (IBGE, 2018). Por fim, a expectativa de vida para uma pessoa nascida no Brasil em 2019 é em média 76,6, sendo 80,1 anos para as mulheres e 73,1 anos para os homens (IBGE, 2019).

3.2 ENVELHECIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

O sistema nervoso central (SNC), embora tenha se desenvolvido filogeneticamente há milhões de anos, só recentemente adquiriu propriedades anatômicas e moleculares altamente especializadas. Os neurônios, unidades formadoras desse sistema, possuem estabilidade estrutural, característica esta que é pré-requisito para a cognição. Esse atributo torna o SNC capaz de armazenar informações do presente, lembranças do passado e construção de novos conceitos.

O SNC é incapaz de realizar reparos nas alterações morfológicas adquiridas com o envelhecimento. O envelhecimento cerebral é observado a partir da segunda década de vida, através de uma lenta e progressiva redução ponderal, que resulta na diminuição do seu volume (SCHOTT, 2017). Macroscopicamente, observa-se: a diminuição do ácido ribonucleico (RNA) citoplasmático e da substância de Nissl; o acúmulo de lipofuscina e o acúmulo de substâncias amilóides nos vasos sanguíneos e células e de placa senil; e, menos frequentemente, emaranhados neurofibrilares mesmo em idosos sem indícios de demência - que resulta em atrofia neuronal, reduzindo a quantidade de células nervosas (LOPEZ-OTIN et al, 2013). Essa perda neuronal não atinge as regiões corticais igualmente, uma vez que células da mesma região apresentam diferentes vulnerabilidades aos processos deletérios com o córtex pré-frontal sendo mais sensível às alterações do envelhecimento (COLE et al, 2019).

Além das alterações microscópicas dos neurônios, o envelhecimento normal também se associa a reduções na neurotransmissão dopaminérgica e colinérgica. Além das alterações microscópicas dos neurônios, a mudanças nos sistemas de neurotransmissores

(MOSTANY et al, 2013). O declínio de memória não necessita, necessariamente, associar-se à lesão estrutural, podendo ocorrer devido à disfunção fisiológica e não à perda neuronal. O SNC, apesar de não ser capaz de recuperar seus neurônios, tem propriedades que podem diminuir o impacto das alterações do envelhecimento, como: redundância (presença de mais neurônios que o necessário no cérebro); mecanismos compensadores (surtem em situações de lesão cerebral e são mais hábeis conforme o centro atingido); plasticidade (capacidade de neurônios com a sua rede de dendritos desenvolverem e formarem novas sinapses, criando novos circuitos sinápticos).

Entretanto, as repercussões funcionais do envelhecimento fisiológico do SNC em idosos com 60 anos ou mais são controversas e não afetam significativamente as funções cognitivas (SCHOTT, 2017). Observa-se redução de: peso do encéfalo (10%), fluxo sanguíneo cerebral (15-20%), volume ventricular *ex-vacuo*, número de neurônios e depósito neuronal de lipofuscina. Surgem degeneração vascular amilóide, placas senis e degeneração neurofibrilar com comprometimento da neurotransmissão dopaminérgica e colinérgica, e lentificação da velocidade da condução nervosa (FOTENOS et al, 2005; COLE et al, 2019).

As regiões mais sensíveis às alterações do envelhecimento localizam-se no lobo frontal e, possivelmente, no lobo temporal medial (ZANTO; GAZZALEY, 2019). As alterações dos órgãos dos sentidos (visão, audição, etc.) dificultam o acesso às informações e o aprendizado. O lobo frontal não apresenta mudanças na sua porção ventro-medial, responsável pela regulação do comportamento social e emocional (REEKUM et al, 2018). A porção dorsolateral da região pré-frontal, entretanto, possui alterações anatômicas e funcionais mais proeminentes, percebidas em sua dificuldade aumentada na realização de tarefas dependentes da função executiva e da memória de trabalho. Há mais comprometimento na atenção (registro) e resgate das informações previamente estocadas, tarefas dependentes da memória de trabalho e também na consolidação de informações recentes (memória episódica recente), mas sem alteração da memória semântica (ZANTO; GAZZALEY, 2019).

3.3 ENVELHECIMENTO E COGNIÇÃO

Com o crescimento acelerado da população idosa mundial, particularmente em países de baixa e média renda, como o Brasil, a compreensão das alterações cognitivas normais ou patológicas se fazem cada vez mais necessárias (HARADA et al., 2013). Isso

ocorre porque mesmo idosos saudáveis, que não apresentam nenhum comprometimento cognitivo ou demência, exibem sutis alterações cognitivas associadas ao envelhecimento.

O termo cognição corresponde à faixa de funcionamento intelectual humano, incluindo percepção, atenção, memória, raciocínio, tomada de decisões, solução de problemas e formação de estruturas complexas do conhecimento. A grande dificuldade acerca do envelhecimento é o limite entre alterações cognitivas normais e patológicas. O entendimento adequado das alterações cognitivas associadas ao envelhecimento é necessário, porque mesmo as consideradas normais já podem determinar uma alteração na funcionalidade diária do idoso. O desenvolvimento do conhecimento sobre os vários tipos de demências, o avanço dos métodos de neuroimagem e estudos científicos apropriados permitiram o julgamento sobre o limite entre saúde e doença no idoso. Algumas das habilidades cognitivas se modificam em relação ao tempo, enquanto outras permanecem inalteradas. O conhecimento da evolução neuropsicológica permite aferir se alguma função cognitiva prejudicada significa doença.

O envelhecimento normal é responsável por um declínio na velocidade de processamento do pensamento (SALTHOUSE, 2010; SALTHOUSE 2012); alterações em alguns aspectos da memória (CARGIN et al., 2007; SCHITZSPAHN et al. 2013; ECONOMOU, 2009); modificações na função executiva (ZEC et al., 2005; OOSTERMAN et al., 2010; WECKER et al., 2005) e variações nas atividades complexas da função visuoespacial (SALTHOUSE, 2009) e da atenção (SALTHOUSE et al., 1995; CARLSON et al., 1995; SALTHOUSE et al., 1989). Já na linguagem, somente os processos de nomeação por confrontação visual e a fluência verbal (PARK et al., 2009; HAYDEN et al., 2012; SINGH-MANOUX et al., 2012) apresentam declínio com o envelhecimento. Por outro lado, evidências demonstram que a inteligência verbal, atenção básica, habilidade de cálculo e a maioria das habilidades de linguagem se mantêm inalteradas com o envelhecimento (HARADA et al., 2013).

A variabilidade das alterações cognitivas observadas com o envelhecimento é atribuída a vários fatores. Estudos estimam que diferenças genéticas podem ser responsáveis por até 60% dessa variabilidade (IACONO et al., 2018). Entretanto, outros fatores como doenças clínicas (KELLY et al., 2016; HAY et al., 2020), estilos de vida (MARIONI et al., 2014; BENNETT et al., 2014), fatores psicológicos (O'BRIEN et al., 2020) e comprometimentos sensoriais visuais (ZHENG et al., 2018) e auditivos (SLADE et al., 2020) também aceleram o declínio cognitivo associado ao envelhecimento.

Do ponto de vista prático, a maioria dos idosos apresenta discretas alterações cognitivas relacionadas ao envelhecimento, que não alteram a sua capacidade funcional no desempenho das atividades da vida diária. Assim, em idosos que apresentam incapacidades funcionais sem nenhuma causa aparente, é prudente a realização de uma avaliação cuidadosa para o comprometimento cognitivo ou até mesmo para as demências (HARADA et al., 2013).

3.4 DESEMPENHO COGNITIVO

O desempenho cognitivo é um dos principais determinantes do envelhecimento saudável. Ele se refere às múltiplas habilidades e aptidões mentais individuais. Com o envelhecimento, observa-se o declínio no desempenho cognitivo, que varia desde alterações normais até aquelas graves, que interferem nas atividades da vida diária e na independência dos idosos. Está bem estabelecido que o declínio do desempenho cognitivo leva à perda geral de bem-estar e funcionamento na idade avançada (WILSON et al, 2013; KLIEGEL; MOOR; ROTT, 2004). Além disso, é um fator independente de mortalidade por todas as causas (BASSUK et al., 2000; SACHS et al, 2011; PARK et al, 2013), gerando um grande impacto socioeconômico para a sociedade e para os cuidadores (MATTHEWS et al, 2009; PINQUART; SÖRENSEN, 2003). Recentemente criou-se os termos: “*envelhecimento bem-sucedido*” para definir uma variedade de aspectos dos idosos que incluem a cognição e o funcionamento (ROWE; KAHN, 1987; ROWE et al 1997) e “*envelhecimento cognitivo bem-sucedido*” que é mais específico e utiliza conceitos como reserva cognitiva e manutenção do cérebro para explicar por que alguns indivíduos sofrem o declínio mais rápido do que outros (DEPP; HARMELL; VAHIA, 2012).

Por outro lado, a determinação do comprometimento cognitivo é complexa e heterogênea, com o emprego de diferentes definições. Historicamente, o comprometimento cognitivo que apresenta alterações que não são atribuídas exclusivamente ao envelhecimento foi baseado em diferentes descrições clínicas: “Esquecimento Senescente Benigno” (*Benign Forgetfulness Senescent*) (KRAL, 1962); “Comprometimento da Memória associado à Idade” (*Age-associated Memory Impairment*) (CROOK et al., 1986); “Declínio Cognitivo associado à Idade” (*Age-associated Cognitive Decline*) (LEVY, 1994); “Declínio Cognitivo relacionado à Idade” (*Age-related Cognitive Decline*) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA), 1994).

Atualmente, a maioria dos estudos que investigam o comprometimento cognitivo utiliza critérios diagnósticos rígidos, como o Comprometimento Cognitivo Leve

(CCL) proposto por Petersen et al (2014) ou definições mais abrangentes baseadas no declínio cognitivo e frequentemente empregadas nos estudos epidemiológicos (RICHARDSON et al, 2019). Assim, conforme a definição utilizada, observa-se uma variação do CC, desde declínios transitórios ou permanentes na memória, pensamento, concentração ou em outras funções cerebrais que não são explicadas pelo envelhecimento e que podem ou não converterem-se em demências. Uma vantagem do reconhecimento do CC é a identificação de indivíduos que podem apresentar um alto risco para o desenvolvimento das demências que, atualmente, apresentam fatores de risco potencialmente modificáveis com uma variação de 35% a 56% em países de alta e baixa renda na América Latina, respectivamente (LIVINGSTON et al., 2017; MUKADAM et al., 2019).

A prevalência do CC nos idosos varia desde taxas menores que 1% a taxas de 42%, conforme os critérios diagnósticos e o tipo de população estudada (geral ou clínica) (PETERSEN, 2016; WARD et al., 2012; SACHDEV et al., 2015). As taxas de conversão do comprometimento cognitivo para as demências também apresentaram variações entre 8% a 15% ao ano (PETERSEN, 2016). Por último, o CC dos idosos, variando de transitório, com recuperação completa da função cognitiva após algum tempo, ou progressivo, com conversão para a demência, podendo alcançar os estágios mais avançados (STEPHAN et al., 2007; MATTHEWS et al., 2008; GANGULI et al., 2011).

Nos últimos anos ocorreu um aumento dos estudos em idosos que investigam a associação entre o CC e a mortalidade (SANTABARBARA et al., 2016; VASSILAKI et al., 2015; PERNA et al., 2015; PADDICK et al., 2015; PARK et al., 2013; SACHS et al., 2011, BASSUK et al., 2000). Entretanto, esse aumento dos estudos não representou uma melhora no conhecimento dessa relação. Pelo contrário, trouxe um novo desafio para comparação dos resultados, devido às diferenças metodológicas entre eles: populações (clínica vs. geral), definições (CCL vs. declínio cognitivo), desenhos de estudo (amostras sem indivíduos com demência vs. amostras com indivíduos com demência ou estudos em uma fase vs. duas fases) e instrumentos de avaliação da função cognitiva.

Por último, a grande maioria dos estudos foi realizada em países de alta renda (SANTABARBARA et al., 2016; VASSILAKI et al., 2015; PERNA et al., 2015; PARK et al., 2013; SACHS et al., 2011; BASSUK et al., 2000) ao invés de serem realizados naqueles de baixa ou média renda, nos quais se encontram mais de 2/3 da população mundial de idosos.

3.5 ASSOCIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO COM A MORTALIDADE NOS IDOSOS EM ESTUDOS DE BASE POPULACIONAL

Embora nos últimos anos tenha se observado o aumento do interesse pela associação entre o comprometimento com a mortalidade nos idosos, estudos que investigam a relação entre as demências e a mortalidade ainda são muito mais numerosos. Assim, encontrou-se somente 6 estudos de base populacional que examinaram a associação entre o CC e a mortalidade nos idosos (BASSUK et al., 2000; SACHS et al., 2011; PARK et al., 2013; SANTABARBARA et al., 2016; PERNA et al., 2015; PADDICK et al., 2015).

A maioria dos estudos foi realizada em países com alta renda (BASSUK et al., 2000; SACHS et al., 2011; PARK et al., 2013; SANTABARBARA et al., 2016; PERNA et al., 2015), com somente um estudo sendo realizado em um país de baixa renda (Tanzânia) (PADDICK et al., 2015) e nenhum país de média renda, como Brasil. No que diz respeito à idade, os estudos definiram os idosos através de diferentes pontos de corte, incluindo participantes com 55 anos ou mais (SANTABARBARA et al., 2016); 60 anos ou mais (BASSUK et al., 2000); 65 anos ou mais (PARK et al., 2013; SACHS et al., 2011) e 70 anos ou mais (PADDICK et al., 2015; PERNA et al., 2015).

Com relação ao método utilizado para avaliar o CC, dois estudos utilizaram a definição CCL (SANTABARBARA et al., 2016; PADDICK et al., 2015), os quatro estudos restantes utilizaram a avaliação do declínio cognitivo medida por escalas que avaliam a função cognitiva (BASSUK et al., 2000; SACHS et al., 2011; PARK et al., 2013; PERNA et al., 2015). Entre as escalas de rastreamento utilizadas, dois estudos utilizaram o MEEM (BASSUK et al., 2000; PARK et al., 2013), ao passo que outros dois estudos aplicaram as escalas: *Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ)* (SACHS et al., 2011) e *Cognitive Telephone Screening Instrument (COGTEL)* (PERNA et al., 2015) enquanto um estudo empregou MEEM na sua primeira fase e a *Geriatric Mental State (GMS)*, uma entrevista clínica padronizada para o diagnóstico de CCL segundo os critérios de Petersen ou do DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fifth Edition*).

Com relação ao desenho dos estudos, os quatro estudos que avaliaram o comprometimento cognitivo utilizando a definição de declínio cognitivo foram realizados em uma única fase e não incluíram idosos com o diagnóstico de demência (BASSUK et al., 2000; SACHS et al., 2011; PARK et al., 2013; PERNA et al., 2015). Por sua vez, os dois estudos que aplicaram o conceito de CCL para a avaliação do CC foram conduzidos em duas fases e

incluiram idosos com demência na sua investigação (SANTABARBARA et al., 2016; PADDICK et al., 2015).

Nos seis estudos, o CC aumentou o risco de mortalidade entre os idosos (BASSUK et al., 2000; SACHS et al., 2011; PARK et al., 2013; SANTABARBARA et al., 2016; PERNA et al., 2015; PADDICK et al., 2015). Nos quatro estudos que o comprometimento cognitivo foi avaliado pelo declínio cognitivo, diferentes níveis do comprometimento cognitivo aumentaram o risco de mortalidade, com o Hazard Ratio (HR) para o comprometimento cognitivo leve variando de 1,04 (BASSUK et al., 2000) a 1,93 (PARK et al., 2012) e o CC moderado variando de 1,45 (SACHS et al., 2011) a 2,66 (PARK et al., 2012).

Ademais, Perna et al (2015) observaram que os idosos do sexo masculino apresentaram um risco maior de mortalidade que os idosos do sexo feminino. Já o valor do HR nos dois estudos que avaliaram o CC através do critério do CCL foram de 1,24 no estudo espanhol (SANTABARBARA et al, 2016) a 3,5 no estudo conduzido na Tanzânia (PADDICK et al., 2015).

3.6 EFEITO DA ATIVIDADE FÍSICA NA ASSOCIAÇÃO ENTRE COMPROMETIMENTO COGNITIVO E A MORTALIDADE DOS IDOSOS

Embora não haja até o momento estudos que investiguem a influência da atividade física na associação entre o CC e mortalidade nos idosos, é bom reforçar que o CC representa um estágio intermediário entre as alterações cognitivas normais do envelhecimento e as demências (PETERSEN et al., 2014). Logo, o CC apresenta uma íntima relação com a demência e com altas taxas de conversão para esse quadro (PETERSEN et al, 2016).

Estudos recentes demonstram que as demências serão evitadas em 35% dos indivíduos de países de alta renda (LINVINGSTON et al., 2020) e 56% dos idosos nos países da América Latina (MUKADAM et al., 2019), caso sejam feitas intervenções ou controle dos fatores de risco modificáveis que são: escolaridade, surdez, hipertensão arterial, obesidade, tabagismo, depressão, inatividade física, isolamento social e diabetes, traumatismo craniano e poluição. Por outro lado, os ensaios com drogas específicas para o tratamento das demências apresentam altas taxas de fracasso, em torno 99,6% (CUMMINGS et al., 2014), reforçando a necessidade das intervenções nos fatores de risco denominados modificáveis para as demências (LINVINGSTON et al., 2017; MUKADAM et al., 2019; LINVINGSTON et al., 2020).

Evidências recentes sugerem que a prática de atividade física regular, o bom condicionamento cardiorrespiratório, ou ambos, são responsáveis pela redução do CC e da redução do risco para as demências (BARNES & YAFFE, 2011; PEDERSEN & SALTIN, 2015; PANZA et al., 2018). Além disso, uma meta-análise recente demonstrou que a prática regular de atividade física está associada a uma redução entre 30-40% no desenvolvimento das demências (HOTTING K, RODER, 2013). Ainda, uma revisão narrativa dos consensos para prática de atividade física em idosos com comprometimento cognitivo indicou a grande importância dessa recomendação (CHONG et al., 2020).

Mesmo que não existam trabalhos investigando a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade nos idosos, foram encontrados três grandes estudos noruegueses que investigaram a associação da atividade física e a mortalidade associada por demência em diferentes coortes (ROSNESS et al., 2014; ZOTCHEVA et al., 2018; TARI et al, 2019).

No primeiro estudo, Rosness et al. (2014) avaliaram 31.086 indivíduos entre 65 a 80 anos da Cohort of Norway (CONOR) que foram acompanhados por um período máximo de 27 anos (média: 10,3). Níveis de atividade física foram obtidos através de duas questões autorreferidas: a) uma questão dicotômica que avaliava a intensidade da atividade “leves” e “pesadas”; e b) uma questão com resposta em quatro categorias para a duração de atividade em horas durante a semana: “nenhuma”, “menos de uma hora por semana”, “entre uma e duas horas semana” e “igual ou maior que três horas semana”. Todos os resultados encontrados foram ajustados por inúmeras variáveis de saúde. Os resultados ajustados demonstraram que tanto as atividades “leves”, por menos de 3 horas semanais, (HR: 0,74; IC 95%: 0,62-0,88) como as atividades “leves”, por mais de 3 horas, (HR: 0,61; IC 95%: 0,51-0,73) foram associadas à redução do risco de mortalidade relacionada à demência. Entretanto, diferente do que se esperava, a realização de atividade “pesada” por mais de três horas por semana (HR: 0,56; IC 95%: 0,43-0,72) é menos protetora do que realizá-la por menos de três horas (HR: 0,50; IC 95%: 0,41-0,61).

No segundo estudo, Zotcheva et al. (2018) investigaram tanto a associação entre atividade física e mortalidade relacionada à demência como a associação entre estresse psicológico e a mortalidade relacionada à demência. Além disso, examinou-se também o efeito dos diferentes níveis de estresse psicológico na associação entre a mortalidade relacionada com a demência em 36.945 indivíduos também do estudo CONOR, porém com indivíduos entre 50-74 anos (ZOTCHEVA et al., 2018). Enquanto atividade física foi avaliada por questões autorreferidas, o estresse psicológico foi avaliado através de uma escala

autoaplicada de 7 itens. Tanto a atividade física leve (HR: 0,73; IC 95%: 0,59-0,89) quanto a atividade física pesada (HR: 0,61; IC 95%: 0,49-0,77) reduziram o risco de mortalidade relacionada à demência.

Além disso, as diferentes intensidades de atividade física reduziram a mortalidade relacionada à demência de maneira estatisticamente diferente ($p < 0,05$). Por outro lado, o estresse psicológico aumentou o risco de mortalidade relacionada à demência (HR: 1,45; IC 95%: 1,16-1,81). Ao estratificar por estresse psicológico, não se observou diferença entre os grupos (“sem estresse psicológico”, “com estresse psicológico”). Com relação à interação entre a prática de atividade física e o estresse psicológico, o termo de interação não foi estatisticamente significativo ($p = 0,38$). Assim, aqueles sem estresse psicológico apresentavam o HR de 0,77 (IC 95%: 0,61-0,97) para atividade física leve e HR de 0,65 (IC 95%: 0,51-0,84) para atividade física pesada. Por outro lado, o valor de HR foi de 0,57 (IC 95%: 0,35-0,94) para atividade física leve e 0,42 (IC 95%: 0,22-0,82) para atividade física pesada entre os participantes com estresse psicológico.

Por último, o terceiro estudo foi conduzido entre 30.375 indivíduos que participaram simultaneamente dos estudos noruegueses Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), que avalia o estado de saúde e estilo de vida dos participantes, e o Health and Memory Study (HMS), que estima as taxas de mortalidade relacionadas à demência. O objetivo desse estudo foi investigar se modificações temporais do condicionamento cardiovascular (cardiovascular fitness) influenciam o risco incidente de demência ou o risco da mortalidade associada à demência. A variável condicionamento cardiovascular foi estimada através do modelo de predição, que leva em consideração idade, medidas de adiposidade, atividade física e batimento cardíaco em repouso, o qual foi medido duas vezes durante o estudo. A mediana de acompanhamento dos participantes foi de 19,6 anos, com 814 mortes relacionadas à demência. Participantes com bom condicionamento cardiovascular nas duas avaliações apresentam uma redução de risco tanto para o desenvolvimento da demência (HR: 0,60; IC 95% 0,36-0,99) como para mortalidade relacionada à demência (HR: 0,56; IC 95% 0,43-0,73). Além disso, aqueles que melhoraram o condicionamento cardiovascular também reduziram o risco de desenvolvimento da demência (HR: 0,52, IC 95%: 0,30-0,90) e mortalidade relacionada à demência (HR: 0,72, IC 95%: 0,52-0,99). Assim, participantes que mantiveram sua boa condição cardiorrespiratória ou melhoraram-na durante o estudo, apresentaram um menor risco de mortalidade por demência (TARI et al, 2019).

Devido aos resultados dos três estudos que apontaram para uma redução de risco da mortalidade relacionada à demência, vamos testar a hipótese de que a prática de

atividade física pode apresentar um efeito modificador na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade dos idosos.

4. MATERIAIS E MÉTODO

4.1 COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ

A Coorte de idosos de Bambuí é um estudo prospectivo de base populacional conduzido na cidade de Bambuí, situada no sudoeste de Minas Gerais (MG), a 215 km de Belo Horizonte. A linha de base foi constituída no ano de 1997, sendo os participantes com idade igual ou superior a 60 anos identificados através de um censo. Dos 1742 indivíduos elegíveis, 1606 (92,2%) participaram da linha de base. A partir do ano de 1998, seguimentos anuais foram realizados, através de entrevistas e exames previamente selecionados (COSTA et al., 2000; LIMA-COSTA; FIRMO; UCHOA, 2011).

A amostra final utilizada nessa análise incluiu 1281(79,7%) indivíduos que possuíam informações para todas as variáveis utilizadas no presente estudo. A Coorte de idosos de Bambuí (Projeto Bambuí) foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, e todos os participantes receberam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

4.2 VARIÁVEIS DO ESTUDO E PROCEDIMENTOS DE COLETA

Os dados do presente estudo foram obtidos por entrevistas, exames físicos e laboratoriais. As entrevistas foram realizadas na residência dos participantes, por entrevistadores treinados e utilizando-se de um questionário padronizado. Nesse momento, foram coletadas informações sobre as características sociodemográficas, comportamentos em saúde, condições de saúde clínicas e mentais autorreferidas e capacidade funcional, entre outros aspectos. O exame físico e a coleta de sangue foram realizados na clínica de campo do projeto (Posto de Estudos Avançados Emmanuel Dias), por examinadores treinados e utilizando-se instrumentos padronizados, exceto quando o idoso estava impossibilitado de se locomover, quando esses procedimentos eram realizados no domicílio do participante (LIMA-COSTA; FIRMO; UCHOA 2011).

4.3 DESFECHO

Mortalidade

Os dados de mortalidade foram obtidos continuamente desde o estabelecimento da linha de base (1997) até 31 de dezembro de 2011, sendo os óbitos relatados por familiares no momento das entrevistas anuais e confirmados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério de Saúde. Certidões de óbitos foram obtidas para 98,9% dos indivíduos. No presente estudo, considerou-se a mortalidade por todas as causas como variável de interesse.

4.4 EXPOSIÇÃO PRINCIPAL

Medida de avaliação de cognição

Utilizou-se a versão brasileira padronizada do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (SEABRA et al., 1990) para avaliação da cognição na coorte de idosos de Bambuí. O MEEM foi desenvolvido nos Estados Unidos, em 1975 (FOLSTEIN & FOLSTEIN, 1975), sendo a escala de rastreamento cognitivo mais utilizada no mundo. O objetivo do MEEM é de avaliar o estado mental, mais especificamente os sintomas cognitivos. Sua criação originou-se da necessidade de uma avaliação padronizada, simplificada, reduzida e rápida para o contexto clínico. Posteriormente, o MEEM também foi empregado em inúmeros estudos epidemiológicos.

O MEEM original é composto por duas seções que medem funções cognitivas. A primeira seção contém itens que avaliam orientação, memória e atenção, totalizando 21 pontos; a segunda mede a capacidade de nomeação, de obediência a um comando verbal e a um escrito, de redação livre de uma sentença e de cópia de um desenho complexo (polígonos), perfazendo nove pontos. O escore total é de 30 pontos baseados em itens dicotômicos. Os pontos de corte 23/24 são usados por recomendação de Folstein & Folstein (1975), como sugestivos de déficit cognitivo. Entretanto, estes autores não apresentam pontos de corte baseados na idade, escolaridade e nem no diagnóstico, discrepando do que é corrente em vários países, inclusive no Brasil.

Em comparação com a versão original, a versão brasileira do MEEM apresenta algumas questões que foram modificadas, a fim de se adequar às características da nossa população. No segmento que avalia a orientação da versão brasileira, as questões referentes a:

“estações do ano”, “prédio” e “andar” foram substituídas por “período do dia”, “sala” e “endereço” (FOLSTEIN & FOLSTEIN, 1975). Na avaliação da memória recente, as palavras utilizadas foram: “gato”, “árvore” e “violão”. Já na seção de atenção e cálculo, substituiu-se a série de sete números pela série de cinco números e a soletração reversa da palavra “World” pela palavra “Maria”. Embora a versão brasileira do MEEM apresente algumas alterações quando comparada com a versão original, análises anteriores demonstraram que ela mantém uma equivalência intracultural (cross-cultural) com uma estabilidade da sua estrutura fatorial ao longo do tempo (CASTRO-COSTA et al., 2009; CASTRO-COSTA et al., 2014).

O CC foi definido a partir do escore total do MEEM. No Brasil, diferentes pontos de corte ajustados pela escolaridade foram utilizados para definir o comprometimento cognitivo a partir do escore total do MEEM (MELO; BARBOSA, 2015). Embora vários autores (BERTOLUCCI et al, 1994; BRUCKI et al, 2007) tenham estabelecido um ponto de corte específico para sujeitos analfabetos ou com diferentes níveis de escolaridade, ainda assim a escolarização pode afetar na performance no MEEM. É o caso dos sujeitos que têm alto nível de escolaridade, cujo início do declínio pode ficar mascarado por se saírem bem no teste (efeito teto), e dos sujeitos com índices de escolaridade muito baixos, que podem ser diagnosticados como apresentando declínio, sem ainda estar passando por esse processo (efeito chão) (PHILIPPS et al, 2014).

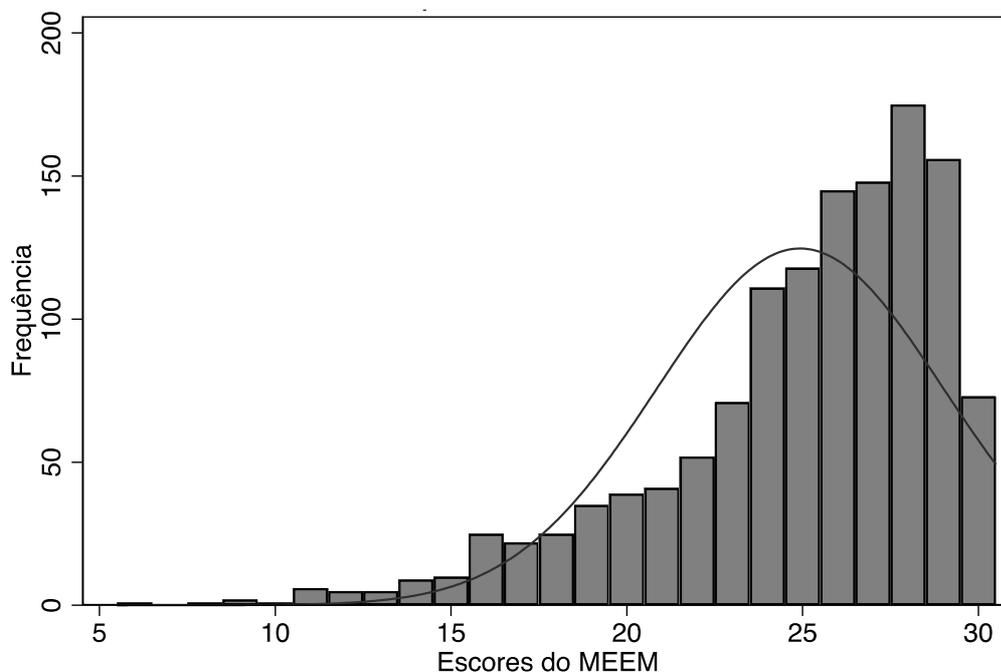
Deste modo, no presente estudo optou-se pela utilização da média em vez dos escores brutos do MEEM para a determinação do comprometimento cognitivo. Recentemente Sachs-Ericsson & Blazer (2015) demonstraram que no CCL o desempenho (escore) costuma ficar em uma variação de 1 a 2 desvios-padrão (entre percentil 3 e o 16) enquanto no comprometimento cognitivo maior, o desempenho costuma evidenciar 2 ou mais desvios-padrão aquém dos padrões normais adequados (terceiro percentil ou abaixo).

Assim, considerou-se “ausência do comprometimento cognitivo” escores maiores que média menos 1,0 desvio padrão; “comprometimento cognitivo leve”, escores menores ou iguais a média menos 1,0 desvio padrão ou maiores que a média menos 2,0 desvios-padrão; e finalmente “comprometimento cognitivo moderado”, escores menores e iguais à média menos 2,0 desvios-padrão. Essa definição do comprometimento cognitivo foi similar à codificação proposta por Park et al (2013) com o objetivo da comparação direta dos nossos achados com resultados desse estudo coreano.

No presente estudo, a média dos escores totais do MEEM foi de 24,9 com o desvio padrão (DP) de 4,1 e a mediana foi de 26 com 23 para percentil 25 e 28 para percentil 75. A

Figura 1 apresenta o gráfico de distribuição de frequências dos escores do MEEM da linha de base dos 1.276 participantes da presente análise da Coorte de idosos de Bambuí.

Gráfico 1 – Frequência dos escores do MEEM na linha de base da Coorte de idosos de Bambuí



Fonte: Elaborado pelo autor.

4.5 AJUSTES

Após uma revisão adequada da literatura, selecionou-se os principais fatores de riscos associados à mortalidade e também para o CC para o ajustamento dos modelos multivariados.

Características sociodemográficas

Sexo (masculino vs. feminino), *idade* (mediana/amplitude interquartis), *escolaridade* (< 4 anos vs. ≥ 4 anos), *estado civil* [(solteiro, separado ou divorciado) vs. casados] e a *etnicidade autorreferida* [não caucasiana africana ou mulato] vs. caucasiana)].

Comportamentos de saúde

Tabagismo foram definidos como fumante atual aqueles que relataram ter fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e que continuavam fumando no momento da entrevista;

Prática de atividade física foi determinada pela questão: “Quantas vezes você saiu para andar, ir à academia ou realizar uma atividade esportiva com uma duração de pelo menos 20-30 minutos durante seu momento de lazer nos últimos 90 dias?”.

Consumo de bebidas alcoólicas foi avaliada pela questão: “Com qual frequência você consumiu bebidas alcoólicas nos últimos doze meses? (uma vez ou mais por semana vs. menos de uma vez por semana).

Consumo de café ou chá também foi estimada por uma questão autorreferida: “Quantas xícaras de café ou chá você tomou diariamente nos últimos doze meses? (mediana/amplitude interquartis).

Funcionalidade e condições de saúde

Incapacidade funcional foi definida pela dificuldade ou necessidade de ajuda para realizar pelo menos uma entre cinco atividades da vida diária (AVD) descritas a seguir: vestir-se, andar através do quarto, tomar banho, comer, deitar-se ou levantar-se da cama e ir ao banheiro.

Índice de massa corporal (IMC) foi medido durante a visita na clínica no campo do projeto utilizando o protocolo padronizado (mediana/amplitude interquartis).

Diabetes Mellitus foi determinada através dos valores de glicemia de jejum maiores ou iguais a 126mg/dL ou pelo uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018).

Infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* foi avaliada através da realização de três diferentes testes sorológicos: o ensaio de hemaglutinação (Biolab Mérieux SA, Rio de Janeiro, Brazil) e dois testes imunoenzimáticos (ELISA) (Abbott Laboratories, Inc., North Chicago, Illinois; and Wiener Laboratories Rosario, Argentina). A infecção foi definida pela

sorologia positiva nos três exames e a ausência de infecção quando todos os resultados foram negativos.

Acidente vascular encefálico foi avaliado por um protocolo específico (PLAN AND OPERATION OF THE THIRD NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY 1988-1994).

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) foi definida como pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos (CHOBANIAN et al., 2003).

Genotipagem da APOE foi realizada através da utilização da técnica de purificação genômica do DNA utilizando amostras sanguíneas (Wizard® Genomic DNA Purification System) (Promega, Madison, USA).

Sintomas depressivos foram determinados pelo ponto de corte 4/5 na escala de rastreamento General Health Questionnaire (GHQ) com 12 itens (COSTA et al., 2006).

4.6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O período de acompanhamento do estudo ocorreu entre a primeira avaliação do participante até a sua data de falecimento ou a data final do estudo (31 de dezembro de 2011). A taxa de mortalidade foi estimada através do método pessoa-tempo (número de mortes dividida pelo número de pessoas/ano da coorte). Realizou-se a descrição das características da população estudada e segundo a ausência ou presença de CC (leve e moderado), utilizando proporções e medianas de acordo com a natureza das variáveis. A comparação entre os grupos foi avaliada pelo teste do qui-quadrado de Pearson para a comparação entre as proporções, ou teste de Kruskal-Wallis para a comparação entre as medianas devido à distribuição das variáveis contínuas. Em todos os testes estatísticos foi considerado um nível de significância de 5%.

Para averiguar a associação do CC com a mortalidade foi utilizado o modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox bruto e ajustado, estimando-se os valores dos Hazard ratios (HR) e respectivos intervalos de confiança (95%), após confirmar o pressuposto da proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo pela análise de resíduos de Schoenfeld.

As análises estatísticas foram realizadas com o uso do software STATA 14.1 (StataCorp LP, College Station, Texas). Pequenas diferenças nas análises estatísticas são encontradas nos artigos e serão discutidas durante a apresentação deles.

5. RESULTADOS

5.1 ARTIGO 1 (Braz J Psychiatry 2020 Jun 1; S1516-44462020005015203. doi: 10.1590/1516-4446-2019-0654. Online ahead of print)

COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE E MODERADO E MORTALIDADE ENTRE IDOSOS BRASILEIROS EM ACOMPANHAMENTO DE LONGO PRAZO: ESTUDO DA SAÚDE NO ENVELHECIMENTO EM BAMBUÍ

MILD AND MODERATE COGNITIVE IMPAIRMENT AND MORTALITY AMONG BRAZILIAN OLDER ADULTS IN A LONG-TERM FOLLOW-UP: THE BAMBUÍ HEALTH AGING STUDY

Cecilia Godoi Campos¹, Breno Satler Diniz², Josélia OA Firmo ¹, Maria Fernanda Lima-Costa^{1,3}, Sergio L Blay⁴, Erico Castro-Costa¹

¹ Centro de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG, Brasil

² Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina, Universidade de Toronto; Divisão de Psiquiatria Geriátrica, Centro de Dependência e Saúde Mental, Toronto, ON, Canadá

³ Departamento de Medicina Social e Preventiva, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

⁴ Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Correspondência: Érico Castro-Costa, Centro de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Av. Augusto de Lima, 1715, Belo Horizonte, MG, 30190-002, Brasil. E-mail: ericocastrocosta@gmail.com

* O comprovante encontra-se no Apêndice A.

RESUMO

Objetivo: Comparar a mortalidade entre os idosos sem comprometimento cognitivo (CC) com aqueles com CC leve e moderado numa coorte de idosos com a duração de 15 anos em um país de média renda, uma vez que informações sobre essa população são raras. **Métodos:** um total de 1.281 idosos vivendo na comunidade foram acompanhados por um período médio de 11,0 e uma mediana foi 13,3 anos. O CC foi estimado através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), categorização do escore total em: “ausência do CC” escores $> 1,0$ desvio padrão da média; “CC leve” escores $\leq 1,0$ desvio padrão da média ou $> 2,0$ desvios padrão da média e “CC moderada” escores $\leq 2,0$ desvios padrão da média. Os dados de mortalidade foram obtidos através dos relatos de familiares e depois confirmados pelo Sistema de Informações da Mortalidade (SIM) do Ministério de Saúde. Os modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para avaliar o risco de mortalidade entre os participantes da coorte. **Resultados:** Participantes com CC leve ou moderado apresentaram maior risco de mortalidade do que aqueles sem o CC no modelo não ajustado. Entretanto, essas associações não permaneceram no modelo ajustado final. Após a estratificação por sexo, observou-se que somente os idosos do sexo masculino com CC moderado apresentaram um maior risco de mortalidade no modelo final ajustado. **Conclusão:** Os achados desse estudo sugerem que somente os idosos do sexo masculino com CC moderado apresentam um maior risco de mortalidade por todas as causas nessa grande coorte brasileira.

Palavras-chave: idosos, mortalidade, comprometimento cognitivo, estudo longitudinal, acompanhamento.

INTRODUÇÃO

O comprometimento cognitivo é um estágio intermediário entre o envelhecimento cognitivo normal e as demências. Embora o reconhecimento do comprometimento cognitivo seja essencial para a identificação de indivíduos com o risco para as demências, essa tarefa é difícil e complexa devido à falta de padronização dos critérios diagnósticos para esse quadro. Assim, o diagnóstico do comprometimento cognitivo pode variar desde o emprego de critérios clínicos mais restritos como aplicado no Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)²⁻⁵ ou definições mais abrangentes como a do declínio cognitivo utilizada nos estudos epidemiológicos⁶⁻⁸.

Em seis estudos longitudinais conduzidos em países de alta renda demonstrou-se que indivíduos com comprometimento cognitivo apresentaram um maior risco de mortalidade quando comparados com aqueles que não apresentavam o comprometimento cognitivo⁷⁻¹². Entretanto, nesses estudos observou-se que o comprometimento cognitivo foi definido de diferentes maneiras. Em quatro desses estudos, o comprometimento cognitivo foi determinado por escores abaixo do ponto de corte pré-estabelecido de diferentes escalas de rastreamento para avaliação da função cognitiva^{6-8, 11} enquanto nos dois estudos restantes utilizou-se os critérios diagnósticos para o CCL^{9,10-12}. Por outro lado, somente um estudo conduzido na Tanzânia investigou a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade em países com baixa ou média renda. Nele, o comprometimento cognitivo foi definido através dos critérios diagnósticos para CCL e foi associado ao aumento da mortalidade após o ajuste por idade, sexo e nível educacional.

O declínio cognitivo empregado nos estudos de base populacional como uma outra forma de avaliar o comprometimento cognitivo apresenta uma maior prevalência e uma taxa maior de conversão para as demências quando comparado com CCL^{14,15}. Além disso, estudos epidemiológicos que utilizaram o CCL como definição do comprometimento também encontraram baixas taxas de conversão para as demências, ademais, indivíduos com esses quadros apresentaram uma estabilização ou até mesmo uma reversão para “normal” após o término da avaliação¹⁶⁻¹⁸.

Com isso, o objetivo do presente trabalho é a comparação do risco de mortalidade entre indivíduos com ou sem comprometimento cognitivo, baseado nos critérios frequentemente empregados em estudos de base populacional em idosos brasileiros que foram acompanhados durante 15 anos.

MÉTODOS

Área estudada e população

Essa análise utilizou dados de uma coorte prospectiva de base populacional sobre saúde e envelhecimento conduzida na cidade de Bambuí, em Minas Gerais, que apresenta uma população de aproximadamente 15.000 habitantes. Bambuí apresenta um Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) de 0,70 e uma expectativa de vida de 70, 2 anos em 1991¹⁹. A cidade apresenta um hospital e aproximadamente um médico por 1.000 habitantes. A agricultura e o comércio são as principais atividades econômicas da cidade de Bambuí¹⁹.

A metodologia empregada na coorte de idosos de Bambuí foi descrita em outra publicação¹⁹. A linha de base foi constituída em 1997, sendo os participantes com idade igual ou superior a 60 anos identificados através de um censo. Dos 1742 indivíduos elegíveis para a linha de base, 1606 (92,2%) foram entrevistados, enquanto 1496 (85,9%) fizeram exames laboratoriais (hematológicos, bioquímicos, sorologia para doença de Chagas, eletrocardiograma, antropometria e medidas de pressão arterial).

A duração da entrevista foi de aproximadamente 90 minutos, sendo aplicada na casa dos participantes. Cada entrevista foi finalizada em uma ou duas visitas, dentro de um período de uma semana, conforme a necessidade de descanso do participante. Entrevistadores e participantes não tinham conhecimento dos resultados durante o período de condução das entrevistas. Uma amostra de 10% dos participantes foi selecionada para a avaliação da confiabilidade da entrevista e ou dos testes aplicados. A partir de 1998, seguimentos anuais foram realizados através de entrevistas padronizadas, exames selecionados e verificação de óbito.

Mortalidade

Os dados de mortalidade foram obtidos continuamente desde o estabelecimento da linha de base (1997) até 31 de dezembro de 2011, sendo os óbitos relatados por familiares no momento das entrevistas anuais e confirmados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério de Saúde. Procedimentos similares foram empregados para verificar o óbito de indivíduos que se mudaram da área de estudo (5,2%)

Avaliação da cognição

O Questionário da coorte de idosos de Bambuí inclui a versão brasileira padronizada do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)²⁰. Na versão brasileira validada do MEEM, algumas questões foram modificadas a fim de se tornarem mais claras e adequadas para as características da nossa população. No segmento que avalia a orientação da versão brasileira, as questões referentes a: “estações do ano”, “prédio” e “andar”²¹ foram substituídas por “período do dia”, “sala” e “endereço”²⁰. Na avaliação da memória recente, as palavras utilizadas foram: “gato”, “árvore” e “violão”. Já na seção de atenção e cálculo, substituiu-se a série de sete números pela série de cinco números e a soletração reversa da palavra “World” pela palavra “Maria”. Embora a versão brasileira do MEEM apresente algumas alterações quando comparada com a versão original, análises anteriores demonstraram que ela mantém uma equivalência intracultural (cross-cultural) com uma estabilidade da sua estrutura fatorial ao longo do tempo^{22, 23}.

O CC foi definido a partir do escore total do MEEM. Assim, considerou-se “ausência do CC” escores maiores que 1,0 desvio padrão da média; “CC leve” o intervalo compreendido entre escores iguais ou menores a 1,0 desvio padrão da média e os escores menores a 2,0 desvios padrão da média e finalmente “CC moderada” escores iguais ou maiores a 2,0 desvios padrão da média. A construção dos grupos descritos acima permite uma comparação direta com estudos anteriores⁸.

Características sociodemográficas

Foram coletadas as seguintes variáveis: sexo (masculino vs. feminino), idade (mediana/amplitude interquartis), escolaridade (< 4 anos vs. ≥ 4 anos), estado civil [(solteiro, separado ou divorciado) vs. casados] e a etnicidade autorreferida [(não caucasiana africana ou mulato) vs. caucasiana].

Comportamentos de saúde

Consumo de bebidas alcoólicas foi avaliada pela questão: “Com qual frequência você consumiu bebidas alcoólicas nos últimos doze meses? (uma vez ou mais por semana vs. menos de uma vez por semana); consumo de café ou chá também foi estimada por uma questão autorreferida: “Quantas xícaras de café ou chá você tomou diariamente nos

últimos doze meses? (mediana/amplitude interquartis); tabagismo foram definidos como fumante atual aqueles que relataram ter fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e continuavam fumando no momento da entrevista; prática de atividade física foi determinada pela questão: “Quantas vezes você saiu para andar, ir para academia ou realizar uma atividade esportiva com uma duração de pelo menos 20-30 minutos durante seu momento de lazer nos últimos 90 dias?”.

Funcionalidade e condições de saúde

Incapacidade funcional foi definida pela inabilidade de realizar de maneira independente pelo menos uma dentre cinco atividades da vida diária descritas a seguir: vestir-se, andar através do quarto, tomar banho, comer, deitar-se ou levantar-se da cama e ir ao banheiro; índice de massa corporal (IMC) foi medido durante a visita na clínica no campo do projeto utilizando o protocolo padronizado (mediana/amplitude interquartis); diabetes mellitus foi determinada através dos valores de glicemia de jejum maior ou igual 126mg/dL ou pelo uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina²⁴; infecção crônica por *Trypanosoma cruzi* foi avaliada através da realização de três diferentes testes sorológicos: o ensaio de hemaglutinação (Biolab Mérieux SA, Rio de Janeiro, Brazil) e dois testes imunoenzimáticos (ELISA) (Abbott Laboratories, Inc., North Chicago, Illinois; and Wiener Laboratories Rosario, Argentina). A infecção foi definida pela sorologia positiva nos três exames e a ausência de infecção quando todos os resultados foram negativos; acidente vascular encefálico foi avaliado por um protocolo específico²⁵; hipertensão arterial sistêmica foi definida como pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos²⁶; genotipagem da APOE foi realizada através da utilização da técnica de purificação genômica do DNA utilizando amostras sanguíneas (Wizard® Genomic DNA Purification System) (Promega, Madison, USA). Na presente análise, nós consideramos três grupos de composição genética para o alelo $\epsilon 4$: ausente; homozigose ($\epsilon 4\epsilon 4$) e heterozigose (42,8% é $\epsilon 2\epsilon 4$ e 57,2% é $\epsilon 3\epsilon 4$); Sintomas depressivos foram determinados pelo ponto de corte 4/5 na escala de rastreamento General Health Questionnaire com 12 itens²⁷.

Análises estatísticas

O período de acompanhamento do estudo ocorreu entre a primeira avaliação do participante até a sua data de falecimento ou a data final do estudo (31 de dezembro de 2011). A taxa de mortalidade foi estimada através do método pessoa-tempo (número de mortes dividido pelo número de pessoas/ano da coorte). Hazard ratios (HR) para mortalidade em cada categoria de comprometimento cognitivo foi estimado através do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. As variáveis sexo, anos de escolaridade, estado civil (não casado), etnicidade autorreferida, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, prática de atividade física, incapacidade funcional, diabetes mellitus, infecção crônica por *Trypanosoma cruzi*, acidente vascular encefálico, hipertensão arterial, genotipagem da APOE e sintomas depressivos são variáveis categóricas, enquanto idade, consumo de café e chá e IMC são variáveis contínuas.

A presente análise foi baseada em 4 modelos que foram conduzidas inicialmente em toda a amostra e após a estratificação por sexo. O primeiro modelo estimado foi o modelo bruto de associação entre o comprometimento cognitivo (leve e moderado) e a mortalidade. Em seguida, foram criados três modelos que apresentavam um aumento gradual no ajuste de variáveis: 1) características sociodemográficas; 2) características sociodemográficas + comportamentos de saúde, e 3) características sociodemográficas + comportamentos de saúde + funcionalidade e condições de saúde. Finalmente, foi conduzido o pressuposto da proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo pela análise de resíduos de Schoenfeld. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o uso do software STATA 14.1 (StataCorp LP, College Station, Texas).

Comitê de Ética em Pesquisa

A Coorte de idosos de Bambuí (Projeto Bambuí) foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, e todos os participantes receberam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Dos 1606 (92,2%) idosos que participaram da linha de base da coorte dos 1742 elegíveis, somente 1281 (79,7%) indivíduos possuíam informações para todas as variáveis e foram incluídos na presente análise e suas características apresentadas na tabela 1. O tempo médio de acompanhamento dos participantes foi 11,0 anos, com uma mediana de 13,3, o que

corresponde a 14.120,4 pessoas/ano em risco. Um total de 639 indivíduos faleceram durante o período de acompanhamento da coorte, sendo observada uma taxa de mortalidade não ajustada de 69,1 por 1.000 pessoas/ano para aqueles com comprometimento leve e de 93,9 por 1.000 pessoas/ano para aqueles com comprometimento moderado.

Não foram observadas diferenças significativas entre os participantes da coorte que não participaram no presente estudo para aqueles que foram incluídos quando foram comparadas as seguintes variáveis: sexo ($\chi^2= 0,09$; $p=0,752$ para 1 grau de liberdade), escolaridade ($\chi^2=0,89$; $p=0,343$ para 1 grau de liberdade). Entretanto, os participantes do presente estudo eram mais jovens que os participantes da coorte que não foram incluídos na análise ($\chi^2=4,33$; $p=0,03$ para 1 grau de liberdade).

TABELA 1: Características da linha de base do estudo de todos os participantes segundo o comprometimento cognitivo (N=1281)

Características	Total (n=1281)	Sem CC (n=1.134)	CC Leve (n=126)	CC Moderado (n=21)	Valor de p**
Sociodemográficas					
Masculino (vs. Feminino)	38,8	38,1	46,0	42,8	0,208
Idade, anos(mediana/amplitude interquartil) *	67 (63-73)	67 (63-73)	70 (65-78)	71(64-78)	<0,0001
Estado civil, não casados (vs. casado), (%)	50,0	48,1	61,9	80,9	<0,0001
Educação, < 4 (vs. ≥4 anos), (%)	63,4	59,5	93,6	95,2	<0,0001
Etnicidade autorreferida, não caucasianos (vs. caucasianos), (%)	39,9	34,0	45,8	54,3	0,038
Comportamentos de saúde					
Consumo de café ou chá, xícara(mediana/amplitude interquartil)*	3 (2-6)	3 (2-6)	4 (2-8)	4 (2-6)	0,295
Fumante(vs. não fumante), (%)	17,8	16,8	26,2	19,1	0,033
Ausência de atividade física nos últimos 90 dias (vs. alguma), (%)	86,9	86,4	89,7	100,0	0,119
Consumo de bebidas alcoólicas, ≥ 1 vez/ semana (vs. < 1 vez), (%)	18,9	18,7	22,2	9,5	0,342
Funcionalidade e condições de saúde					
Incapacidade funcional, (vs. ausência de incapacidade), (%)	9,6	8,8	13,5	28,6	0,003
Índice de Massa Corpórea, kg/m ² (mediana/amplitude interquartil) *	24,9 (21,7-28,0)	25,1 (21,8-28,2)	23,2 (20,4-26,1)	23,5 (21,6-29,1)	<0,0001
Diabetes mellitus (vs. ausência), (%)	14,7	15,3	9,5	14,3	0,226
Infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i> (vs. ausência de infecção), (%)	37,1	34,4	54,8	76,2	<0,0001
Acidente Vascular Encefálico (vs. ausência), (%)	8,5	5,2	13,8	15,6	0,091
Hipertensão Arterial (vs. ausência), (%)	61,7	61,0	69,8	52,4	0,104
Alelo ApoE	74,9				
Nenhum	23,3	75,4	69,8	76,2	
Heterozigose	1,8	23,4	23,0	23,8	
Homozigose	36,9	1,2	7,1	0,0	<0,0001
Sintomas depressivos, GHQ ≥ 5 (vs. < 5)		34,9	47,6	76,2	<0,0001
Pessoas-ano em risco					
Média	14.120,4	12.723,2	1.216,2	180,9	
Mediana	11,0	11,2	9,6	8,6	
	13,3	13,6	9,8	8,9	

Fonte: Elaborado pelo autor. Essa análise inclui somente participantes que possuíam informações para todas as utilizadas no presente estudo.

*variáveis contínuas com mediana e amplitude interquartil. ** valores de p foram estimados pelo teste de χ^2 para as variáveis categóricas e pelo teste de Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas com distribuição não-paramétricas. Valores em negrito indicam valor de p <0,05

Na variável estado civil, a categoria não-casado inclui participantes solteiros, viúvos e divorciados.

GHQ=General Health Questionnaire

Associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas

A tabela 2 apresenta a associação entre o comprometimento cognitivo leve e moderado e a mortalidade por todas as causas na amostra total e após a estratificação por sexo. Nos modelos não ajustados, a mortalidade por todas as causas foi maior tanto nos participantes com o comprometimento cognitivo leve (HR: 1,71; IC de 95%: 1,36 - 2,15) como naqueles com comprometimento moderado (HR: 2,50; IC de 95%: 1,54 - 4,05) quando comparados com os indivíduos sem comprometimento cognitivo na amostra total. Entretanto, essas associações não permaneceram no modelo final ajustado tanto nos indivíduos com comprometimento leve (HR: 1,15; IC de 95%: 0,89 – 1,48) como naqueles com comprometimento moderado (HR: 1,35; IC de 95%: 0,81 – 2,24).

Após a estratificação da amostra por sexo, idosas apresentaram uma maior mortalidade por todas as causas somente no comprometimento cognitivo leve no modelo não ajustado (HR: 1,92; IC de 95%: 1,40 – 2,62), porém essa relação não permaneceu no modelo final ajustado (HR: 1,35; IC de 95%: 0,96 – 1,88). Com relação aos idosos do sexo masculino, encontrou-se uma maior mortalidade tanto no comprometimento cognitivo leve (HR: 1,42; IC de 95%: 1,01 – 2,00) como no comprometimento cognitivo moderado (HR: 3,30; IC de 95%: 1,69– 6,45) no modelo não ajustado. No entanto, essa associação só se manteve com o comprometimento cognitivo moderado (HR: 2,30; IC de 95%: 1,12 – 4,74) no modelo final ajustado.

TABELA 2: Hazards ratios por todas causas de mortalidade em idosos com comprometimento cognitivo e estratificado por sexo (n=1.281)

	Nº de óbitos	Taxa de Mortalidade (IC 95%) (por 1,000 pessoa-ano)	Modelo 1 (HR IC 95%)	Modelo 2 (HR IC 95%)	Modelo 3 (HR IC 95%)	Modelo 4 (HR IC 95%)
TOTAL (N=1281)						
Sem comprometimento cognitivo	538	42,3(38,8-46,0)	1,00	1,00	1,00	1,00
Comprometimento cognitivo leve	84	69,1(55,8-85,5)	1,71(1,36-2,15)	1,22(0,95-1,56)	1,15(0,89-1,47)	1,15(0,89-1,48)
Comprometimento cognitivo moderado	17	93,9(58,4-151,1)	2,50(1,54-4,05)	1,67(1,02-2,74)	1,67(1,02-2,73)	1,35(0,81-2,24)
Mulheres (N=780)*						
Sem comprometimento cognitivo	312	38,3(34,3-42,8)	1,00	1,00	1,00	1,00
Comprometimento cognitivo leve	45	69,5(51,9-93,2)	1,92(1,40-2,62)	1,37(0,99-1,90)	1,35(0,97-1,87)	1,35(0,96-1,88)
Comprometimento cognitivo moderado	8	69,1(34,5-138,2)	1,97(0,97-3,99)	1,33(0,66-2,72)	1,30(0,64-1,64)	1,00(0,48-2,09)
Homens (N=496)*						
Sem Comprometimento cognitivo	226	49,3(43,3-56,2)	1,00	1,00	1,00	1,00
Comprometimento cognitivo leve	39	68,5(50,0-93,8)	1,42(1,01-2,00)	1,09(0,76-1,58)	1,02(0,70-1,48)	1,02(0,70-1,50)
Comprometimento cognitivo coderado	9	138,0(71,8-265,3)	3,30(1,69-6,45)	2,16(1,08-4,34)	2,33(1,15-4,71)	2,30(1,12-4,74)

Fonte: Elaborado pelo autor. Regressão de riscos proporcionais de Cox

* Nas análises estratificadas os modelos 2, 3 e 4 dos estratos mulheres e homens não são ajustados por sexo

Valores em negrito demonstram $p < 0,05$

Modelo 1: não ajustado

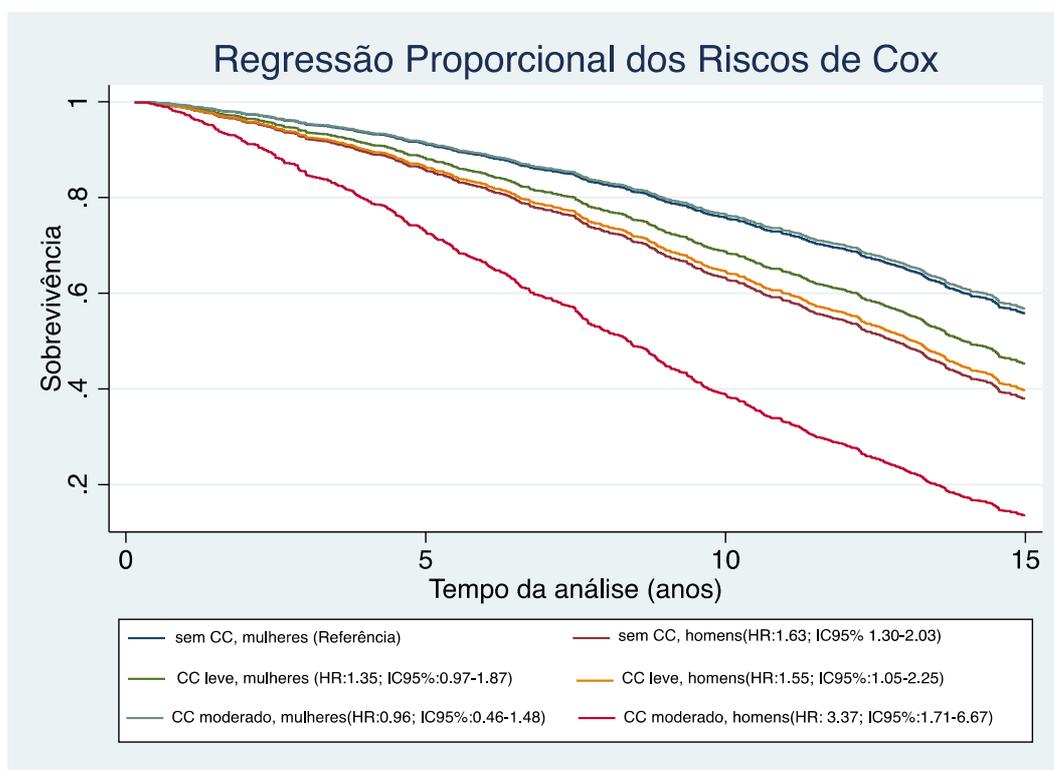
Modelo 2: ajustado pelas características sociodemográficas (sexo, idade, estado civil, escolaridade, etnicidade autorreferida);

Modelo 3: Modelo 2 + comportamentos de saúde (consumo de bebidas alcoólicas, consumo de café e chá, tabagismo, prática de exercício físico);

Modelo 4: Modelo 3 + funcionalidade e condições de saúde (incapacidade funcional, índice de massa corporal, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, infecção por Chagas, acidente vascular encefálico, genotipagem da ApoE e sintomas depressivos)

No gráfico 1, descreve-se as curvas de sobrevivência dos participantes sem comprometimento cognitivo, com comprometimento cognitivo leve e com comprometimento cognitivo moderado estratificado por sexo. Tendo o grupo de idosos do sexo feminino sem comprometimento cognitivo como referência, observou-se que idosos do sexo masculino com comprometimento cognitivo moderado apresentaram o maior risco de mortalidade por outras causas de morte (RR: 3,37; IC 95%: 1,71-6,62).

Gráfico 1: Regressão proporcional de riscos de Cox por grupos de comprometimento cognitivo estratificado por sexo



Fonte: Elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a presença do comprometimento cognitivo leve ou moderado na linha de base não está associada com o aumento da mortalidade em toda amostra após o ajustamento por inúmeras covariáveis. Entretanto, encontrou-se um efeito modificador do sexo no risco de mortalidade dessa população, com idosos do sexo masculino com comprometimento cognitivo moderado apresentando um risco maior e independente para a mortalidade.

Evidências prévias demonstraram que somente dois estudos em países de alta renda avaliaram a associação do comprometimento cognitivo (avaliado pelo MEEM) com a mortalidade da maneira que foi investigada no presente estudo. No primeiro estudo, Park e cols.⁸ avaliaram se o comprometimento cognitivo na linha de base separado nas categorias “ausência de comprometimento cognitivo”, “comprometimento cognitivo leve” e “comprometimento cognitivo moderado” associavam-se de maneira independente à mortalidade em indivíduos coreanos com 60 anos ou mais que viviam na comunidade. Na sua análise, foram incluídas várias covariáveis que representavam fatores de confusão ou fatores mediadores da relação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade e encontrou-se uma associação tanto entre o comprometimento cognitivo leve como o moderado e o aumento da mortalidade nos participantes. Comparando essa pesquisa coreana com o presente estudo, notou-se que o número de participantes era maior do que o avaliando em Bambuí, entretanto, a maneira com que as covariáveis foram selecionadas para o ajustamento demonstrava um menor rigor de seleção, não incluindo fatores importantes como: idade, sexo, escolaridade, prática de atividade física, tabagismo, sintomas depressivos, osteoporose, dislipidemia e doenças cerebrovasculares. Por outro lado, a presente análise apresentou a vantagem de utilizar critérios mais exigentes de seleção das covariáveis com a inclusão da genotipagem da APOE, a incapacidade funcional, o Índice de Massa Corporal (IMC), consumo de bebidas alcoólicas, café ou chá e a etnicidade autorreferida. Além do emprego do teste de pressuposto da proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo pela análise de resíduos de Schoenfeld.

Com relação ao segundo estudo conduzido por Bassuk e cols.⁶ nos Estados Unidos, em idosos com 68 anos ou mais acompanhados por 3 anos, também se observou uma forte associação entre os comprometimentos cognitivo leve e moderado com o aumento da mortalidade. Entretanto, diferente do nosso trabalho, esse estudo americano não empregou a modelagem normativa da cognição (normative cognitive modelling)²⁸, que reduz os efeitos de piso e teto que é desejável em pesquisas que avaliam o impacto de diferentes lesões cerebrais²⁹, limitando, assim, a comparação direta dos resultados.

Outros estudos também investigaram a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade entre os idosos, porém eles adotaram metodologias diferentes das empregadas no nosso trabalho. Enquanto Paddick e cols.¹³ avaliaram o comprometimento cognitivo utilizando os critérios clínicos para o comprometimento cognitivo leve na Tanzânia, Sachs e cols.⁷ empregaram a escala Short Portable Mental Status Questionnaire para a avaliação do comprometimento cognitivo em idosos americanos com 60 anos ou mais. Em ambos os estudos, o comprometimento cognitivo foi associado ao aumento da mortalidade.

Entretanto, no primeiro estudo¹³ o comprometimento cognitivo foi avaliado como uma variável dicotômica (“ausente” ou “presente”), ao passo que no segundo estudo⁷ utilizou-se três categorias: presente, leve e moderada para grave, com as duas últimas apresentando associação com a mortalidade.

Os resultados do presente estudo demonstraram que o comprometimento cognitivo está associado a um aumento da mortalidade somente nos idosos do sexo masculino. A comparação dos nossos achados com aqueles encontrados em outros estudos é limitada devido às diferenças metodológicas como: o desenho, os instrumentos de avaliação da função cognitiva, características socioculturais, tipos de acesso aos serviços de saúde, opções de tratamento, etc. Entretanto, as diferenças metodológicas ocorrem mesmo na comparação entre os estudos mais semelhantes que avaliaram o comprometimento cognitivo através do MEEM^{6,8}. Mesmo com as diferenças metodológicas existentes entre os estudos, o efeito modificador do sexo na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade encontrado em nosso trabalho também foi observado em uma coorte na Alemanha e em duas nos Estados Unidos que apresentavam um curto período de acompanhamento^{11, 30, 31}.

O possível mecanismo por trás do efeito do sexo na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade não é muito investigado. Entretanto, alguns pesquisadores propuseram que a gravidade do comprometimento cognitivo apresenta um impacto menor na sobrevivência de idosos do sexo feminino do que em idosos do sexo masculino³⁰. Por outro lado, o mesmo grupo de pesquisadores sugere que o comprometimento cognitivo medido pelo MEEM apresenta uma maior validade para indicar a gravidade do quadro em idosos do sexo masculino do que idosos do sexo feminino. Provavelmente, isso pode ocorrer porque fatores sociais e culturais influenciam de maneira diferente os escores do MEEM entre os idosos do sexo masculino e do sexo feminino. Por último, é possível que o mecanismo relacionado com o comprometimento cognitivo entre idosos do sexo masculino e feminino seja diferente apresentando diferentes perfis de comorbidades médicas e ou até mesmo de causas³¹.

Por outro lado, o maior risco de mortalidade entre idosos masculino com o comprometimento cognitivo moderado pode refletir uma diferença entre os comportamentos de saúde entre os sexos. Na análise univariada, observou-se que 40,1% dos idosos masculino consumiam bebidas alcoólicas, enquanto somente 5,5% dos idosos do sexo feminino. Da mesma maneira, o tabagismo foi encontrado em maiores taxas nos idosos do sexo masculino (29,3%) do que nos idosos do sexo feminino (10,6%). Embora grandes estudos epidemiológicos tenham indicado um menor risco de demência entre os bebedores leves e

moderados quando comparado àqueles que não bebem³²⁻³⁵. Um grande estudo longitudinal norueguês demonstrou que bebedores moderados apresentam um maior risco de mortalidade associado à demência do que aqueles que não bebem. Possivelmente, essas discrepâncias ocorreram em decorrência de variáveis de confundimento residual e, com isso, a literatura sugere o uso do método randomização mendeliana, a fim de se evitar essas diferenças. Nos dois estudos que utilizaram a randomização mendeliana para análise dos dados, “beber moderado” não apresentou nem um efeito protetor no declínio cognitivo (MEEM<23/30 em 6 anos de acompanhamento) em idosos do sexo masculino³⁸ nem uma associação protetiva entre o desempenho do MEEM e da lista de 10 palavras em um estudo transversal³⁷. Com relação à associação do tabagismo com a demência ou com o declínio cognitivo, uma meta-análise que incluiu 19 estudos demonstrou que idosos fumantes na linha de base apresentavam um risco aumentado para demência ou um maior declínio cognitivo do que aqueles que nunca fumaram ou eram ex-fumantes.

O presente estudo é o primeiro a investigar a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade em idosos na América do Sul, acrescentando assim informações às poucas evidências existentes nos países de baixa e média renda. Entre as principais vantagens destacam-se: 1) a modelagem cognitiva baseada no escore do MEEM, que reduz a interferência das pequenas oscilações ou mudanças do humor, dor, padrão de sono, estresse e parâmetros fisiológicos (como glicemia de jejum, pressão arterial e saturação de oxigênio); 2) o emprego da versão do MEEM validada para a população brasileira; 3) a mortalidade foi determinada através de uma coorte de base populacional com uma duração de 15 anos, alta taxa de resposta com uma taxa mínima de atrito; e 4) a análise incluiu um ajustamento por grande número de fatores de confusão que incluíram a genotipagem da APOE, incapacidade funcional, IMC etc. Por último, a consistência da proporcionalidade dos riscos ao longo dos 15 anos de acompanhamento da coorte reduzem a chance da existência de fatores de confusão que não foram incluídos na nossa análise.

Embora o nosso estudo apresente inúmeras vantagens, ele também apresenta algumas limitações que podem afetar a interpretação dos resultados. Os idosos do presente estudo apresentem características demográficas como baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico, muito similares às da população brasileira, a generalização dos resultados pode não ser adequada porque os participantes pertencem a uma única cidade do sudeste do Brasil. A avaliação da cognição somente ocorreu na linha de base, com isso não foi possível estimar a trajetória do comprometimento cognitivo e o seu impacto na mortalidade ao longo do acompanhamento, determinando, assim, uma importante limitação para esse estudo. A

pouca acurácia das causas de mortalidade no sistema nacional de informação impossibilitou a exploração mais detalhada e aprofundada dessa variável. Outra limitação observada nessa análise é o pequeno número de idosos masculino com comprometimento cognitivo moderado (nove), determinando assim uma baixa precisão e poder dessa categoria. Finalmente, os intervalos de confiança do HR dos idosos do sexo masculino e do sexo feminino com comprometimento cognitivo moderado se sobrepuseram. Embora, tradicionalmente, estatísticos considerem que a sobreposição dos intervalos de confiança de dois grupos independentes não represente uma diferença estatística entre eles⁴⁰⁻⁴². Essas considerações são validadas em populações de distribuição normal ou com intervalo de confiança simétricos em torno da média. Entretanto, comparações entre variáveis com três ou mais categorias (como ocorreu no nosso estudo), apresentam intervalos de confiança com distribuição assimétrica em torno da média, nas quais os limites inferiores e superiores apresentam comprimento desiguais. Nesses casos, a sobreposição dos intervalos de confiança entre os grupos pode indicar uma diferença estatisticamente significativa quando o seu valor é a metade da soma dos limites inferior e superior ou o valor de p é menor que 0,01, como encontrado nas nossas análises⁴¹.

Concluindo, os achados do presente estudo sugerem que há associação entre o comprometimento cognitivo moderado e a mortalidade de todas as causas em idosos do sexo masculino nessa grande coorte brasileira. Entretanto, pesquisas futuras são necessárias, objetivando replicar os achados dessas análises, além de determinar os mecanismos que estão por trás dessa associação e se existem intervenções efetivas para reduzir a mortalidade nesses casos.

Agradecimentos

Fonte de financiamento

A coorte de idosos de Bambuí foi realizada por uma equipe de pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz, em Minas Gerais. O projeto é financiado pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). Profa. Firmo, Profa. Lima-Costa, Prof. Diniz e Prof. Blay receberam bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - 305274 / 2014-7). O Prof. Diniz atualmente

recebe apoio de pesquisa do Instituto Nacional de Saúde Mental (MH114970-01, MH115953-01 e R03MH115212- 01).

REFERÊNCIAS

1. Richardson C, Stephan BC, Robinson L, Brayne C, Matthews FE; Cognitive Function and Ageing Study Collaboration. Two-decade change in prevalence of cognitive impairment in the UK. *Eur J Epidemiol.* 2019; 34: 1085-92.
2. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Washlund 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: 240-46.
3. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Gefa YE Ivnik Rj, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol.* 2009; 66: 1447-55.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
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. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 270-9.
6. Bassuk SS, Wypij D, Berkman LF. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol.* 2000; 151: 676-88.
7. Sachs GA, Carter R, Holtz LR, Smith F, Stump TE, Tu W, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 300-8.
8. Park MH, Kwon DY, Jung JM, Han C, Jo I, Jo SA. Mini-mental status examination as predictors of mortality in the elderly. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 127: 298-304
9. Santabábara J, Gracia-García P, Pérez G, López-Antón R, De La Cámara C, Ventura T, et al. Mortality in mild cognitive impairment diagnosed with DSM-5 criteria and with Petersen's criteria: A 17-year follow-up in a community study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016; 24: 977-86.
10. de Bruijn RF, Akoudad S, Cremers LG, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. Determinants, MRI correlates, and prognosis of mild cognitive impairment: the Rotterdam study. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3: S 239-49.
11. Perna L, Wahl HW, Mons U, Saum KU, Holleczek B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing.* 2015; 44: 445-51.

12. Vassilaki M, Cha RH, Aakre JA, Therneau TM, Geda YE, Mielke MM, et al. Mortality in mild cognitive impairment varies by subtype, sex, and lifestyle factors: the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45: 1237-45.
13. Paddick SM, Kisoli A, Dotchin CL, Gray WK, Chaote P, Longdon A, et al. Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. *Age Ageing.* 2015; 44: 636-41.
14. Stephan BC, Matthews FE, McKeith IG, Bond J, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Early cognitive change in the general population: how do different definitions work? *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1534-40.
15. Hogan DB, Ebly EM. Primitive reflexes and dementia: results from the Canadian study of health and aging. *Age Ageing.* 1995; 24: 375-81.
16. Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr.* 2004; 16: 129-40.
17. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia -- meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119: 252-65.
18. Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc.* 2008; 56: 1424-33.
19. Lima-Costa MF, Firmo JO, Uchoa E. Cohort profile: the Bambuí (Brazil) cohort study of ageing. *Int J Epidemiol.* 2011;40:862-7.
20. Seabra MLV, Concilio GV, Villares JB, Carlini EA. Avaliação do teste "Mini- mental state" em voluntarios e pacientes brasileiros. *Rev ABP-APL.* 1990; 12: 1-7.
21. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12:189-98.
22. Castro-Costa E, Fuzikawa C, Ferri C, Uchoa E, Firmo J, Lima-Costa MF, et al. Dimensions underlying the mini-mental state examination in a sample with low- education levels: the Bambui health and aging study. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009; 17: 863-72.
23. Castro-Costa E, Dewey ME, Uchôa E, Firmo JO, Lima-Costa M F, Stewart R. Construct validity of mini-mental state examination across time in a sample with low- education levels: 10-year follow-up of the Bambuí cohort study of ageing. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2014; 29: 1294-303.
24. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(Suppl. 1): S 13-27.
25. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat 1.* 1994;(32):1- 407.

26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289: 2560-72.
27. Costa E, Barreto SM, Uchoa E, Firmo JO, Lima-Costa MF, Prince M. Is the GDS-30 better than the GHQ-12 for screening depression in the elderly people in the community? The Bambui health aging study (BHAS). *Int Psychogeriatr*. 2006; 18: 493- 503.
28. Steinerman JR, Hall CB, Sliwinski MJ, Lipton RB. Modeling cognitive trajectories within longitudinal studies: a focus on older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58 Suppl 2: S313-8.
29. Jack CR Jr, 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: 119-28.
30. Moritz DJ, Fox PJ, Luscombe FA, Kraemer HC. Neurological and psychiatric predictors of mortality in patients with Alzheimer disease in California. *Arch Neurol*. 1997; 54: 878-85.
31. Perls TT, Morris JN, Ooi WL, Lipsitz LA. The relationship between age, gender and cognitive performance in the very old: the effect of selective survival. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41: 1193-201.
32. Topiwala A, Ebmeier KP. Effects of drinking on late-life brain and cognition. *Evid Based Ment Health*. 2018; 21: 12-5.
33. Ruitenberg A, van Swieten JC, Wittteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 2002; 359: 281-6.
34. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*. 2003; 289: 1405-13.
35. Heffernan M, Mather KA, Xu J, Assareh AA, Kochan NA, Reppermund S, et al. Alcohol consumption and incident dementia: evidence from the Sydney memory and ageing study. *J Alzheimers Dis*. 2016; 52: 529-38.
36. Ormstad H, Rosness TA, Bergem AL, Bjertness E, Strand BH; GENIDEM-Group. Alcohol consumption in the elderly and risk dementia-related death--a Norwegian prospective study with a 17-year follow-up. *Int J Neurosci*. 2016; 126: 135-44.
37. Au Yeung SI, Jiang C, Cheng KK, Cowling BJ, Liu B, Zhang W, et al. Moderate alcohol use and cardiovascular disease from Mendelian randomization. *PLoS One*. 2013; 8: e68054.
38. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: a mendelian randomization study. *Neurology*. 2014; 82: 1038-44.

39. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2007; 166: 367-78.
40. Cumminng G, Finnch S. Inference by eye: confidence intervals and how to read pictures of data. *Am Psychol.* 2005; 60: 170-80.
41. Cumming G. Inference by eye: Reading the overlap of independent confidence intervals. *Stat Med.* 2009; 28: 205-20.
42. Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2007; 82: 591-60.

5.2 ARTIGO 2

O EFEITO DA PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA NA ASSOCIAÇÃO ENTRE O COMPROMETIMENTO COGNITIVO E A MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS NOS 15 ANOS DE SEGUIMENTO DA COORTE DE IDOSOS DE BAMBUÍ

THE EFFECT OF PHYSICAL ACTIVITY ON THE ASSOCIATION BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALL-CAUSE MORTALITY IN 15-YEAR FOLLOW-UP OF THE BAMBUÍ COHORT STUDY OF AGING

Cecilia Godoi Campos¹, Sergio L Blay PhD², Josélia OA Firmo PhD¹, Maria Fernanda Lima-Costa PhD^{1,3}, Erico Castro-Costa PhD¹

¹ Centro de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG, Brasil

² Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³ Departamento de Medicina Social e Preventiva, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Correspondência: Érico Castro-Costa, Centro de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Av. Augusto de Lima, 1715, Belo Horizonte, MG, 30190-002, Brasil. E-mail: ericocastrocosta@gmail.com

RESUMO

Introdução: Poucos são os estudos que investigaram os fatores modificadores na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas nos idosos. Evidências demonstram que a prática de atividade física reduz tanto o risco do comprometimento cognitivo (CC) como o risco da mortalidade. Esse estudo tem como objetivo examinar o efeito da prática de atividade física na relação entre o CC e a mortalidade por todas as causas nos idosos. **Métodos:** Um total de 1.281 idosos vivendo na comunidade foram acompanhados por um período médio de 11,0 e uma mediana de 13,3 anos. O CC foi estimado através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM) que definiu: “ausência do CC” escores $> 1,0$ desvio padrão da média e “presença CC” escores $\leq 1,0$ desvio padrão da média. A prática de atividade física foi definida pela realização de qualquer exercício com a duração de 20-30 minutos com a frequência de 3 ou mais vezes por semana durante os últimos noventa dias. Já os dados de mortalidade foram obtidos através dos relatos de familiares e depois confirmados pelo Sistema de Informações da Mortalidade (SIM) do Ministério de Saúde. Os modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para avaliar o risco de mortalidade entre os participantes da coorte. **Resultados:** Participantes com CC apresentaram maior risco de mortalidade do que aqueles sem o CC no modelo não ajustado (HR:1,80; IC95%: 1,46-2,23). Entretanto, essas associações não permaneceram no modelo final ajustado (HR: 1,20; IC95%: 0,95-1,51). Após a estratificação por prática de atividade física, observou-se que somente os idosos com CC e que não praticam atividade física apresentaram um risco maior de mortalidade no modelo final ajustado (HR:1,38; IC95%: 1,09-1,75). **Conclusão:** Este estudo encontrou um maior risco de mortalidade entre os idosos com CC e que não praticam atividade física.

Palavras-chave: comprometimento cognitivo, atividade física, envelhecimento, mortalidade

INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência das demências ao redor do mundo determinou um aumento na preocupação dos psiquiatras e neurologistas em identificarem de maneira precoce indivíduos com um risco maior em desenvolvê-la. Acredita-se que intervenções precoces em estados pré-clínicos, como o comprometimento cognitivo, podem atrasar ou até mesmo prevenir a progressão e o desenvolvimento das demências. Entretanto, os critérios diagnósticos para o comprometimento cognitivo são heterogêneos e variam de preceitos mais restritos, como aqueles utilizados para definir o comprometimento cognitivo leve^{1,2}, daqueles mais gerais, empregados nos estudos epidemiológicos para a determinação do comprometimento cognitivo^{3,4}.

Independente da utilização de um critério mais restrito ou mais amplo para caracterização do comprometimento cognitivo, estudos anteriores, inclusive um realizado na coorte de idosos de Bambuí, demonstraram um aumento do risco de mortalidade entre aqueles com comprometimento cognitivo quando comparados com indivíduos sem essas alterações¹⁻⁵. Por outro lado, evidências recentes apontaram que a prática de atividade física em qualquer idade⁶, mas particularmente nos idosos, é crucial para a preservação da cognição⁶⁻⁸ e está inversamente associada a um maior risco de mortalidade⁹⁻¹⁰.

Embora não existam trabalhos que investiguem o efeito da atividade física na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade entre os idosos, três grandes estudos noruegueses¹¹⁻¹³ indicaram a associação da atividade física com uma redução da mortalidade associada às demências. Assim, o objetivo do presente trabalho é testar se a prática de atividade física poderia exibir um efeito modificador na associação entre o comprometimento cognitivo e mortalidade na coorte de idosos de Bambuí que é um grande e longo estudo de base populacional realizado na região sudeste do Brasil.

MÉTODOS

Área estudada e população

Essa análise utilizou dados de uma coorte prospectiva de base populacional sobre saúde e envelhecimento conduzida na cidade de Bambuí, em Minas Gerais, que apresenta uma população de aproximadamente 15.000 habitantes, estando localizada na região sudeste do Brasil. A metodologia empregada na coorte de idosos de Bambuí foi descrita em outra publicação¹⁴. Descreve-se aqui, de maneira sucinta, a linha de base que foi

constituída em 1997, sendo selecionados os participantes com idade igual ou superior a 60 anos identificados através de um censo. Dos 1742 indivíduos elegíveis para a linha de base, 1606 (92,2%) foram entrevistados, enquanto 1496 (85,9) fizeram exames laboratoriais (hematológicos, bioquímicos, sorologia para doença de Chagas), eletrocardiograma, antropometria e medidas de pressão arterial.

A duração da entrevista foi de aproximadamente 90 minutos, sendo aplicada na casa dos participantes. Cada entrevista foi finalizada em uma ou duas visitas dentro de um período de uma semana, conforme a necessidade de descanso do participante. Entrevistadores e participantes não tinham conhecimento dos resultados durante o período de condução das entrevistas. Uma amostra de 10% dos participantes foi selecionada para a avaliação da confiabilidade da entrevista e ou dos testes aplicados. A partir de 1998, seguimentos anuais foram realizados através de entrevistas padronizadas, exames selecionados e verificação de óbito.

Mortalidade

Os dados de mortalidade foram obtidos continuamente desde o estabelecimento da linha de base (1997) até 31 de dezembro de 2011, sendo os óbitos relatados por familiares no momento das entrevistas anuais e confirmados pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do Ministério de Saúde. Procedimentos similares foram empregados para verificar o óbito de indivíduos que se mudaram da área de estudo (5,2%)

Avaliação de cognição

O Questionário da coorte de idosos de Bambuí inclui a versão brasileira padronizada do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)¹⁵. Na versão brasileira validada do MEEM, algumas questões foram modificadas a fim de se tornarem mais claras e adequadas para as características da população. No segmento que avalia a orientação, as questões referentes a: “estações do ano”, “prédio” e “andar”¹⁵ foram substituídas por “período do dia”, “sala” e “endereço”²⁰. Na avaliação da memória recente, as palavras utilizadas foram: “gato”, “árvore” e “violão”. Já na seção de atenção e cálculo, substituiu-se a série de sete números pela série de cinco números, e a soletração reversa da palavra “World” pela palavra “Maria”. Embora a versão brasileira do MEEM apresente algumas alterações quando comparada à

versão original, análises anteriores demonstraram que ela mantém uma equivalência intracultural (*cross-cultural*)¹⁶ com uma estabilidade da sua estrutura fatorial ao longo do tempo¹⁷.

O comprometimento cognitivo foi definido a partir do escore total do MEEM. Assim, considerou-se “ausência do comprometimento cognitivo” escores maiores que 1,0 desvio padrão da média; e “presença do comprometimento cognitivo” escores menores ou iguais a 1,0 desvio padrão da média.

Prática de atividade física

A prática de atividade física foi determinada pela questão: “Quantas vezes você saiu para andar, ir para academia ou realizar uma atividade esportiva com uma duração de pelo menos 20-30 minutos durante seu momento de lazer nos últimos 90 dias?”. A prática de atividade física foi definida pela realização de qualquer exercício com a duração de 20-30 minutos com a frequência de 3 ou mais vezes por semana durante os últimos noventa dias

Características sociodemográficas

Foram coletadas as seguintes variáveis: *sexo* (masculino vs. feminino), *idade* (mediana/amplitude interquartis), *escolaridade* (< 4 anos vs. ≥ 4 anos), *estado civil* [(solteiro, separado ou divorciado) vs. casados) e a *etnicidade autorreferida* [não caucasiana (africana ou mulato) vs. caucasiana].

Comportamentos de saúde

Consumo de bebidas alcoólicas foi avaliado pela questão: “Com qual frequência você consumiu bebidas alcoólicas nos últimos doze meses? (uma vez ou mais por semana vs. menos de uma vez por semana); *consumo de café ou chá* também foi estimado por uma questão autorreferida: “Quantas xícaras de café ou chá você tomou diariamente nos últimos doze meses? (mediana/amplitude interquartis); *tabagismo* foi definido como fumante atual aqueles que relataram ter fumado pelo menos 100 cigarros ao longo da vida e continuavam fumando no momento da entrevista.

Funcionalidade e condições de saúde

Incapacidade funcional foi definida pela dificuldade ou necessidade de ajuda para realizar pelo menos uma entre cinco atividades da vida diária descritas a seguir: vestir-se, andar através do quarto, tomar banho, comer, deitar-se ou levantar-se da cama e ir ao banheiro; *IMC* foi medido durante a visita na clínica no campo do projeto utilizando o protocolo padronizado (mediana/amplitude interquartis); *diabetes mellitus* foi determinada através dos valores de glicemia de jejum maior ou igual 126mg/dL ou pelo uso de hipoglicemiantes orais e/ou insulina¹⁸; *infecção crônica por Trypanosoma cruzi* foi avaliada através da realização de três diferentes testes sorológicos: o ensaio de hemaglutinação (Biolab Mérieux SA, Rio de Janeiro, Brazil) e dois testes imunoenzimáticos (ELISA) (Abbott Laboratories, Inc., North Chicago, Illinois; and Wiener Laboratories Rosario, Argentina). A infecção foi definida pela sorologia positiva nos três exames e a ausência de infecção quando todos os resultados foram negativos; *acidente vascular encefálico* foi avaliado por um protocolo específico¹⁹; *hipertensão arterial sistêmica* foi definida como pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg e pressão diastólica maior ou igual a 90 mmHg e/ou uso de medicamentos anti-hipertensivos¹⁹; *genotipagem da APOE* foi realizada através da utilização da técnica de purificação genômica do DNA utilizando amostras sanguíneas (Wizard® Genomic DNA Purification System) (Promega, Madison, USA). Na presente análise, nós consideramos três grupos de composição genética para o alelo $\epsilon 4$: ausente; homozigose ($\epsilon 4\epsilon 4$) e heterozigose (42,8% é $\epsilon 2\epsilon 4$ e 57,2% é $\epsilon 3\epsilon 4$); *Sintomas depressivos* foram determinados pelo ponto de corte 4/5 na escala de rastreamento *General Health Questionnaire* com 12 itens²⁰.

Análises estatísticas

O período de acompanhamento do estudo ocorreu entre a primeira avaliação do participante até sua data de falecimento ou a data final do estudo (31 de dezembro de 2011). A taxa de mortalidade foi estimada através do método pessoa-tempo (número de mortes dividida pelo número de pessoas/ano da coorte). *Hazard ratios* (HR) para mortalidade do comprometimento cognitivo foi estimado através do modelo de regressão de riscos proporcionais de Cox. As variáveis sexo, anos de escolaridade, estado civil (não casado), etnicidade autorreferida, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, prática de atividade física, incapacidade funcional, diabetes mellitus, infecção crônica por *Trypanosoma cruzi*,

acidente vascular encefálico, hipertensão arterial, genotipagem da APOE e sintomas depressivos são variáveis categóricas, enquanto idade, consumo de café e chá e IMC são variáveis contínuas.

A presente análise foi baseada em 4 modelos para analisar a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas. Inicialmente, conduziu-se a análise em toda a amostra. Repetiu-se a análise baseada nos quatro modelos após a estratificação pela prática de atividade física. O primeiro modelo foi o não ajustado e analisou a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade. Em seguida foram criados três modelos com diferente conjunto de variáveis de controle: 1) características sociodemográficas; 2) características sociodemográficas + comportamentos de saúde, e 3) características sociodemográficas + comportamentos de saúde + funcionalidade e condições de saúde. Finalmente, foi conduzido o pressuposto da proporcionalidade dos riscos ao longo do tempo pela análise de resíduos de Schoenfeld. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o uso do software STATA 14.1(StataCorp LP, College Station, Texas).

Comitê de Ética em Pesquisa

A Coorte de idosos de Bambuí (Projeto Bambuí) foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz no Rio de Janeiro, e todos os participantes receberam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Dos 1606 (92,2%) idosos que participaram da linha de base da coorte dos 1742 elegíveis, somente 1281(79,7%) indivíduos possuíam informações para todas as variáveis e foram incluídos na presente análise e suas características apresentadas na tabela 1. O tempo médio de acompanhamento dos participantes foi 11,0 anos, com uma mediana de 13,3, o que corresponde a 14.120,4 pessoas/ano em risco. Um total de 639 indivíduos faleceu durante o período de acompanhamento da coorte, sendo observada uma taxa de mortalidade não ajustada de 42,2 por 1.000 pessoas/ano para aqueles sem comprometimento cognitivo e de 72,3 por 1.000 pessoas/ano para aqueles com comprometimento cognitivo.

Não foram observadas diferenças significativas entre os participantes da coorte que não participaram no presente estudo para aqueles que foram incluídos quando foram comparadas as seguintes variáveis: sexo, $p=0,752$ e escolaridade, $p=0,343$. Entretanto, os

participantes do presente estudo eram mais jovens que os participantes da coorte que não foram incluídos na análise $p=0,03$.

Tabela 1: Características da linha de base do estudo de todos os participantes segundo o comprometimento cognitivo (N=1281)

Características	Total (n=1.281)	Sem CC (n=1.114)	Com CC (n=167)	Valor de p**
Sociodemográficas				
Masculino (vs. Feminino), (%)	38,9	38,1	43,6	0,080
Idade, anos (mediana/amplitude interquartil) *	67(63-73)	67(63-73)	71(65-78)	<0,0001
Estado civil, não casados (vs. casado), (%)	50,1	48,1	64,3	<0,0001
Educação, < 4 (vs. ≥4 anos), (%)	63,5	59,5	93,9	<0,0001
Etnicidade autorreferida, não caucasianos (vs. caucasianos), (%)	39,9	38,1	54,4	<0,0001
Comportamentos de saúde				
Consumo de café ou chá, xícara (mediana/amplitude interquartil) *	3(2-6)	3(2-6)	4(2-8)	0,125
Fumante (vs. não-fumante), (%)	17,8	16,8	25,2	0,013
Ausência de atividade física nos últimos 90 dias (vs. alguma), (%)	87,2	86,5	93,5	0,004
Consumo de bebidas alcoólicas, ≥ 1 vez/ semana (vs. < 1 vez), (%)	18,9	18,7	20,4	0,618
Funcionalidade e condições de saúde				
Incapacidade funcional, (vs. ausência de incapacidade), (%)	9,6	8,8	15,5	0,008
Índice de Massa Corpórea, kg/m ² (mediana/amplitude interquartil) *	24,9(21,7-28,0)	25,1(21,8-28,2)	23,2(20,5-26,2)	<0,0001
Diabetes mellitus (vs. ausência), (%)	14,7	15,3	10,2	0,103
Infecção por <i>Trypanosoma cruzi</i> (vs. ausência de infecção), (%)	37,1	34,4	57,8	<0,0001
Acidente Vascular Encefálico (vs. ausência), (%)	3,0	2,8	4,8	0,198
Hipertensão Arterial (vs. ausência), (%)	61,7	61,0	67,3	0,138
Alelo ApoE				
Nenhum	74,9	75,4	70,7	
Heterozigose	23,3	23,4	23,1	
Homozigose	1,8	1,2	6,1	<0,0001
Sintomas depressivos, GHQ ≥5 (vs. < 5)	36,9	34,9	51,7	<0,0001

Fonte: Elaborado pelo autor.

Essa análise inclui somente participantes que possuíam informações para todas as utilizadas no presente estudo

*variáveis contínuas com mediana e amplitude interquartil

**valores de p foram estimados pelo teste de χ^2 para as variáveis categóricas e pelo teste de Kruskal-Wallis para as variáveis contínuas

Valores em negrito indicam valor de p <0,05

Na variável estado civil, a categoria não-casado inclui participantes solteiros, viúvos e divorciados.

GHQ=General Health Questionnaire

CC= comprometimento cognitivo

A tabela 2 apresenta a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas na amostra total e após a estratificação pela prática de atividade física. No modelo 1 (não ajustado), a mortalidade por todas as causas foi maior nos participantes com o comprometimento cognitivo (HR: 1,80; IC de 95%: 1,46 - 2,23) quando comparados com os indivíduos sem comprometimento cognitivo na amostra total. Após os ajustes progressivos com a inclusão das variáveis sociodemográficas (modelo 2), comportamentos de saúde (modelo 3) e funcionais e condições de saúde (modelo 4), observou-se uma redução da associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade, com perda da significância estatística no modelo final ajustado (HR: 1,20; IC de 95%: 0,95 – 1,51). Ao avaliar a interação entre o comprometimento cognitivo e a prática de atividade física no modelo final ajustado, encontrou-se um $p=0,028$.

Assim, estratificando a amostra por atividade física, idosos que não praticam atividade física com comprometimento cognitivo apresentaram uma maior mortalidade por todas as causas, tanto no modelo não ajustado (HR: 1,86; IC de 95%: 1,49 – 2,32) como no modelo ajustado final (HR: 1,38; IC de 95%: 1,09 – 1,75).

TABELA 2: Hazards ratios por todas as causas de mortalidade em idosos com comprometimento cognitivo e estratificado por prática de atividade física(n=1.281)

	No de óbitos	Taxa de mortalidade (IC de 95%) (por 1.000 pessoa-ano)	Modelo 1 (HR IC de 95%)	Modelo 2 (HR IC de 95%)	Modelo 3 (HR IC de 95%)	Modelo 4 (HR IC de 95%)
Total (N=1.281)						
Sem comprometimento cognitivo	538	42,3(38,8-46,0)	1,00	1,00	1,00	
Com comprometimento cognitivo	101	72,3(59,5-87,8)	1,80(1,46-2,23)	1,32(1,05-1,66)	1,25(1,00-1,57)	1,20(0,95-1,51)
Com prática de atividade física						
Sem comprometimento cognitivo	66	37,1(29,1-47,2)	1,00	1,00	1,00	1,00
Com comprometimento cognitivo	6	42,3(18,9-94,1)	1,16(0,50-2,67)	0,58(0,23-1,44)	0,49(0,19-1,26)	0,41(0,15-1,07)
Sem prática de atividade física						
Sem comprometimento cognitivo	472	43,1(39,4-47,2)	1,00	1,00	1,00	1,00
Com comprometimento cognitivo	95	75,7(61,9-92,5)	1,86(1,49-2,32)	1,46(1,15-1,83)	1,44(1,14-1,82)	1,38(1,09-1,75)

Fonte: Elaborado pelo autor.

Regressão de riscos proporcionais de Cox

*Nas análises estratificadas os modelos 2, 3 e 4, os extratos com prática de atividade física e sem atividade prática de atividade física não são ajustados por sexo

Valores em negrito demonstram $p < 0,05$

Modelo 1: não ajustado

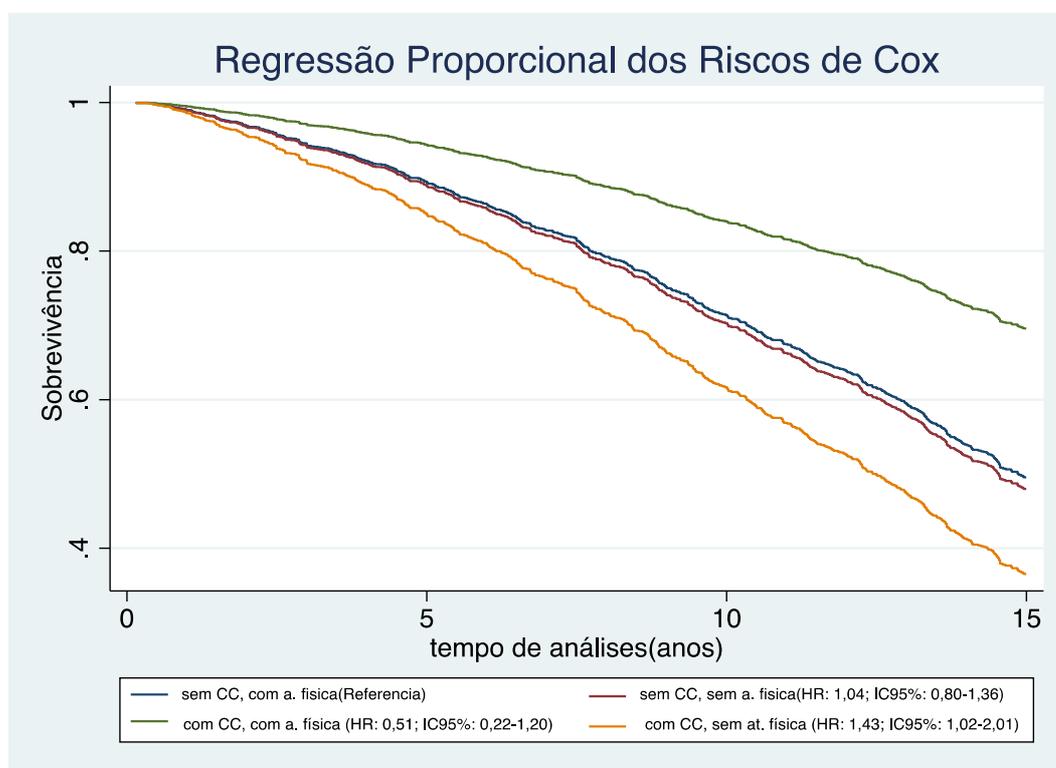
Modelo 2: ajustado pelas características sociodemográficas (sexo, idade, estado civil, escolaridade, etnicidade autorreferida);

Modelo 3: Modelo 2 + comportamentos de saúde (consumo de bebidas alcoólicas, consumo de café e chá, tabagismo, prática de exercício físico);

Modelo 4: Modelo 3 + funcionalidade e condições de saúde (incapacidade funcional, índice de massa corporal, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, infecção por Chagas, acidente vascular encefálico, genotipagem da ApoE e sintomas depressivos)

No gráfico 1, descrevem-se as curvas de sobrevivência dos participantes sem comprometimento cognitivo, com comprometimento cognitivo estratificado por prática de atividade física. A categoria de referência é aquela que tem os idosos sem comprometimento cognitivo e que praticam atividade física. Observou-se que os idosos com comprometimento cognitivo e que não fazem atividade física apresentam um maior risco de mortalidade por todas as causas de morte (HR: 1,43; IC 95%: 1,15-1,82).

Gráfico 1: Regressão proporcional de riscos de Cox por comprometimento cognitivo estratificado por prática de atividade física



Fonte: Elaborado pelo autor.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que o comprometimento cognitivo na linha de base está relacionando ao aumento da mortalidade entre os idosos brasileiros após um ajustamento cuidadoso por inúmeras covariáveis sociodemográficas, comportamento de saúde, funcionalidade e condições de saúde. Entretanto, acredita-se que esse trabalho seja o primeiro estudo epidemiológico a descrever o efeito modificador da prática de atividade física na associação do comprometimento cognitivo na mortalidade.

Evidências prévias demonstram que idosos com comprometimento cognitivo

apresentam um risco maior de mortalidade³⁻⁵. Entretanto, poucos são os estudos que avaliam possíveis fatores que modificam essa relação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade^{5, 21-23}. Por outro lado, a prática de atividade física tem demonstrado um importante determinante na melhora da saúde física e mental dos idosos^{24, 25}. Com relação à cognição, especificamente, a prática de atividade física parece desempenhar um importante papel não só na redução do risco do comprometimento cognitivo como também para a demência²⁶⁻²⁸. Além disso, a prática de atividade física associa-se de maneira inversa à mortalidade por todas as causas em idosos de diferentes países^{9,10}.

Embora o presente trabalho não seja diretamente comparável com os estudos que investigaram a relação entre a atividade física e a mortalidade associada à demência, ele também aponta o impacto da prática da atividade física na relação entre a cognição e a mortalidade. Os estudos que investigaram a relação da prática da atividade física na mortalidade associada à demência foram realizados em três diferentes coortes norueguesas com mais de 30.000 indivíduos, mas com diferentes características¹¹⁻¹³. Neles, os idosos apresentavam idades entre 65 a 80 anos¹¹; 50-74 anos¹² e maiores ou superiores a 65 anos¹³ e foram acompanhados por longos períodos; 19, 6 anos¹³, 20,4 anos¹² e 27 anos¹¹.

Com relação à determinação da variável da prática de atividade física, dois estudos empregaram questões autorreferidas, embora com diferentes estruturas^{11,12}. Enquanto Rosness e cols. (2014)¹¹ estimaram a atividade física através de duas questões; uma dicotômica, avaliando a intensidade (“leves” e “pesadas”), e outra categórica para duração (“nenhuma”, “menos de uma hora por semana”, “entre uma e duas horas semana” e “igual ou maior que três horas semana”), Zotcheva e cols¹² utilizaram uma escala autoaplicada com sete itens. Por outro lado, Tari e cols. (2019)¹³ avaliaram a atividade física através do condicionamento cardiovascular, que foi calculado por meio de um modelo de predição que considera idade, medidas de adiposidade, atividade física e batimento cardíaco de repouso. Embora os três estudos estimassem a prática de atividade física de maneira diferente, os resultados encontrados indicam que idosos que realizam exercícios físicos apresentam um risco menor de mortalidade por demência comparado com aqueles que não praticam.

Os nossos resultados também apontam para os efeitos benéficos da prática de atividade física na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas. Apesar disso, somente um pequeno número de idosos (12,8%) praticam atividade física, como demonstrado em outros estudos brasileiros²⁴ ou de diferentes países²⁹. Essa baixa prevalência de atividade física em Bambuí interferiu na análise, aumentando a chance do erro, assim, somente o estrato dos idosos que não praticavam atividade física demonstrou um

resultado estatisticamente significativo.

É possível que o aumento da mortalidade nos idosos com comprometimento cognitivo que não fazem a atividade física no presente trabalho ocorra devido à falta dos benefícios dos exercícios na saúde física e mental^{24,25}. Nessa perspectiva, indivíduos que praticam a atividade física apresentam alterações em diversos parâmetros físicos, tais como a melhora do condicionamento cardiorrespiratório, a modulação da cascata do estresse e a redução dos fatores de risco cardiovasculares (diabetes mellitus, hipertensão arterial e perfil lipídico), do peso (ou melhora da composição corporal com aumento de massa magra), das quedas, de fraturas por osteoporose, da incapacidade e da sarcopenia¹⁶. Por outro lado, a prática de atividade física reduz o risco do declínio cognitivo e da demência através da melhora na neuroplasticidade, especialmente na região frontal, temporal, córtex anterior cingulado e hipocampo^{6-8,30} e ou redução do processo natural de envelhecimento neuronal em idosos com comprometimento cognitivo^{6,31}. Entretanto, o mecanismo exato dessas alterações a nível neuronal atribuído à prática da atividade física ainda não é completamente compreendido.

Vários autores sugerem que os efeitos benéficos da atividade no cérebro estão relacionados a alterações no fluxo sanguíneo e na vascularização, que melhoram a oxigenação e o aporte nutricional³² e o aumento do N-acetil aspartato (NAA), que é essencial para estimular a produção de energia pelas mitocôndrias^{31, 32}. Além disso, o aumento das concentrações periféricas do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1(IGF-1) após a prática de atividade física podem contribuir para a redução da mortalidade nos idosos com comprometimento cognitivo³³.

Em contrapartida, diferentes teorias de mudança de comportamento que incluem *the Social Cognitive Theory* (Teoria Cognitiva Social)³⁴, *Social-Ecological Model* (Modelo Ecológico Social)³⁵, *Theory of Planned Behaviour* (Teoria do Comportamento Planejado)³⁶ e *the Health Belief Model* (Modelo de Crença na Saúde)³⁷ demonstram que o suporte social e a filiação em uma associação/clube/grupo são importantes para incentivar o início ou manutenção de atividades físicas para os idosos que indicam diminuições no declínio cognitivo^{25,38} e na mortalidade³⁹. Ademais, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabelece que o suporte social é uma variável importante para manter os idosos fisicamente e cognitivamente ativos⁴⁰.

O presente estudo apresenta como vantagens: a modelagem cognitiva baseada nos escores do MEEM que reduz a interferência das pequenas oscilações ou mudanças do humor, dor, padrão de sono, estresse e parâmetros fisiológicos (como glicemia de jejum,

pressão arterial e saturação de oxigênio); o emprego da versão do MEEM validada para a população brasileira; a mortalidade foi determinada através de uma coorte de base populacional com uma duração de 15 anos, alta taxa de resposta com uma taxa mínima de atrito; e a análise incluiu um ajustamento por um grande número de fatores de confusão que incluíram a genotipagem da APOE, incapacidade funcional, IMC. Por último, a consistência da proporcionalidade dos riscos ao longo dos 15 anos de acompanhamento da coorte reduzem a chance da existência de fatores de confusão que não foram incluídos na nossa análise.

Embora o nosso estudo apresente inúmeras vantagens, ele também apresenta algumas limitações que podem afetar interpretação dos resultados. Os idosos do presente estudo apresentam características demográficas como baixa escolaridade e baixo nível socioeconômico muito similares a da população brasileira. Com relação a informação da prática de atividade física, utilizou-se uma questão autorreferida abrangente aplicada somente na linha de base que não incluía gasto energético. Embora o emprego de uma questão autorreferida para a prática de atividade física é uma limitação para o presente trabalho, os resultados dos estudos que utilizaram medidas objetivas, como gasto energético. Ainda, no que concerne a variável prática de atividade física, o pequeno número de idosos que praticam atividade física e a ausência da avaliação da relação entre os diferentes domínios (trabalho, lazer, transporte etc...) e a mortalidade são limitações desse estudo e serão explorados em futuras análises. A avaliação da cognição somente ocorreu na linha de base, com isso não foi possível estimar a trajetória do comprometimento cognitivo e o seu impacto na mortalidade ao longo do acompanhamento, determinando assim uma importante limitação para esse estudo. A pouca acurácia das causas de mortalidade no sistema nacional de informação impossibilitou a exploração mais detalhada e aprofundada dessa variável.

Concluindo, os achados do presente estudo sugerem um efeito da prática de atividade física na associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade por todas as causas. Idosos com comprometimento cognitivo que não praticam atividade física apresentam um risco maior de mortalidade nessa coorte brasileira. Entretanto pesquisas futuras são necessárias com o objetivo de replicar os achados dessas análises. Além disso, os nossos achados indicam a importância investigar e incentivar a prática da atividade física em idosos mesmo naqueles com comprometimento cognitivo a fim de reduzir a mortalidade nesses casos.

AGRADECIMENTOS

O Estudo de Envelhecimento da Coorte Bambuí foi realizado por uma equipe de pesquisadores da Fundação Oswaldo Cruz, em Minas Gerais, Brasil. O financiamento é fornecido pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). O Prof. Blay, a Profa. Firmo e a Profa. Lima-Costa receberam do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq; Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - 305274/20147). O Prof. Castro-Costa atualmente recebe apoio de pesquisa do Conselho de Pesquisa Médica (MR / T037423 / 1).

REFERÊNCIAS

1. Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol* 2009; 66: 1447–55. doi: 10.1001/archneurol.2009.266.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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* 2011; 7: 270–79. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
3. Sachs GA, Carter R, Holtz LR, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 300-8. doi: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00007.
4. Park MH, Kwon DY, Jung JM, Han C, Jo I, Jo SA. Mini-mental Status Examination as predictors of mortality in the elderly. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127: 298-304. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01918.x.
5. Campos CG, Diniz BS, Firmo JOA, Lima-Costa MF, Blay SL, Castro-Costa E. Mild and moderate cognitive impairment and mortality among Brazilian older adults in a long-term follow-up: The Bambuí Health Aging Study. *Braz J Psychiatry* 2020; 42: 583-59.
6. Hotting K, Roder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013; 37: 2243-57. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005.
7. Rendeiro C, Rhodes JS. A new perspective of the hippocampus in the origin of exercise-brain interactions. *Brain Struct Funct* 2018; 223: 2527-2545. doi: 10.1007/s00429-018-1665-6.
8. Ma CL, Ma XT, Wang JJ, Liu H, Chen YF, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res* 2017; 317:332-339. doi: 10.1016/j.bbr.2016.09.067.

9. Ramalho JR, Mambrini JV, Cesar CC, et al. Physical activity and all-cause mortality among older Brazilian adults: 11-year follow-up of the Bambuí Health and Aging Study. *Clin Interv Aging* 2015; 10: 751-758. doi:10.2147/CIA.S74569.
10. Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A, Contador I, Lora Pablos, Hernandez-Gallego J, Bermejo-Pareja. Physical activity and long-term mortality risk in older adults: A prospective population-based study (NEDICES). *Prev Med Rep* 2016; 4:546–55. doi: 10.1016/j.pmedr.2016.10.002.
11. Rosness TA, Strand BH, Bergem AL, Engedal K, Bjertness E. Associations between Physical Activity in Old Age and Dementia-Related Mortality: A Population-Based Cohort Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2014 Oct 29;4(3):410-8.
12. Zotcheva E, Selbæk G, Bjertness E, Ernstsen L, Strand BH. Leisure-Time Physical Activity Is Associated with Reduced Risk of Dementia-Related Mortality in Adults with and Without Psychological Distress: The Cohort of Norway. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10:151.
13. Tari AR, Nauman J, Zisko N, Skjellegrind HK, Bosnes I, Bergh S, Stensvold D, Selbæk G, Wisløff U. Temporal changes in cardiorespiratory fitness and risk of dementia incidence and mortality: a population-based prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2019 Nov;4(11): e565-e574.
14. Lima-Costa M F, Firmo JOA, Uchoa, E. Cohort profile: the Bambuí (Brazil) cohort study of ageing. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 862-867. doi: 10.1093/ije/dyq143.
15. Seabra MLV, Concilio GV, Villares JB, Carlini EA. Avaliação do teste “Mini-mental state” em voluntários e pacientes brasileiros. *Rev ABPAPL*. 1990; 12: 1-7.
16. Castro-Costa E, Fuzikawa C, Ferri C, Uchoa E, Firmo J, Lima-Costa MF, et al. Dimensions underlying the mini-mental state examination in a sample with low-education levels: the Bambuí health and aging study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009; 17: 863-72.
17. Castro-Costa E, Dewey ME, Uchôa E, Firmo JO, Lima-Costa MF, Stewart R. Construct validity of mini-mental state examination across time in a sample with low-education levels: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Ageing. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29, 1294-1303. doi: 10.1002/gps.4113.
18. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S13-27.
19. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat* 1. 1994; (32): 1-407.
20. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
21. Costa E, Barreto SM, Uchoa E, Firmo JO, Lima-Costa MF, Prince M. Is the GDS-30 better than the GHQ-12 for screening depression in the elderly people in the community? The

Bambui Health Aging Study (BHAS). *Int Psychogeriatr*. 2006; 18, 493–503. doi: 10.1017/S1041610205002954.

22. Perna L, Wahl HW, Mons U, Saum KU, Holleczeck B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015; 44: 445-51.

23. Moritz DJ, Fox PJ, Luscombe FA, Kraemer HC. Neurological and psychiatric predictors of mortality in patients with Alzheimer disease in California. *Arch Neurol*. 1997; 54: 878-85.

24. Perls TT, Morris JN, Ooi WL, Lipsitz LA. The relationship between age, gender and cognitive performance in the very old: the effect of selective survival. *J Am Geriatr Soc*. 1993; 41:1193-201.

25. Blay SL, Landerman LR, Fillenbaum GG. Higher Frequency of Physical Activity Associated with Reduced Prevalence of Depression Among Older Community Residents? A Study from Brazil. *Am Geriatr Soc* 2016; 64: e42–e44. doi:10.1111/jgs.14335.

26. Jenkin CR, Eime RM, Westerbeek H, O'Sullivan G, van Uffelen JGZ. Sport and ageing: a systematic review of the determinants and trends of participation in sport for older adults. *BMC Public Health* 2017, 22;17: 976. doi: 10.1186/s12889-017-4970-8.

27. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Feb;52(3):154-160. doi: 10.1136/bjsports-2016-096587.

28. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014 Aug;13(8):788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X

29. Panza GA, Taylor BA, MacDonald HV, Johnson BT, Zaleski AL, Livingston J, Thompson PD, Pescatello LS. Can Exercise Improve Cognitive Symptoms of Alzheimer's Disease? *J Am Geriatr Soc*. 2018 Mar;66(3):487-495. doi: 10.1111/jgs.15241.

30. Sun F, Norman IJ, While AE. Physical activity in older people: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013 May 6; 13: 449. doi: 10.1186/1471-2458-13-449.

31. Rovio S, Spulber G, Nieminen LJ, Niskanen E, Winblad B, Tuomilehto J, et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. *Neurobiol Aging* 2015; 31: 1927-1936. doi: 10.1016/neurobiolaging.2008.10.007.

32. Chun-Lian Ma, Xiao-Tang Ma, Jin-Ju Wang, Liu H, Chen YF, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res* 2017; 317: 332-339. doi: 10.1016/j.bbr.2016.09.067.

33. Bullitt E, Rahman FN, Smith JK, Kim E, Zeng D, Katz LM, et al. The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. *Am J Neuroradiol* 2009; 30: 1857-1863. doi: 10.3174/ajnr.A1695.

34. Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity – exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med* 2010; 40: 765-801. doi: 10.2165/11534530-000000000-00000.
35. Bandura A. *Social foundations of thought and action: A social cognitive theory*. Prentice-Hall, Inc; 1986.
36. McLeroy KR, Bibeau D, Steckler A, et al. An ecological perspective on health promotion programs. *Health Educ Behav* 1988; 15: 351–77. doi: 10.1177/109019818801500401.
37. Ajzen I. The Theory of Planned Behavior. *Organ Behav Hum Dec*. 1991; 50:179–211. doi: 10.1016/0749-5978(91)90020-T.
38. Rosenstock IM, Strecher VJ, Becker MH. Social learning theory and the health belief model. *Health Educ Behav* 1988; 15:175–83. doi: 10.1177/109019818801500203.
39. Vancampfort D, Lara E, Smith L, Rosenbaum S, Firth J, Stubbs B, et al. Physical activity and loneliness among adults aged 50 years or older in six low- and middle-income countries. *Int J Geriatr Psychiatry* 2019; 34: 1855-1864. doi: 10.1002/gps.5202.
40. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonized meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet* 2016; 388:1302-1310. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30370-1.
41. WHO, 2010. *Global recommendations on physical activity for health*. 2010. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44399/9789241599979_eng.pdf;jsessionid=F A3F6AC7E3DF5161F3FEB5414191241F?sequence=1 Accessed: February 2020.
42. Manini TM, Everhart JE, Patel KV, Schoeller D, Colbert LH, Visser M. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. *JAMA* 2006; 296: 171–179. doi: 10.1001/jama.296.2.171.

6. CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo demonstram que a presença do comprometimento cognitivo por sexo e atividade física medido através de uma variável categórica ou dicotômica está associada com o aumento de mortalidade nessa grande coorte para avaliação do estado de saúde dos idosos brasileiro. Entretanto encontrou-se um efeito modificador da variável, sexo na associação entre o comprometimento cognitivo avaliado categoricamente e a mortalidade por todas as causas. Assim, os nossos resultados demonstraram que somente os idosos do sexo masculino com comprometimento cognitivo moderado apresentam um risco significativamente maior de mortalidade quando comparado com os idosos do sexo masculino sem comprometimento cognitivo após ajustamento por um grande número de fatores de confusão. Por outro lado, o mesmo não foi observado na comparação entre os idosos do sexo feminino com comprometimento cognitivo (independente da gravidade) e aquelas sem comprometimento cognitivo.

Com relação ao comprometimento cognitivo medido através de uma variável dicotômica, observou-se um efeito modificador da prática de atividade física na sua relação com a mortalidade por todas as causas. Assim idosos com comprometimento cognitivo que não praticam a atividade física apresentam um risco maior de mortalidade do que aqueles idosos com comprometimento cognitivo que fazem exercícios.

Dessa forma os nossos resultados indicam que o reconhecimento do comprometimento cognitivo nos idosos do sexo masculino é importante na adoção de medidas efetivas para redução da mortalidade nesses casos. Por outro lado, o encorajamento e o incentivo da prática de atividades físicas em idosos com comprometimento cognitivo podem desempenhar um importante papel na redução da mortalidade nesse grupo.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o crescimento acelerado da população idosa mundial, a compreensão das alterações cognitivas normais ou patológicas do envelhecimento se fazem cada vez mais necessárias. Isso ocorre porque mesmo idosos saudáveis já exibem sutis alterações cognitivas que podem determinar modificações na sua funcionalidade diária.

O comprometimento cognitivo representa um estágio intermediário entre as alterações cognitivas normais do envelhecimento e as demências. O seu reconhecimento possibilita a identificação de indivíduos que apresentam um risco maior para o desenvolvimento das demências que, hoje, apresenta fatores de risco potencialmente modificáveis.

Entretanto, a identificação do comprometimento cognitivo por si só é uma tarefa difícil e complexa devido ausência de critérios diagnósticos padronizados. Em estudos clínicos, utiliza-se geralmente critérios mais restritos quando comparados com as definições mais abrangentes dos estudos epidemiológicos.

Embora nos últimos anos ocorreu um aumento dos estudos que investigaram a associação entre o comprometimento cognitivo e a mortalidade nos idosos, a grande maioria deles foram conduzidas em países de alta renda. Estudos como o presente trabalho são importantes para uma melhor compreensão do mecanismo por trás dessa relação complexa envolvendo provavelmente fatores de confusão, mediadores ou modificadores como sexo e a prática de atividade física como aqui encontrados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AJZEN, I. The Theory of Planned Behavior. **Organ Behav Hum**, v. 50, n. 2, p. 179–211, 1991. DOI: 10.1016/0749-5978(91)90020-T.

ALBERT, M.S. 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. **Alzheimers Dement.**, v.7, n. 3, p. 270–279, 2011. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.

ALMEIDA, O.P. et al. Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: a mendelian randomization study. **Neurology**, v. 82, n. 12, p. 1038-1044, 2014. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000255.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. **Diabetes Care**, v. 41, n.1, p. 13- 27, 2018. DOI: 10.2337/dc18-S002.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-4)**. 4 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994. 620 p.

_____. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)**. 5 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013. 991 p.

ANSTEY K.J. et al. Smoking as a risk fator for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. **American Journal Epidemiol.**, v.166, p. 367-78, 2007. DOI: 10.1093/aje/kwm116

AU YEUNG, S.L. et al. Moderate alcohol use and cardiovascular disease from Mendelian randomization. **PLoS One**, n. 8, v. 7, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0068054.

BANDURA, A. **Social foundations of thought and action: A social cognitive theory**. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1986. 617 p.

BARNES, D.E.; YAFFE, K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. **Lancet Neurol.**, v. 10, n. 9, p. 819–828, 2011. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70072-2.

BASSUK, S.S.; WYPIJ, D.; BERKMAN, L.F. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. **American Journal Epidemiol.**, v. 151: p. 676–688, 2000. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010262.

BENNETT, D.A. et al. Cognitive and social lifestyle: links with neuropathology and cognition in late life. **Acta Neuropathol.**, v. 127, n. 1, p- 137-150, 2014. DOI: 10.1007/s00401-013-1226-2.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos Brasileiros de Neuropsiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 1-7, 1994. DOI: 10.1590/S0004-282X1994000100001.

BLAY, S.L.; LANDERMAN, L.R.; FILLENBAUM, G.G. Higher Frequency of Physical Activity Associated with Reduced Prevalence of Depression Among Older Community Residents? A Study From Brazil. **American Geriatric Soc.**, v. 64, p. 42–44, 2016. DOI: 10.1111/jgs.14335.

BRUCKI, S.M.D. et al. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 61, n. 3, p. 777-781, 2003. DOI: 10.1590/S0004-282X2003000500014.

BRUSCOLI, M.; LOVESTONE, S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. **International Psychogeriatr.**, v. 16, p. 129-140, 2004. DOI: 10.1017/s1041610204000092.

BULLITT, E. et al. The effect of exercise on the cerebral vasculature of healthy aged subjects as visualized by MR angiography. **American Journal Neuroradiol.**, v. 30, n. 10, p. 1857-1863, 2009. DOI: 10.3174/ajnr.A1695.

CARLSON, M.C. et al. Aging, distraction, and the benefits of predictable location. **Psychol Aging**, v. 10, n. 3, p. 427–436, 1995. DOI: 10.1037//0882-7974.10.3.427.

CAMPOS, C.G. et al. Mild and moderate cognitive impairment and mortality among Brazilian older adults in a long-term follow-up: The Bambuí Health Aging Study. **Brazilian Journal Psychiatry**. v. 42, n. 6, p. 583-590, 2020. DOI: 10.1590/1516-4446- 2019-0654.

CARGIN, J.W. et al. Decline in verbal memory in non-demented older adults. **Journal Clinical Exp Neuropsychol**, v. 29, p. 706–18, 2007. DOI: 10.1080/13825580600954256.

CASTRO-COSTA, E. et al. Dimensions underlying the mini-mental state examination in a sample with low-education levels: the Bambuí Health and Aging Study. **American Journal Geriatric Psychiatry**, v. 17, n. 10, 2009, p. 863-872, 2009. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181ab8b4d.

CASTRO-COSTA, E. et al. Construct validity of mini-mental state examination across time in a sample with low-education levels: 10-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Ageing. **International Journal Geriatric Psychiatry**, v. 29, n. 12, p. 1294-1303, 2014. DOI: 10.1002/gps.4113.

CHOBANIAN, A.V. et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1206-1252, 2003. DOI: 10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2.

CHONG, T.W.H. et al. Physical activity for older Australians with mild cognitive impairment or subjective cognitive decline - A narrative review to support guideline development. **Journal Science and Medicine in Sport**, v. 23, n. 10, p. 913-920, 2020. DOI: 10.1016/j.jsams.2020.03.003.

CHUN-LIAN, M.A. et al. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. **Behav Brain Res.**, v. 317, n. 15, p. 332-339, 2017. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.067.

COLE, J.H. et al. Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. **Mol Psychiatry**; v. 24, p. 266–281, 2019. DOI: 10.1038/s41380-018-0098-1.

COSTA, M.F.F.L. et al. The Bambui Health and Aging Study (BHAS): methodological approach and preliminary results of a population-based cohort study of the elderly in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 34, p. 126-135, 2000. DOI: 10.1590/S0034-89102000000200005.

COSTA, E. et al. Is the GDS-30 better than the GHQ-12 for screening depression in the elderly people in the community? The Bambui health aging study (BHAS). **International Psychogeriatr**, v. 18, n. 3, p. 493-503, 2006. DOI: 10.1017/s1041610205002954.

CROOK, T. et al. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. **Dev Neuropsychol**, v. 2, n. 4, p. 261–276, 1986. DOI: 10.1080/87565648609540348.

CUMMINNG, G.; FINNCH, S. Inference by eye: confidence intervals and how to read pictures of data. **American Psychol.**, v. 60, n. 2, p. 170-180, 2005. DOI: 10.1037/0003-066X.60.2.170.

CUMMINNG, G. Inference by eye: Reading the overlap of independent confidence intervals. **Stat Med.**, v. 28, n. 2, p. 205-220, 2009. DOI: 10.1002/sim.3471.

CUMMINGS, J.L.; MORSTORF, T.; ZHONG, K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. **Alzheimers Res Ther.**, v. 6, n. 4, p. 37, 2014. DOI: 10.1186/alzrt269.

DE BRUIJN, R.F. et al. Determinants, MRI correlates, and prognosis of mild cognitive impairment: the Rotterdam Study. **Journal Alzheimers Dis.**, v. 42, n. 3, p. 239-49, 2014. DOI: 10.3233/JAD-132558.

DEPP, C.A.; HARMELL, A.; VAHIA, I.V. Successful Cognitive Aging. **Curr Top Behav Neurosci.**, v. 10, p. 35-50, 2012. DOI: 10.1007/7854_2011_158.

ECONOMOU, A. Memory score discrepancies by healthy middle-aged and older individuals: the contributions of age and education. **Journal International Neuropsychol Soc.**, v. 15, n. 6, p. 963–972, 2009. DOI: 10.1017/S1355617709990580.

EKELUND, U. et al. Lancet Physical Activity Series 2 Executive Committee; Lancet Sedentary Behaviour Working Group. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data

from more than 1 million men and women. **Lancet**, v. 388, n. 10051, p. 1302-1310, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30370-1.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E.; MCHUGH, P.R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal Psychiatric Res**, v.12, p. 189– 198, 1975. DOI : 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

FOTENOS, A.F. et al. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. **Neurology**, v. 64, n. 6, p. 1032–1039, 2005. DOI : 10.1212/01.WNL.0000154530.72969.11.

FUNG, H. H. Aging in Culture. **The Gerontologist**, v. 53, n. 3, p. 369–377, 2013. DOI: 10.1093/geront/gnt024.

GANGULI, M. et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. **Arch Neurol.**, v. 68, n. 6, p. 761–767, 2011. DOI: 10.1001/archneurol.2011.101.

HARADA, C.N.; NATELSON LOVE, M.C.; TRIEBEL K. Normal cognitive aging. **Clinics in Geriatric Medicine.**, v. 29, n. 4, p. 737-752, 2013. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.002.

HAY, M. et al. Hypertension and Age-Related Cognitive Impairment: Common Risk Factors and a Role for Precision Aging. **Curr Hypertens Rep.**, v. 22, n. 10, p. 80, 2020. DOI: 10.1007/s11906-020-01090-w.

HAYDEN, K.M.; WELSH-BOHMER, K.A. Epidemiology of cognitive aging and Alzheimer’s disease: contributions of the Cache County Utah study of memory, health and aging. **Curr Top Behav Neurosci.**, v. 10, p. 3–31, 2012. DOI: 10.1007/7854_2011_152.

HEFFERNAN, M. et al. Alcohol consumption and incident dementia: evidence from the Sydney memory and ageing study. **Journal Alzheimers Dis.**, v. 52, n. 2, p. 529–38, 2016. DOI: 10.3233/JAD-150537.

HOTTING, K.; RODER, B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 37, n. 9, p. 2243-2257, 2013. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005

HOGAN, D.B.; EBLY, E.M. Primitive reflexes and dementia: results from the Canadian study of health and aging. **Age Ageing.**,v. 24, n. 5, p. 375-381, 1995. DOI: 10.1093/ageing/24.5.375

IACONO, W.G. et al. The utility of twins in developmental cognitive neuroscience research: How twins strengthen the ABCD research design. **Dev Cogn Neurosci.**, v. 32, p. 30-42, 2018. DOI: 10.1016/j.dcn.2017.09.001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (2020). **Tabela 5918- População, por grupos de idade - Terceiro trimestre de 2020**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/tabela/5918>>. Acesso em 10 fev. 2021.

_____ (2019). **Em 2019 a expectativa de vida era 76,6 anos.** Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/29502-em-2019-expectativa-de-vida-era-de-76-6-ano>>. Acesso em 10 fev. 2021.

_____ (2018). **Projeção da População 2018: número de habitantes do país deve parar de crescer em 2047.** Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/21837-projecao-da-populacao-2018-numero-de-habitantes-do-pais-deve-parar-de-crescer-em-2047>>. Acesso em 10 fev. 2021.

JACK, C.R. et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. **Lancet Neurol.**, v. 9, n. 1, p. 119–128, 2010. DOI : 10.1016/S1474-4422(09)70299-6.

JENKIN, C.R. et al. Sport and ageing: a systematic review of the determinants and trends of participation in sport for older adults. **BMC Public Health**, v. 17, p. 976, 2017. DOI: 10.1186/s12889-017-4970-8.

KELLY, A. et al. Independent and interactive impacts of hypertension and diabetes mellitus on verbal memory: A coordinated analysis of longitudinal data from England, Sweden, and the United States. **Psychol Aging.**, v. 31, n. 3, p. 262-73, 2016. DOI: 10.1037/pag0000078.

KLIEGEL, M.; MOOR, C.; ROTT, C. Cognitive status and development in the oldest old: a longitudinal analysis from the Heidelberg Centenarian Study. **Arch Gerontol Geriatr.**, v. 39, n. 2, p. 143-56, 2004. DOI: 10.1016/j.archger.2004.02.004.

KNAEPEN, K. et al. Neuroplasticity – exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. **Sports Med.**, v. 40, n. 9, p. 765-801, 2010. DOI: 10.2165/11534530-000000000-00000.

KRAL, V.A. Senescent forgetfulness: benign and malignant. **Can Med A Journal**, v. 86, n. 6, p. 257–260, 1962. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1848846/>>. Acesso em: 16 nov. 2019.

LEVY, R. Aging-associated cognitive decline. **International Psychogeriatr.**, v. 6, n. 1, p. 63–68, 1994. DOI: 10.1017/S1041610294001626

LIMA-COSTA M. F.; FIRMO, J.O.A.; UCHOA, E. Cohort profile: the Bambuí (Brazil) cohort study of ageing. **Int J Epidemiol.**, v. 40, n. 4, p. 862-867, 2011. DOI: 10.1093/ije/dyq143.

_____ The Bambuí Cohort Study of Aging: methodology and health profile of participants at baseline. **Cad Saude Publica.**, v. 27, n. 3, p. 327-35. DOI: 10.1590/s0102-311x2011001500002.

LIVINGSTON, G.; SOMMERLAD, A.; ORGETA, V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. **Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2673-2734, 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **Lancet**, v. 396, n. 10248, p. 413-446, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

LLAMAS-VELASCO, S. et al. Physical activity and long-term mortality risk in older adults: A prospective population-based study (NEDICES). **Prev Med Rep**, v. 4, p. 546-55, 2016. DOI: 10.1016/j.pmedr.2016.10.002

LOPEZ-OTIN, C. et al. The hallmarks of aging. **Cell**, v. 153, n. 6, p. 1194-1217, 2013. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039

LUCK, T. et al. Prevalence of DSM-5 mild neurocognitive disorder in dementia-free older adults: results of the population-based LIFE-adult-study. **Am J Geriatr Psychiatry**, v. 25, n.4, p. 328-39, 2017. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.07.001.

MA, C.L. et al. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. **Behav Brain Res.**, v. 15, n. 317, p. 332-339, 2017. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.067.

MANINI, T.M. et al. Daily activity energy expenditure and mortality among older adults. **JAMA**, v. 296, n. 2, p. 171-179, 2006. DOI: 10.1001/jama.296.2.171.

MARIONI, R.E. et al. Cognitive lifestyle jointly predicts longitudinal cognitive decline and mortality risk. **Eur Journal Epidemiol.**, v. 29, n. 3, p. 211-219, 2014. DOI: 10.1007/s10654-014-9881-8.

MATTHEWS, F.E. et al. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? **Journal Am Geriatr Soc.**, v. 56, n. 8, p. 1424-33, 2008. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01820.x.

_____. Epidemiological Pathology of Dementia: Attributable-Risks at Death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. **PLoS Med.**, v. 6, n. 11, p. e1000180, 2009. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000180.

MCDONALD, R.B. **Biology of Aging**. 2 ed. [S.I.]: Garland Science, 2019. p. 1- 36. Disponível em: <https://www.routledge.com/Biology-of-Aging/McDonald/p/book/9780815345671>. Acesso em: 08 de out. 2019.

MCLEROY, K.R. et al. An ecological perspective on health promotion programs. **Health Educ Behav**, v. 15, n. 4, p. 351-377, 1988. DOI: 10.1177/109019818801500401.

MELO, D. M.; BARBOSA, A. J. G. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência Saúde Coletiva**, v. 20, n. 12, p. 3865-3876, 2015. DOI: 10.1590/1413-812320152012.06032015.

MITCHELL, A.J.; SHIRI-FESHKI, M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia -- meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. **Acta Psychiatr Scand.**, v. 119, n. 4, p. 252-265, 2009. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x.

MORAES, E.M.; MORAES, F.L.; LIMA, S.P.P. Características biológicas e psicológicas do envelhecimento. **Rev Med Minas Gerais**, v. 20, n. 1, p. 67-73, 2010. Disponível em:

http://www.observatorionacionaldoidoso.fiocruz.br/biblioteca/_artigos/197.pdf. Acesso em 03 de jan. 2018.

MORGAN, K. Psychological aspects of ageing. **Psychiatry**, v. 3, n. 12, p. 8-10, 2004. DOI: 10.1383/psyt.3.12.8.56781

MORITZ, D.J. et al. Neurological and psychiatric predictors of mortality in patients with Alzheimer disease in California. **Arch Neurol**, v. 54, n. 7, p. 878-885, 1997. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550190066016.

MOSTANY, R. et al. Altered synaptic dynamics during normal brain aging. **Journal Neurosci.**, v. 33, n. 9, p. 4094-104, 2013. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4825-12.2013

MUKADAM, N. et al. Population attributable fractions for risk factors for dementia in low-income and middle-income countries: an analysis using cross-sectional survey data. **Lancet Glob Health**, v. 7, n. 5, p. e596-e603, 2019. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30074-9.

MUKAMAL, K.J. et al. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. **JAMA**, v. 289, , n .11, p. 1405–1413, 2003. DOI: 10.1001/jama.289.11.1405.

NAKAGAWA, S.; CUTHILL, I.C. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. **Biol Rev Camb Philos Soc.**, v. 82, n. 4, p. 591-605, 2007. DOI: 10.1111/j.1469-185X.2007.00027.x.

NORTHEY, J.M. e t al. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. **Br J Sports Med.**, v. 52, n. 3, p.154-160, 2018. DOI: 10.1136/bjsports-2016-096587.

NORTON, S. et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. **Lancet Neurol.**, v. 13, n. 8, p. 788-94, 2014. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.

O'BRIEN, E.L.; TORRES, G.E.; NEUPERT S.D. Cognitive Interference in the Context of Daily Stressors, Daily Awareness of Age-Related Change, and General Aging Attitudes. **J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.**, v.8, n. gbaa155, 2020. DOI: 10.1093/geronb/gbaa155.

OOSTERMAN, J.M. et al. Assessing mental flexibility:neuroanatomical and neuropsychological correlates of the trail making test in elderly people. **Clin Neuropsychol.**, v. 24, n. 2, p. 203–219, 2010. DOI: 10.1080/13854040903482848.

ORMSTAD, H. et al. Alcohol consumption in the elderly and risk of dementia related death a Norwegian prospective study with a 17- year follow- up. **Int J Neurosci**, v. 126, n. 2, p. 135–144, 2016. DOI: 10.3109/00207454.2014.997876.

PADDICK, S.M. et al. Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. **Age Ageing**, v. 44, n. 4, p. 636-641, 2015. DOI: 10.1093/ageing/afv048.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION (PAHO). **Strategy and plan of action on dementias in older persons**. 54th Directing Council. 67th Session of the Regional

Committee of WHO for the Americas. Washington, DC: CD54/8, 2015 . 29 p. Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/CD54-8-e.pdf>. Acesso em: 19 de abr. 2018.

PANZA, G.A. et al. Can exercise improve cognitive symptoms of Alzheimer's disease? **Journal Am Geriatr Soc.**, v. 66, n. 3, p. 487–95, 2018. DOI: 10.1111/jgs.15241.

PARK M.H et al. Mini-Mental Status Examination as predictors of mortality in the elderly. **Acta Psychiatr Scand.**, v. 127, n. 4, p. 298–304, 2013. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2012.01918.x.

PARK, D.C.; REUTER-LORENZ P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. **Annu Rev Psychol.**, v. 60, p. 173–196, 2009. DOI: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093656.

PEDERSEN, B.K.; SALTIN, B. Exercise as medicine evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. **Scand J Med Sci Sports**, v. 25, n. 3, p. 1–72, 2015. DOI: 10.1111/sms.12581.

PERLS, T.T. et al. The relationship between age, gender and cognitive performance in the very old: the effect of selective survival. **J Am Geriatr Soc**, v. 41, n. 11, p. 1193-1201, 1993. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb07302.x

PERNA, L. et al. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. **Age Ageing**, v. 44, n. 3, p. 445-451, 2015. DOI: 10.1093/ageing/afu188

PESQUISA NACIONAL POR AMOSTRA DE DOMICÍLIOS CONTÍNUA (PNAD) (2017). **Número de idosos cresce 18% em 5 anos e ultrapassa 30 milhões em 2017**. Disponível em : <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-denoticias/noticias/20980-numero-de-idosos-cresce-18-em-5-anos-e-ultrapassa-30-milhoes-em-2017>. Acesso em: 03 de set. 2018.

PETERSEN, R.C. Mild cognitive impairment. **Contin Lifelong Learn Neurol.**, v. 22, n. 2, p. 404–418, 2016. DOI: 10.1212/CON.0000000000000313

PETERSEN, R.C. et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. **J Intern Med**, v. 275, n. 3, p. 214- 228, 2014. DOI: 10.1111/joim.12190.

_____. Mild cognitive impairment: ten years later. **Arch Neurol**, v. 66, n. 12, p. 1447–1455, 2009. DOI: 10.1001/archneurol.2009.266

PHILIPPS, V. et al. Normalized Mini-Mental State Examination for assessing cognitive change in population-based brain aging studies. **Neuroepidemiology**, v. 43, n. 1, p. 15-25, 2014. DOI: 10.1159/000365637.

PINQUART, M.; SÖRENSEN, S. Differences between caregivers and noncaregivers in psychological health and physical health: A meta-analysis. **Psychol Aging**, v. 18, n. 2, p. 250-267, 2003. DOI: 10.1037/0882-7974.18.2.250.

PLAN AND OPERATION OF THE THIRD NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. **Vital Health Stat**, v. 32, p. 1-407, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7975354/>. Acesso em: 17 de jul. 2018.

RAIT, G. et al. Prevalence of cognitive impairment: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. **Age Ageing**, v. 34, n. 3, p. 242-248, 2005. DOI: 10.1093/ageing/afi039.

RAMALHO, J.R. et al. Physical activity and all-cause mortality among older Brazilian adults: 11-year follow-up of the Bambui Health and Aging Study. **Clin Interv Aging**, v. 10, p. 751-758, 2015. DOI: 10.2147/CIA.S74569.

RASQUIN, S. et al. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. **Dement Geriatr Cogn Disord**, v. 19, n. 2, p. 113-119, 2005. DOI: 10.1159/000082662.

RENDEIRO, C.; RHODES, J.S. A new perspective of the hippocampus in the origin of exercise-brain interactions. **Brain Struct Funct**, v. 223, n. 6, p. 2527-2545, 2018. DOI: 10.1007/s00429-018-1665-6.

RICHARDSON, C. et al. Two-decade change in prevalence of cognitive impairment in the UK. **Eur Journal Epidemiol**, v. 34, n. 11, p. 1085-1092, 2019. DOI: 10.1007/s10654-019-00554-x.

ROVIO, S. et al. The effect of midlife physical activity on structural brain changes in the elderly. **Neurobiol. Aging**, v. 31, n. 11, p. 1927-1936, 2010. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.10.007.

ROSENSTOCK, I.M.; STRECHER, V.J.; BECKER, M.H. Social learning theory and the health belief model. **Health Educ Behav**, v. 15, n. 2, p. 175-183, 1988. DOI: 10.1177/109019818801500203.

ROSNESS, T.A. et al. Associations between Physical Activity in Old Age and Dementia-Related Mortality: A Population-Based Cohort Study. **Dement Geriatr Cogn Dis Extra**, v. 4, n. 3, p. 410-418, 2014. DOI: 10.1159/000367938

ROWE, J.W. et al. Successful aging. **Gerontologist**, v. 37, n. 4, p. 433-440, 1997. DOI: 10.1093/geront/37.4.433

ROWE, J.W.; KAHN, R.L. Human Aging: Usual and Successful. **Source Sci New Ser**, v. 237, n. 4811, p. 143-149, 1987. DOI: 10.1126/science.3299702.

RUITENBERG, A. et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. **Lancet**, v. 359, n. 9303, p. 281-286, 2002. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07493-7.

SACHDEV, P.S. et al. The prevalence of mild cognitive impairment in diverse geographical and ethnocultural regions: the COSMIC collaboration. **PLoS ONE**, v. 10, n. 11, p. e0142388, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0142388

SACHS, G.A. et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. **Ann Intern Med.**, v. 155, n. 5, p. 300-308, 2011. DOI: 10.7326/0003-4819-155-5-201109060-00007.

SACHS-ERICSSON, N.; BLAZER, D. G. The new DSM-5 diagnosis of mild neurocognitive disorder and its relation to research in mild cognitive impairment. **Aging & Mental Health**, v. 19, n.1, p. 2-12, 2015. DOI: 10.1080/13607863.2014.920303.

SALTHOUSE, T.A. et al. Effects of adult age and working memory on reasoning and spatial abilities. **J Exp Psychol Learn Mem Cogn**, v. 15, n. 3, p. 507–16, 1989. DOI: 10.1037//0278-7393.15.3.507.

_____ Aging of attention: does the ability to divide decline? **Mem Cognit.**, v. 23, n. 1, p. 59–71, 1995. DOI: 10.3758/bf03210557.

SALTHOUSE, T.A. Decomposing age correlations on neuropsychological and cognitive variables. **Journal Int Neuropsychol Soc.**, v. 15, n. 5, p. 650–61, 2009. DOI: 10.1017/S1355617709990385.

_____ Selective review of cognitive aging. **Journal Int Neuropsychol Soc.**, v. 16, n. 5, p. 754–760, 2010. DOI: 10.1017/S1355617710000706

_____ Consequences of age-related cognitive declines. **Ann Rev Psychol.**, v. 63, p. 1201–1226, 2012. DOI: 10.1146/annurev-psych-120710-100328.

SANTABÁRBARA, J. et al. Mortality in Mild Cognitive Impairment Diagnosed with DSM-5 Criteria and with Petersen's Criteria: A 17-Year Follow-Up in a Community Study. **American J Geriatr Psychiatry**, v. 24, n. 11, p. 977-986, 2016. DOI: 10.1016/j.jagp.2016.07.005.

SCHOTT, J.M. The neurology of ageing: what is normal? **Pract Neurol**, v. 17, n. 3, p. 172-182, 2017. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001566.

SEABRA, M.L.V. et al. Avaliação do teste “Mini- mental state” em voluntários e pacientes brasileiros. **Rev ABP-APL**, v. 12, n. 1, p. 1–7, 1990. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-198502>>. Acesso em 03 de set. 2018.

SINGH-MANOUX, A. et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall IIprospective cohort study. **The BMJ**, v. 344, n. 7622, p. 1-8, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d7622>

SLADE, K.; PLACK, C.J.; NUTTALL, H.E. The Effects of Age-Related Hearing Loss on the Brain and Cognitive Function. **Trends Neurosci.**, v. 43, n. 10, p. 810-821, 2020. DOI: 10.1016/j.tins.2020.07.005.

STEINERMAN, J.R. et al. Modeling cognitive trajectories within longitudinal studies: a focus on older adults. **Journal American Soc.**, v. 58, n. 2, p. 313-318, 2010. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02982.x.

STEPHAN, B.C. et al. Early cognitive change in the general population: how do different definitions work? **Journal American Geriatr Soc.**, v. 55, n. 10, p. 1534-1540, 2007. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01386.x.

SUN, F.; NORMAN, I.J.; WHILE, A.E. Physical activity in older people: a systematic review. **BMC Public Health**, v. 6, n. 13, p. 449, 2013. DOI: 10.1186/1471-2458-13-449.

TARI, A.R. et al. Temporal changes in cardiorespiratory fitness and risk of dementia incidence and mortality: a population-based prospective cohort study. **Lancet Public Health**, v. 4, n. 11, p. e565-e574, 2019. DOI: 10.1016/S2468-2667(19)30183-5.

TOPIWALA, A.; EBMEIER, K.P. Effects of drinking on late-life brain and cognition. **Evid Based Ment Health**, v. 21, n. 1, p. 12-15, 2018. DOI: 10.1136/eb-2017-102820.

UNITED NATIONS. (2017). **World Population Prospects: the 2017 Revision**. Disponível em: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-the-2017-revision.html>. Acesso em: 02 de abr. 2019.

VANCAMPFORT, D. et al. Physical activity and loneliness among adults aged 50 years or older in six low- and middle-income countries. **Int Journal Geriatr Psychiatry**, v. 34, n. 12, p. 1855-1864, 2019. DOI: 10.1002/gps.5202.

VAN REEKUM, C. M. et al. Aging is associated with a prefrontal lateral-medial shift during picture-induced negative affect. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 13, n. 2, p. 156–163, 2018. DOI: 10.1093/scan/nsx144

VASSILAKI, M. et al. Mortality in mild cognitive impairment varies by subtype, sex, and lifestyle factors: the Mayo Clinic Study of Aging. **J Alzheimers Dis.**, v. 45, n. 4, p. 1237-1245, 2015. DOI: 10.3233/JAD-143078.

WARD, A. et al. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. **Alzheimer's Dement J Alzheimer's Assoc.**, v. 8, n. 1, p. 14–21, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.01.002>.

WECKER, N.S. et al. Mental flexibility: age effects on switching. **Neuropsychology**, v. 19, n. 3, p. 345–52, 2005. DOI: 10.1037/0894-4105.19.3.345.

WILSON, R.S. et al. The influence of cognitive decline on well-being in old age. **Psychol Aging.**, v. 28, n. 2, p. 304-13, 2013. DOI: 10.1037/a0031196.

WINBLAD, B. et al. Mild Cognitive Impairment - beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **J Internal Med.**, v. 256, n. 3, p. 240–246, 2004. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). (2010). **Global recommendations on physical activity for health**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979>. Acesso em 03 de fev. 2020.

ZANTO, T.P.; GAZZALEY, A. Aging of the frontal lobe. **Handb Clin Neurol.**, v. 163, p. 369-389, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-804281-6.00020-3.

ZEC, R.F. et al. A longitudinal study of confrontation naming in the “normal” elderly. **Journal Int Neuropsychol Soc.**, v. 11, p. 716-726, 2005. DOI: 10.1017/S1355617705050897.

ZHENG, D.D. et al. Longitudinal Associations Between Visual Impairment and Cognitive Functioning: The Salisbury Eye Evaluation Study. **JAMA Ophthalmol.**, v. 136, n. 9, p. 989-995, 2018. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2493.

ZOTCHEVA, E. et al. Leisure-Time Physical Activity Is Associated With Reduced Risk of Dementia-Related Mortality in Adults With and Without Psychological Distress: The Cohort of Norway. **Front Aging Neurosci.**, v. 10, p. 151, 2018. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00151

9. APÊNDICES

9.1 APÊNDICE A - Comprovante de publicação do 1º artigo no periódico *Brazilian Journal Psychiatry*



Braz J Psychiatry, 2020 xxx-xxx;00(00):000-000
doi:10.1590/1516-4446-2019-0654
Brazilian Psychiatric Association

ORIGINAL ARTICLE

Mild and moderate cognitive impairment and mortality among Brazilian older adults in long-term follow-up: The Bambui Health Aging Study

Cecilia G. Campos,¹ Breno S. Diniz,^{2,3} Josélia O. Firmo,¹ Maria F. Lima-Costa,^{1,4} Sergio L. Blay,⁵ Erico Castro-Costa¹

¹Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte, MG, Brazil.

²Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, ON, Canada. ³Geriatric Psychiatry Division, Center for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada. ⁴Departamento de Medicina Preventiva e Social, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil. ⁵Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.

Objective: To compare mortality in older adults with and without mild or moderate cognitive impairment over 15 years of follow-up in a middle-income country, where little information on this subject is available.

Methods: A total of 1,281 community-dwelling older adults were followed-up for a median of 13.3 years. We evaluated their cognitive impairment using the Mini-Mental State Examination, categorizing it as none (1.0 SD above cutoff means), mild (1.0 SD below cutoff means) or moderate (2.0 SD below cutoff means). The date of death was determined by reviewing death certificates. Cox's proportional hazards models were used to evaluate the risk of mortality in participants with cognitive impairment.

Results: Participants with mild or moderate cognitive impairment had a higher mortality risk than those without it in the unadjusted model, but these associations did not remain in the final model. After sex stratification, only men with moderate cognitive impairment had a higher mortality risk in the final model.

Conclusion: The findings suggest an association between moderate cognitive impairment and all-cause mortality in men in a large Brazilian cohort of older adults.

Keywords: Older adults; mortality; cognitive impairment; longitudinal study; follow-up

Introduction

Cognitive impairment is an intermediate stage between normal cognitive aging and dementia. Although diagnosing subclinical cognitive impairment is essential for identifying individuals at high risk of dementia, this task is complex and challenging due to a lack of standardized diagnostic criteria.¹ Cognitive impairment varies from strict clinical criteria for mild cognitive impairment (MCI)²⁻⁵ to definitions of cognitive decline used in population-based studies, which cover a broader range of dysfunctions.⁶⁻⁸

Six previous longitudinal studies from high-income countries have shown that individuals with cognitive impairment have a higher mortality risk than healthy controls.⁷⁻¹² However, these studies measured cognitive impairment differently. In four of these studies, cognitive impairment was identified by one-time administration of a cognitive functioning scale,^{6-8,11} while in the other two it was diagnosed according to MCI criteria.^{9,10,12} Data on

the association between cognitive impairment and mortality is scarce in low- and middle-income countries: a single Tanzanian study¹³ applied MCI criteria and found that, after adjusting for the effects of age, sex, and education, a higher mortality risk was associated with cognitive impairment.

The cognitive decline model used in population-based studies is different from and more prevalent than strict MCI criteria, including a higher rate of progression to dementia.^{14,15} Consistently lower rates of progression from MCI to dementia are found in community services than in specialty and clinical research services.^{16,17} Furthermore, the findings of population-based studies indicate that many individuals with MCI remain stable or even revert to normal during follow-up.¹⁶⁻¹⁸ Thus, the objective of the current study was to compare mortality in individuals with and without cognitive impairment according to population-based criteria over 15 years of follow-up in Brazil, a middle-income country.

Correspondence: Erico Castro-Costa, Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento, Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz, Av. Augusto de Lima, 1715, CEP 30190-002, Belo Horizonte, MG, Brazil.
E-mail: ericocastrocosta@gmail.com
Submitted Aug 13 2019, accepted Feb 06 2020.

How to cite this article: Campos CG, Diniz BS, Firmo JO, Lima-Costa MF, Blay SL, Castro-Costa E. Mild and moderate cognitive impairment and mortality among Brazilian older adults in long-term follow-up: The Bambui Health Aging Study. *Braz J Psychiatry*. 2020;00:000-000. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0654>

Methods

Study area and population

This analysis was carried out using data from a 1997 population-based prospective cohort study on aging in Bambuí, a city of approximately 15,000 inhabitants in Minas Gerais, Brazil. The city's United Nations' Human Development Index was 0.70, implying medium development, and its life expectancy was 70.2 years in 1991.¹⁹ The city has one general hospital and approximately one physician per 1,000 inhabitants. Its main economic activities are agriculture (particularly farming) and commerce.¹⁹

The procedures of the Bambuí Cohort Study of Aging have been described elsewhere.¹⁹ Briefly, the baseline cohort population consisted of all residents aged 60 years and over on January 1, 1997, who were identified through a private census of the city. Of a total of 1,742 older residents identified in this census, 92.2% (1,606) were interviewed and 85.9% (1,496) underwent clinical examination during the baseline survey, which consisted of hematological assays, biochemical assays, and serological tests for Chagas disease, electrocardiogram, and anthropometric and blood pressure measurement.

The interviews lasted approximately 90 min and were carried out in the participants' homes. Each interview was completed in one or two visits (within 1 week), depending upon the respondent's need for rest. Neither the interviewers nor the respondents were aware of the clinical results at the time of the interview. A sample of 10% of participants was selected for reliability assessment. Cohort members underwent annual follow-ups, consisting of standardized interviews and death certificate verification.

Mortality data source

Deaths occurring up to December 31, 2011 were included in this analysis. Deaths were reported by next of kin during the annual follow-up interview and were verified through the Brazilian Ministry of Health's mortality information system. Similar procedures were used to verify the death of individuals who moved away from the study area (5.2%). The endpoint in this analysis was death from any cause.

Cognitive assessment

The Bambuí Cohort Study of Aging questionnaire included a standard Brazilian version of the Mini-Mental State Examination (MMSE).²⁰ In the Brazilian validation study, some questions were modified according to their relevance to the target population. Questions about the season, the building, and the floor in the original orientation section²¹ were replaced with the period of the day, the room, and the address in the Brazilian version.²⁰ In the registration and recall section, the words used were *gato* (cat), *árvore* (tree), and *violão* (guitar). In the attention and calculation section, serial fives replaced serial sevens, and for the reverse spelling task, "World" was replaced by "Maria," due to its common usage in Brazilian culture. Previous analysis showed that the MMSE version used in this study had cross-cultural equivalence and invariance or stability

over time in its factor structure.^{22,23} According to total MMSE scores, cognitive impairment was classified as none (1.0 standard deviation [SD] above cutoff means), mild (1.0 SD below cutoff means) or moderate (2.0 SD below cutoff means). These groupings were applied to allow comparison with previous research.⁸

Sociodemographic characteristics

Data were collected on the following variables: age, sex, number of complete years of education (< 4 years vs. ≥ 4 years: 4 years was the statutory primary education for this population), marital status (married or living together vs. single, separated, divorced, or widowed), and self-reported ethnicity (Caucasian vs. non-Caucasian, e.g. African or mixed ethnicity).

Lifestyle variables

Alcohol consumption was determined through the question: "During the previous 12 months, on average, how often have you drunk alcohol?"; caffeine consumption was determined through the question: "How many cups of coffee, tea, or other caffeinated drinks have you had daily in the last 12 months?" Current smokers were defined as participants who had smoked at least 100 cigarettes in their lifetime and were still smokers. Physical activity level was determined through the question: "During your leisure time in the previous 90 days, how many times did you go for a walk, work out, or participate in sports for at least 20-30 min?"

Functional status and health conditions

Functional impairment was defined as the inability to independently perform at least one of the following five activities of daily living: dressing, walking across a room, bathing or showering, eating, getting in or out of bed, and using the toilet. Body mass index (BMI) was assessed in a visit to the Bambuí field clinic using the standard protocol. Diabetes mellitus was defined as a fasting blood glucose level ≥ 126 mg/dL and/or current use of insulin or oral antidiabetic drug treatment.²⁴ Infection with *T. cruzi* was assessed by two parallel methods. Infection was defined as seropositivity in both indirect hemagglutination assay (Biolab-Mérieux, Rio de Janeiro, Brazil) and enzyme-linked immunosorbent assay (Abbott, São Paulo, Brazil). Information on lifetime history of stroke was obtained by interview according to methods described elsewhere.²⁵ Hypertension was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg and/or the use of antihypertensive drugs.²⁶ Genomic DNA for APOE genotyping was extracted from blood samples using a Wizard® Genomic DNA Purification System (Promega, Madison, USA). In the present analysis, we considered three groups of gene composition for the ε4 allele: absent, homozygous (ε4ε4), and heterozygous (42.8% is ε2ε4 and 57.2% is ε3ε4).

Depressive symptoms were assessed by the General Health Questionnaire-12, using a cutoff of 4/5 to define case-level symptomatology.²⁷

Statistical analysis

The follow-up period was from the date of the first examination until the date of death or the study endpoint (December 31, 2011). Mortality rates were estimated using the person-time method (the number of deaths divided by person-years of follow-up). Hazard ratios (HR) for death in each cognitive impairment category were estimated by Cox's proportional hazards regression modeling. Gender, years of education, being unmarried (including separated, divorced, or widowed status), self-reported ethnicity, alcohol consumption, smoking, exercise, physical function, diabetes mellitus, infection with *T. cruzi*, stroke, hypertension, APOE ϵ 4 allele, and depressive symptoms were used as categorical measures, while age, caffeine consumption, and BMI were used as continuous measures.

The analysis was based on four models, which were performed for the total sample and then stratified according to gender. First, we estimated the crude association between cognitive impairment and mortality, and then adjusted incrementally for 1) demographic variables, 2) lifestyle, and 3) health measures. A formal test of the proportional-hazards assumption based on Schoenfeld residuals was also performed. All analyses were performed in Stata version 14.1.

Ethics

The project was approved by the ethics committee of the Fundação Oswaldo Cruz, Brazil.

Results

The mean follow-up duration was 11.0 years (median: 13.3), corresponding to 14,120.4 person-years at risk. A total of 639 subjects died during follow-up (crude mortality rates for mild and moderate cognitive impairment were 69.1 per 1,000 person-years and 93.9 per 1,000 person-years, respectively). There were no significant differences between participants included and excluded from the analysis regarding gender (degrees of freedom [df] = 1; $\chi^2 = 0.09$; $p = 0.752$) and education (df = 1; $\chi^2 = 0.89$; $p = 0.343$), although the included participants were younger (df = 1; $\chi^2 = 4.33$; $p = 0.03$). Table 1 summarizes the baseline sociodemographic and other characteristics of the 1,281 participants with complete baseline information for all variables, divided according to cognitive impairment level.

Association between cognitive impairment and all-cause mortality

Table 2 shows the HR for all-cause mortality according to cognitive impairment for all participants and stratified according to gender. In the unadjusted HR model, the mortality risk was increased in participants with mild (HR: 1.71; 95% confidence interval [95%CI] 1.36-2.15) and moderate cognitive impairment (HR: 2.50; 95%CI: 1.54-4.05). However, the associations did not remain significant in the final model (HR MCI: 1.15; 95%CI 0.89-1.48

and HR moderate cognitive impairment: 1.35; 95%CI 0.81-2.24).

After gender stratification, only MCI increased the mortality risk in the unadjusted analysis (HR: 1.92; 95% CI 1.40-2.62), although it did not remain significant in the final model (HR: 1.35; 95%CI 0.96-1.88) for female participants. In male participants, mortality risk was increased by both MCI (HR: 1.42; 95%CI 1.01-2.00) and moderate cognitive impairment (HR: 3.30; 95%CI 1.69-6.45) in the unadjusted analysis, although only moderate cognitive impairment remained significant in the final model (HR: 2.30; 95%CI 1.12-4.74).

Figure 1 shows the estimated survivor function for the six curves (each cognitive functioning group for each sex). Compared to women with no cognitive impairment (the reference group), men with moderate cognitive impairment had the highest mortality risk (HR: 3.37; 95%CI 1.71-6.62) followed by men with MCI (HR: 1.55; 95%CI 1.05-2.25).

Discussion

Our results indicated that mild and moderate cognitive impairment, as determined by a single screening with the MMSE, were not associated with mortality risk in the entire sample after controlling for covariables. However, we found that gender did moderate mortality risk in this population, since men with moderate cognitive impairment had a significantly higher independent risk of mortality.

To our knowledge, only two other investigations, both in developed countries, have examined the association of cognitive decline and excess mortality using cognitive assessment similar to that of the present study. In the first, Park et al.⁹ investigated whether cognitive impairment is independently associated with increased long-term mortality in community-dwelling Koreans aged 60 years or older. At baseline, their participants were screened for cognitive impairment with the MMSE and were categorized into groups with no, mild, or moderate cognitive impairment. Their regression analysis included several variables, representing either confounders or mediators in the relationship between cognitive impairment (including different domain measurements) and mortality. Their results indicated that both mild and moderate cognitive impairment are associated with an increased risk of mortality. Although their sample was larger than ours (2,712 vs. 1,276), the adjusted analysis was not rigorous enough to rule out confounders, since it did not include age, gender, education, exercise, current smoking, depression, osteoporosis, hyperlipidemia, and cerebrovascular diseases as factors. However, we used two approaches to investigate the extent to which a relationship between cognitive impairment and mortality was independent of potential confounding variables. First, we included numerous additional confounding factors, including APOE ϵ 4 allele, impaired physical functioning, BMI, alcohol and caffeine consumption, and self-reported ethnicity. Second, we carried out a proportional hazards test, which was consistent with a constant HR over the follow-up period.

Table 1 Baseline characteristics of all study participants according to cognitive impairment (n=1,281)

Characteristics	Total (n=1,281)	No cognitive dysfunction (n=1,134)	Mild cognitive dysfunction (n=126)	Moderate cognitive dysfunction (n=21)	p-value [†]
Sociodemographic					
Male (vs. female)	38.8	38.1	46.0	42.8	0.208
Age, years (median/range)*	67 (63-73)	67 (63-73)	70 (65-78)	71 (64-78)	< 0.0001
Marital status, unmarried (vs. married)	50.0	48.1	61.9	80.9	< 0.0001
Education, < 4 (vs. ≥ 4 years)	63.4	59.5	93.6	95.2	< 0.0001
Ethnic self-classification, non-Caucasian (vs. Caucasian)	40.1	34.0	45.8	54.3	0.038
Lifestyle					
Caffeine consumption, cups (median/range)*	3 (2-6)	3 (2-6)	4 (2-8)	4 (2-6)	0.295
Current smokers (vs. non-smokers)	17.8	16.8	26.2	19.1	0.033
No physical activity in the last 90 days (vs. some)	86.9	86.4	89.7	100.0	0.119
Alcohol consumption, ≥ once in a week (vs. < once)	18.9	18.7	22.2	9.5	0.342
Physical health and laboratory exams					
Impaired physical functioning (vs. unimpaired)	9.6	8.8	13.5	28.6	0.003
Body mass index, kg/m ² (median/range)*	24.9 (21.7-28.0)	25.1 (21.8-28.2)	23.2 (20.4-26.1)	23.5 (21.6-29.1)	< 0.0001
Diabetes mellitus (vs. negative)	14.7	15.3	9.5	14.3	0.226
Infection with <i>Trypanosoma cruzi</i> (vs. no infection)	37.1	34.4	54.8	76.2	< 0.0001
Stroke (vs. no stroke)	8.5	5.2	13.8	15.6	0.091
Hypertension (vs. no hypertension)	61.7	61.0	69.8	52.4	0.104
APOE ε4 allele					
Absent	74.9	75.4	69.8	76.2	
Homozygous (ε4:ε4)	23.3	23.4	23.0	23.8	
Heterozygous (ε2:ε4, ε3:ε4)	1.8	1.2	7.1	0.0	
Depressive symptoms, GHQ ≥ 5 (vs. < 5)	36.9	34.9	47.6	76.2	< 0.0001
Person-years at risk					
Mean	14,120.4	12,723.2	1,216.2	180.9	
Median	11.0	11.2	9.6	8.6	
	13.3	13.6	9.8	8.9	

Data presented as percentages, unless otherwise specified.

GHQ = General Health Questionnaire.

Bold font denotes p-value ≤ 0.05.

The analysis included only participants with data for all variables.

Unmarried included separated, divorced, or widowed.

* Ranges in continuous variable from 25th to 75th percentiles.

[†] p-values were estimated by chi-squared test and Kruskal-Wallis test for categorical and continuous variable with nonparametric distribution, respectively.

Table 2 Hazards ratios for all-cause mortality in older adults according to cognitive impairment and gender (n=1,276)

	Death (n)	Mortality rate (95%CI) (per 1,000 person-years)	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
All (n=1,276)						
No cognitive impairment	538	42.3 (38.8-46.0)	1.00	1.00	1.00	1.00
Mild cognitive impairment	84	69.1 (55.8-85.5)	1.71 (1.36-2.15)	1.22 (0.95-1.56)	1.15 (0.89-1.47)	1.15 (0.89-1.48)
Moderate cognitive impairment	17	93.9 (68.4-131.1)	2.50 (1.54-4.05)	1.67 (1.02-2.74)	1.67 (1.02-2.73)	1.35 (0.81-2.24)
Women (n=780)						
No cognitive impairment	312	38.3 (34.3-42.8)	1.00	1.00	1.00	1.00
Mild cognitive impairment	45	69.5 (51.9-93.2)	1.92 (1.40-2.62)	1.37 (0.99-1.90)	1.35 (0.97-1.87)	1.35 (0.96-1.88)
Moderate cognitive impairment	8	69.1 (34.5-138.2)	1.97 (0.97-3.99)	1.33 (0.66-2.72)	1.30 (0.64-1.64)	1.00 (0.48-2.09)
Men (n=496)						
No cognitive impairment	226	49.3 (43.3-56.2)	1.00	1.00	1.00	1.00
Mild cognitive impairment	39	68.5 (50.0-93.8)	1.42 (1.01-2.00)	1.09 (0.76-1.58)	1.02 (0.70-1.48)	1.02 (0.70-1.50)
Moderate cognitive impairment	9	138 (71.8-265.3)	3.30 (1.69-6.45)	2.16 (1.08-4.34)	2.33 (1.15-4.71)	2.30 (1.12-4.74)

Data presented as hazards ratios (95% confidence interval [95%CI]), unless otherwise specified.

Bold font denotes p-value \leq 0.05.

Cox's proportional hazards regression (hazard ratios).

Model 1: unadjusted; model 2: adjusted according to sociodemographic characteristics (gender, age, marital status, education, ethnic self-classification); model 3: model 2 + lifestyle (coffee consumption, tobacco use, alcohol consumption, physical exercise); model 4: model 3 + health (physical functioning, body mass index, diabetes mellitus, hypertension, T. cruzi infection, stroke, APOE ϵ 4 allele, and depressive symptoms).

The second study, conducted by Bassuk et al. in New Haven, CT, USA,⁶ investigated the effects of cognitive impairment on excess mortality among community-dwelling adults aged 68 years or older, using MMSE scores to assess cognition. Their results indicated a strong relationship between both mild and severe cognitive impairment and mortality in participants under 80 years of age over a 3-year follow-up period. However, this study differed from ours in that MMSE scores were not assessed according to normative cognitive modeling,²⁸ which reduces ceiling and floor effects and would be desirable in a study of the increasing burden of multiple forms of pathological damage to the brain.²⁹ Thus, their results are not strictly comparable with ours.

Other investigations have assessed the association between cognition and mortality in different ways. A study by Paddick et al. in Tanzania,¹³ a low-income country, demonstrated that cognitive decline (i.e., MCI) was associated with higher mortality rates than no cognitive impairment. In Indianapolis, IN, USA, Sachs et al.⁶ investigated whether cognitive impairment is independently associated with increased long-term mortality in primary care patients aged 60 years or older. At baseline, they screened patients for cognitive impairment with the Short Portable Mental Status Questionnaire, categorizing them into groups with no, mild, or moderate to severe cognitive impairment. They found that both mild and moderate to severe cognitive impairment are associated with an increased risk of mortality.

Our results showed an association between cognitive decline and excess mortality, particularly among men. Comparison with other studies could be compromised by methodological differences, such as study design, assessment instruments, sociocultural characteristics, health-care access, treatment options, etc. However, such discrepancies were found even in the most directly comparable studies, in which cognitive impairment was measured and classified with the MMSE.^{6,8} Despite the methodological differences, however, our findings on gender differences agree with one German and two American studies in that men with cognitive impairment had shorter survival times.^{11,30,31}

The mechanism for gender differences in the association between cognitive impairment and mortality risk has seldom been investigated. Some researchers have proposed that dementia severity is a less significant predictor of survival in women than in men.³⁰

Alternatively, the same group proposed that the MMSE may be a more valid indicator of dementia severity in men than women, perhaps because social or cultural factors influence MMSE scores differently by sex.³⁰ Furthermore, other mechanisms for dementia in men and women have been suggested, such as different profiles of comorbid illness and different causes of cognitive impairment.³¹

The association between high mortality risk and moderate cognitive impairment found in men could also be related to lifestyle differences with women. Univariate analysis revealed robust gender differences in alcohol consumption (40.1 in men vs. 5.5% in women) and smoking (29.3 in men vs. 10.6% in women). Although several large epidemiological studies have reported a lower risk of

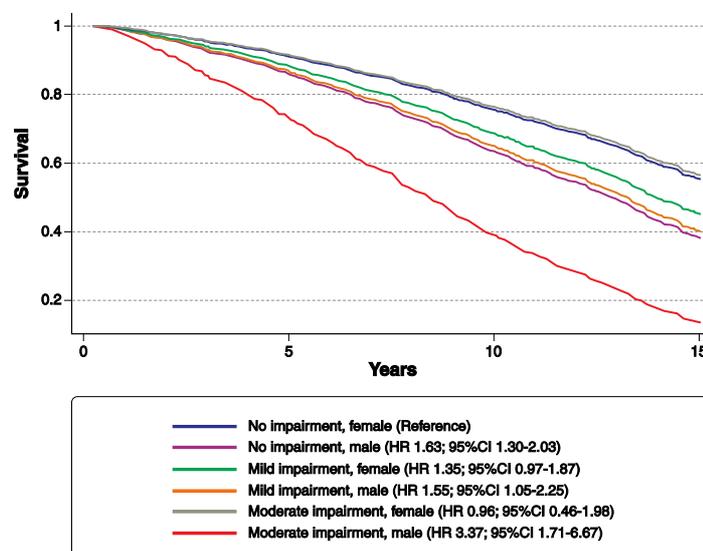


Figure 1 Cox's proportional hazards regression according to cognitive impairment group. 95%CI = 95% confidence interval; HR = hazard ratios.

dementia in light to moderate drinkers than abstainers.³²⁻³⁵ a large longitudinal study in Norway recently reported a higher rate of dementia-related deaths in moderate drinkers than abstainers.³⁶ This inconsistency has been ascribed to residual confounding, and Mendelian randomization has been recommended.³⁷ The two studies that applied this technique found that moderate drinking has neither a protective effect on cognitive decline in older men (defined as MMSE < 23/30; 6-year follow-up)³⁸ nor a protective association with MMSE performance or word recall (cross-sectional study).³⁷ Regarding smoking a risk factor for dementia and cognitive decline, a meta-analysis of 19 prospective studies³⁹ found that current older smokers at baseline had an increased risk of dementia and cognitive decline than older adults who never or formerly smoked.

Our study is the first to address the association between cognitive impairment and mortality in South America, adding to the limited evidence from low- and middle-income countries. Its strengths include: 1) cognitive modeling based on MMSE scores, which reduces the influence of short-term changes in mood, pain, sleep, stress or physiological measures (such as serum glucose, blood pressure, and oxygen saturation); 2) the use of an MMSE version that has been validated for the Brazilian population; 3) mortality was determined over 15 years of follow-up in a large population-based cohort with a high response rate and minimal attrition; and 4) the analysis included adjustment for a range of potential confounders, including APOE $\epsilon 4$ allele, impaired physical functioning, BMI, etc. The fact that the proportional hazards were consistent throughout

the follow-up period further reduces the likelihood of confounding.

However, our study has some limitations that could affect interpretation of the results. Generalizability may be restricted because participants were obtained from a single city in southeastern Brazil, and most participants had low educational and socioeconomic status. However, the demographic characteristics of our study participants are very similar to the overall Brazilian population. Since cognition was only assessed at baseline, we could not evaluate the trajectory of cognitive impairment and its effects on mortality risk over the follow-up period, which was a significant weakness. The low accuracy of cause-of-death coding in the mortality information system did not allow a deeper exploration of the data on this issue. There were only nine males in the moderate cognitive impairment group, which could have led to lower precision and power. Thus, the HR (CI) was not as high as expected. Finally, the HR (CI) for moderate cognitive impairment in men and women overlapped. Statisticians have traditionally considered CI overlap between two independent groups to demonstrate no statistically significant difference between them.⁴⁰⁻⁴² However, this discussion has referred to normal populations and symmetrical CI for sample means. When comparing proportions bounded by categories (as we did), such CIs are generally asymmetrical, i.e., that the lower and upper arms are of unequal length.³³ In such cases, overlapping CI could indicate a statistically significant difference when it is about half the average of arm length or $p \leq 0.01$, as we found in our analysis.⁴¹

In conclusion, our findings suggest an association between moderate cognitive impairment and all-cause mortality in men in a large Brazilian cohort of older adults. However, future studies are needed to both replicate these results, determine which mechanisms underly this phenomenon, and determine whether there are effective measures to reduce mortality in such cases.

Acknowledgements

The Bambuí Cohort Study of Aging was carried out by a team of researchers based at the Fundação Oswaldo Cruz in the state of Minas Gerais, Brazil. Funding was provided by the Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológicos (CNPq), and the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG). JOAF, MFL-C, BSD, and SLB received grants from CNPq (305274/2014-7). BSD currently receives research support from the National Institute of Mental Health (MH114970-01, MH115953-01, and R03MH115212-01).

Disclosure

The authors report no conflicts of interest.

References

- Richardson C, Stephan BC, Robinson L, Brayne C, Matthews FE; Cognitive Function and Ageing Study Collaboration. Two-decade change in prevalence of cognitive impairment in the UK. *Eur J Epidemiol*. 2019;34:1085-92.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Washlund 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;256:240-46.
- Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Gefa YE Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66:1447-55.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013.
- 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. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-9.
- Bassuk SS, Wypij D, Berkman LF. Cognitive impairment and mortality in the community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*. 2000;151:676-88.
- Sachs GA, Carter R, Holtz LR, Smith F, Stump TE, Tu W, et al. Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;155:300-8.
- Park MH, Kwon DY, Jung JM, Han C, Jo I, Jo SA. Mini-mental status examination as predictors of mortality in the elderly. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127:298-304.
- Santabárbara J, Gracia-García P, Pérez G, López-Antón R, De La Cámara C, Ventura T, et al. Mortality in mild cognitive impairment diagnosed with DSM-5 criteria and with Petersen's criteria: A 17-year follow-up in a community study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24:977-86.
- de Bruijn RF, Akoudad S, Creemers LG, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. Determinants, MRI correlates, and prognosis of mild cognitive impairment: the Rotterdam study. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 3: S239-49.
- Perna L, Wahl HW, Mons U, Saum KU, Holleczek B, Brenner H. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015;44:445-51.
- Vassilaki M, Cha RH, Aakre JA, Therneau TM, Geda YE, Mielke MM, et al. Mortality in mild cognitive impairment varies by subtype, sex, and lifestyle factors: the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis*. 2015;45:1237-45.
- Paddick SM, Kisoli A, Dotchin CL, Gray WK, Chaote P, Longdon A, et al. Mortality rates in community-dwelling Tanzanians with dementia and mild cognitive impairment: a 4-year follow-up study. *Age Ageing*. 2015;44:636-41.
- Stephan BC, Matthews FE, McKeith IG, Bond J, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Early cognitive change in the general population: how do different definitions work? *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1534-40.
- Hogan DB, Ebly EM. Primitive reflexes and dementia: results from the Canadian study of health and aging. *Age Ageing*. 1995;24:375-81.
- Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr*. 2004;16:129-40.
- Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2009;119:252-65.
- Matthews FE, Stephan BC, McKeith IG, Bond J, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Two-year progression from mild cognitive impairment to dementia: to what extent do different definitions agree? *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1424-33.
- Lima-Costa MF, Firmo JO, Uchoa E. Cohort profile: the Bambuí (Brazil) cohort study of ageing. *Int J Epidemiol*. 2011;40:862-7.
- Seabra MLV, Concilio GV, Villares JB, Carlini EA. Avaliação do teste "Mini-mental state" em voluntários e pacientes brasileiros. *Rev ABP-APL*. 1990;12:1-7.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
- Castro-Costa E, Fuzikawa C, Ferri C, Uchoa E, Firmo J, Lima-Costa MF, et al. Dimensions underlying the mini-mental state examination in a sample with low-education levels: the Bambuí health and aging study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17:863-72.
- Castro-Costa E, Dewey ME, Uchoa E, Firmo JO, Lima-Costa M F, Stewart R. Construct validity of mini-mental state examination across time in a sample with low-education levels: 10-year follow-up of the Bambuí cohort study of ageing. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014;29:1294-303.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl. 1): S13-27.
- Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat 1*. 1994;(32): 1-407.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
- Costa E, Barreto SM, Uchoa E, Firmo JO, Lima-Costa MF, Prince M. Is the GDS-30 better than the GHQ-12 for screening depression in the elderly people in the community? The Bambuí health aging study (BHAS). *Int Psychogeriatr*. 2006;18:493-503.
- Steinerman JR, Hall CB, Sliwinski MJ, Lipton RB. Modeling cognitive trajectories within longitudinal studies: a focus on older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58 Suppl 2: S313-8.
- Jack CR Jr, 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;9:119-28.
- Moritz DJ, Fox PJ, Luscombe FA, Kraemer HC. Neurological and psychiatric predictors of mortality in patients with Alzheimer disease in California. *Arch Neurol*. 1997;54:878-85.
- Perls TT, Morris JN, Ooi WL, Lipsitz LA. The relationship between age, gender and cognitive performance in the very old: the effect of selective survival. *J Am Geriatr Soc*. 1993;41:1193-201.
- Topiwala A, Ebmeier KP. Effects of drinking on late-life brain and cognition. *Evid Based Ment Health*. 2018;21:12-5.
- Ruitenberg A, van Swieten JC, Witteman JC, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet*. 2002;359:281-6.

8 CG Campos et al.

- 34 Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*. 2003;289:1405-13.
- 35 Heffernan M, Mather KA, Xu J, Assareh AA, Kochan NA, Reppermund S, et al. Alcohol consumption and incident dementia: evidence from the Sydney memory and ageing study. *J Alzheimers Dis*. 2016;52:529-38.
- 36 Ormstad H, Rosnes TA, Bergem AL, Bjertness E, Strand BH; GENIDEM-Group. Alcohol consumption in the elderly and risk dementia-related death--a Norwegian prospective study with a 17-year follow-up. *Int J Neurosci*. 2016;126:135-44.
- 37 Au Yeung SI, Jiang C, Cheng KK, Cowling BJ, Liu B, Zhang W, et al. Moderate alcohol use and cardiovascular disease from Mendelian randomization. *PLoS One*. 2013;8:e68054.
- 38 Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: a mendelian randomization study. *Neurology*. 2014;82:1038-44.
- 39 Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166:367-78.
- 40 Cumming G, Finnc S. Inference by eye: confidence intervals and how to read pictures of data. *Am Psychol*. 2005;60:170-80.
- 41 Cumming G. Inference by eye: Reading the overlap of independent confidence intervals. *Stat Med*. 2009;28:205-20.
- 42 Nakagawa S, Cuthill IC. Effect size, confidence interval and statistical significance: a practical guide for biologists. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2007;82:591-60.

9.2 APÊNDICE B - Comprovante de submissão do 2º artigo no periódico Age and Ageing



Cecília Godoi <prof.ceciliagodoi@gmail.com>

AA-20-0820 Thank you for submitting your paper to Age and Ageing

1 mensagem

Age and Ageing <onbehalf@manuscriptcentral.com>

15 de junho de 2020 11:58

Responder a: aa@bgs.org.uk

Para: ericocastrocosta@gmail.com, dacosta.bhe@terra.com.br, jersonlaks@gmail.com, prof.ceciliagodoi@gmail.com, joselia.firmo@fiocruz.br, lima.costa@fiocruz.br, blay@uol.com.br

Dear Authors,

Cognitive impairment, physical activity in old age: the impact on all-cause mortality in a 15-year follow-up of the Bambuí Cohort Study of Aging (AA-20-0820)

Thank you very much for sending your paper to Age and Ageing.

The manuscript has been forwarded to the editor who will send it out to two or three referees if appropriate. The final decision will take into account both the merit of the paper and its priority in competition with other submissions to the journal.

Dr. Erico de Castro e Costa is recorded as the Corresponding Author and will be contacted as soon as a decision has been reached. They can monitor the progress of the manuscript by logging in to their Author Centre at our website <https://mc.manuscriptcentral.com/ageing> If any authors are missing from this email please inform Dr. Erico de Castro e Costa

With best wishes.

Yours sincerely,

Katy Ladbrook
Editorial Manager
Age and Ageing