

Indicadores bioquímicos séricos associados ao diagnóstico de declínio cognitivo em uma amostra populacional de Minas Gerais, Brasil

Serum biochemical indicators associated with the diagnosis of decline cognitive in a population sample from Minas Gerais, Brazil

Leonardo Brandão Barreto¹, Iago Madeo Bellezzo¹, Iolanda Fonseca Rosmaninho¹, Leonardo Brandão Nogueira¹, Carmen Aparecida de Paula¹, Katiane Oliveira Pinto Coelho Nogueira¹

RESUMO

Objetivo: O envelhecimento da população brasileira levará ao aumento na prevalência e incidência de comprometimento e deficiência cognitiva. Assim como em outros municípios, em Ouro Preto, MG, o envelhecimento populacional traz enormes desafios em termos de gestão da saúde pública. Deste modo, o adequado entendimento da realidade epidemiológica de condições clínicas simples, corriqueiras e reversíveis, que possam mimetizar déficits cognitivos, como os associados à Doença de Alzheimer será de sua importância em termos de assistência integral à saúde. **Método:** Este estudo envolveu 135 pacientes, de acordo com critério de idade mínima de 65 anos, pré-estabelecida para elegibilidade. A partir das avaliações clínicas iniciais, os pacientes foram divididos em grupos controle e com comprometimento cognitivo, todos posteriormente submetidos a exames laboratoriais de triagem bioquímica. **Resultados:** Os resultados mostraram que 27% dos pacientes do grupo caracterizado pela presença de comprometimento cognitivo apresentaram alterações em um ou mais exames laboratoriais. As alterações observadas se enquadram nos critérios metabólicos de exclusão do estudo e poderiam falsear o diagnóstico de declínio cognitivo leve e maior. A média de idade dos pacientes que apresentaram alterações nos exames de triagem foi de 76,9 anos, sendo a maioria (75%), do sexo feminino. As três principais alterações bioquímicas associadas aos critérios de exclusão previamente definidos foram hipovitaminose D₃ (41,7%), seguida de uremia (27,8%) e hipovitaminose B₁₂ (22,2%). **Conclusões:** As alterações bioquímicas encontradas poderão desencadear declínio cognitivo potencialmente tratável. Seu diagnóstico precoce servirá para mitigar os impactos pessoais e de saúde pública, especialmente no âmbito da Atenção Primária. Outro ponto de destaque é que a maioria dos pacientes do gênero feminino, o que de acordo com as recomendações da OMS é relevante para se considerar uma abordagem sensível ao gênero nas políticas de saúde mental.

Descritores: Declínio cognitivo (DeCS 54753); Saúde do idoso (DeCS SP2.770.750.653); Doença de Alzheimer (DeCS 545); Envelhecimento (DeCS 2210).

ABSTRACT

The aging of the Brazilian population will lead to an increase in the prevalence and incidence of cases of cognitive impairment. As in other municipalities, in Ouro Preto, Minas Gerais, population aging brings many challenges to public health. This study received 135 patients, according to pre-established age criterion for eligibility. From the initial clinical evaluations the patients were divided into control groups and with cognitive impairment, all subsequently submitted to laboratory screening tests. The results showed that 27% of patients in the group with cognitive impairment presented alterations in one or more laboratory screening tests. These alterations fit the exclusion metabolic criteria and could potentially confuse the diagnosis of not only mild cognitive decline but also, depending on the degree and combination of changes, more significant cognitive decline. The average age of the 36 patients who showed alterations in the screening tests was 76.9 years, and the majority (75%) being female. The three main alterations for exclusion criteria were hypovitaminosis D₃ (41.7%), followed by uremia (27.8%), and hypovitaminosis B₁₂ (22.2%). It is important to note that highlighted alterations can trigger cognitive decline. However, routine blood screening can detect many of these potentially treatable disorders avoiding misdiagnoses of more severe conditions. The correct identification of cognitive impairment source is important in terms of public health, especially within the primary care setting. Another important point to consider is that the majority of patients were women, which aligns with WHO recommendations to consider a gender-sensitive approach in mental health policies. Taken together the results of the study show that understanding the regional scenario of cognitive impairment is important, and implementing appropriate interventions, can be used to promote a healthy aging of the population.

Keywords: Aging; metabolic disorder; cognition; Alzheimer's disease.

¹ Universidade Federal de Ouro Preto.

Laboratório de Neurobiologia e Biomateriais (LNBio)

Conflitos de interesse: nenhum.

Autor correspondente: Leonardo Brandão. Rua dos Paulistas, 155 - casa - Centro. Ouro Preto - MG - CEP: 35400-030. Telefone: (31) 99619-1275; (31) 3551-6405

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população brasileira nos últimos anos segue uma tendência mundial, que pode estar relacionada ao maior acesso à saúde por uma parcela significativa dos idosos^{1,2,3}. Contudo, o próprio envelhecimento aumenta o risco do desenvolvimento de condições clínicas diretamente associadas a um grupo de doenças caracterizadas por comprometimento cognitivo, em graus variáveis. A prevalência de comprometimento cognitivo é superior a 50% entre idosos com oitenta anos ou mais^{4,5,6,7}. Essa condição pode ser subdividida em declínio cognitivo leve (DCL) e declínio cognitivo maior (DCM), com base no grau do declínio de memória e envolvimento de outros domínios cognitivos. Nos casos considerados mais leves, o comprometimento da memória estará presente, geralmente, sem o envolvimento inicial de outros domínios cognitivos, enquanto nos casos mais graves, além do comprometimento da memória, outros domínios cognitivos serão afetados. A Doença de Alzheimer (DA) é a principal condição clínica correspondente ao diagnóstico de DCM, abrangendo 75 a 85% dos casos. Algumas alterações cognitivas consideradas típicas da DA são subjetivas e podem ser encontradas em outros distúrbios neurodegenerativos, dificultando a discriminação entre a DA e a etiologia não-DA do comprometimento da memória⁸. Assim, o diagnóstico apropriado será extremamente importante para detectar causas subjacentes potencialmente tratáveis de comprometimento da memória⁸.

Existem duas formas principais de DA. A primeira se associará a determinantes genéticos familiares, abrangendo aproximadamente 5% dos casos. A DA esporádica abrangerá cerca de 95% dos casos da doença^{9,10}, apresentando mecanismos multifatoriais. Normalmente, no curso da DA, síndromes afásico-aprático-agnósicas são desencadeadas como resultado de perda de função e morte neuronal. A neuropatologia da DA pode ser explicada, entre outras hipóteses, com base na cascata amiloide, a qual desencadeia atrofia de determinadas regiões cerebrais como o hipocampo e áreas corticais associadas, as quais são responsáveis pela aprendizagem, consolidação da memória, emoções e comportamento, todas elas comprometidas no curso da doença^{11,12,13}. A análise cerebral post-mortem de cérebros de pacientes com diagnóstico prévio de DA mostra presença de emaranhados neurofibrilares intracelulares da proteína tau hiperfosforilada e placas extracelulares compostas principalmente pelo peptídeo β -amiloide¹². As placas amiloides têm sido relatadas como “sumidouros metálicos” por conta da

presença de concentrações notavelmente elevadas de biometais associados, o que pode modular sua agregação e aumentar a toxicidade^{14,15,16,17,18}. Assim, a caracterização do perfil metálico em fluidos corporais de fácil acesso, como sangue e urina de pacientes, poderá servir como alvo para o desenvolvimento de um potencial biomarcador para diagnosticar precocemente a DA esporádica. Nesse sentido, a colaboração entre o Laboratório de Neurobiologia e Biomateriais (LNBio), o Laboratório de Geoquímica Analítica e o Laboratório Piloto de Análises Clínicas (LAPAC) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) criou o Projeto “Para Não Esquecer...”, para oferecer suporte a pacientes com suspeita clínica de DCL ou DCM e analisar seu perfil biometálico em amostras biológicas.

A avaliação clínica realizada no projeto “Para Não Esquecer...” envolveu o histórico médico do paciente fornecido pelo próprio ou por um informante; exame físico e neurológico completo; avaliação do estado cognitivo, comportamental e funcional; e testes de triagem laboratorial. Segundo o Consenso da Academia Brasileira de Neurologia¹⁹, a recomendação para avaliação de pacientes com suspeita de declínio cognitivo se dará, de modo inicial, pela aplicação do Mini Exame do Estado Mental²⁰, combinado com a aplicação da Bateria Breve de Triagem Cognitiva²¹. O Consenso também destaca a importância dos testes laboratoriais de rastreio para exclusão de condições metabólicas e/ou infecciosas, tais como insuficiência renal, insuficiência hepática, hipotireoidismo, neurosífilis e infecção pelo HIV, que podem levar a manifestações neuropsiquiátricas que mimetizam os sintomas de deficiência cognitiva.

Curiosamente, a frequência de declínio cognitivo causado por um ou mais critérios de exclusão, que tornou o paciente não elegível para o projeto “Para não esquecer...”, foi superior a esperada. Os critérios de exclusão variaram e normalmente foram associados a fatores que vão desde questões alimentares, idade, escolaridade até distúrbios metabólicos, hipovitaminose e infecções do sistema nervoso central. Assim, os critérios de exclusão do projeto “Para não esquecer...” tornaram-se o centro de deste estudo que avaliou as principais causas de casos de declínio cognitivo não-DA em uma parcela da população idosa de Ouro Preto-MG.

Deste modo, o presente estudo teve como um dos seus objetivos estabelecer um possível padrão de ocorrência de distúrbios bioquímicos que pudessem desencadear alterações cognitivas e mimetizar condições clínicas de maior gravidade, com a DA, permitindo não somente seu diagnóstico, mas intervenções terapêuticas precoces.

MÉTODOS

Este estudo foi realizado no município de Ouro Preto, localizado no estado de Minas Gerais, no período compreendido entre agosto de 2022 e setembro de 2023. De acordo com o censo populacional realizado em 2022, pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2023), Ouro Preto tem uma população de 74.824 habitantes, dos quais 5.377 têm 65 anos ou mais. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto sob número 4.573.179 e está registrado no CAAE (32602520.9.0000.5150). A metodologia utilizada foi de um estudo transversal, com análise multivariada dos dados obtidos.

Recrutamento de pacientes

Os pacientes que participaram do estudo foram recrutados no ambulatório de pacientes com suspeita de diagnóstico de DA, em parceria com a prefeitura municipal de Ouro Preto, Minas Gerais. O acesso ao ambulatório ocorreu por autodemanda individual ou familiar, após divulgação pela mídia local, tendo se dado também por encaminhamento de outros profissionais de saúde da rede municipal. Foram aceitos 135 pacientes de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 65 anos. Após explicações sobre a natureza da pesquisa, o paciente e/ou acompanhante assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Procedimento de diagnóstico

O procedimento diagnóstico do comprometimento da memória baseou-se em investigação clínica abrangente, com história médica detalhada, histórico de uso de medicamentos, relatório substituto de sintomas percebidos, teste de memória neuropsicológica, além de exame clínico neurológico e psiquiátrico. Durante o processo diagnóstico das queixas de memória, foram avaliados o seu comprometimento e o impacto nas atividades da vida diária, com objetivo de promover diferenciação entre DCL e DCM. O declínio cognitivo foi quantificado pela aplicação do Miniexame do Estado Mental²⁰, baseado na idade, escolaridade, domínios cognitivos como orientação espacial e temporal, linguagem, cálculo e memória, associados com a aplicação da Bateria Breve de Triagem Cognitiva²¹. Para aumentar a acurácia diagnóstica em pacientes com baixa escolaridade, foi incluída uma fase de interferência com teste de fluência verbal semântica e o teste de desenho do relógio²².

Os testes laboratoriais são parte integrante da prática médica e apoiam aproximadamente 70% dos diagnósticos e decisões de tratamento²³. Assim,

após o procedimento diagnóstico clínico, todos os participantes receberam solicitações de exames laboratoriais, os quais foram coletados e processados pelo LAPAC-UFOP. A seleção dos critérios relacionados às causas metabólicas que poderiam falsear os quadros de declínio cognitivo foi realizada conforme indicações da literatura científica e incluem aumento da creatinina, anemia, níveis de hormônio estimulador da tireoide (TSH), uremia, infecções sexualmente transmissíveis (VDRL) e hipovitaminoses B₁₂ e D₃^{23,24,25}. Outros exames de triagem solicitados foram enzimas hepáticas (AST e ALT), eletrólitos (sódio, potássio, cloro e cálcio) e ácido fólico. Em um dos pacientes com disfunção cognitiva, a ocorrência prévia de Acidente Vascular Encefálico (AVE), embora obviamente não relacionado a distúrbios metabólicos, por conta de seu potencial envolvimento nas disfunções apresentadas, foi considerado um fator excludente.

Procedimentos laboratoriais

Os procedimentos laboratoriais foram realizados após jejum de 12 horas. A avaliação da função renal se deu através da quantificação de creatinina e ureia em amostras de sangue. Os níveis séricos de albumina, colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e triglicerídeos foram determinados por ensaios enzimáticos fotométricos. Os níveis séricos de vitamina D₃ foram determinados por ensaios imunométricos quimioluminescentes, como o ensaio de vitamina D 25-OH (25-OHD₃). Já o nível sérico de vitamina B₁₂ foi determinado por eletroquimioluminescência.

RESULTADOS

De acordo com o critério de idade mínima de 65 anos, pré-estabelecido para elegibilidade para participação no estudo, foram atendidos 135 pacientes em consultas ambulatoriais. Destes, 95 eram mulheres e 40 eram homens. Após avaliação da história clínica e testes de triagem cognitiva padronizados, os pacientes foram divididos em grupos controle e com comprometimento cognitivo (Tabela 1). O grupo controle não apresentou declínio nas funções cognitivas avaliadas. Todos os pacientes foram submetidos a exames laboratoriais de triagem. Os resultados desses exames evidenciaram que 36 pacientes portadores de queixas de cunho cognitivo, ou seja, 27% do total deste grupo, apresentaram alteração em um ou mais exames laboratoriais de triagem. As alterações encontradas enquadraram-se nos critérios de exclusão e poderiam potencialmente confundir o diagnóstico não apenas de declínio cognitivo leve,

mas também, dependendo do grau e da combinação de alterações, de declínio cognitivo maior. A média de idade dos 36 pacientes que apresentaram alterações nos exames de triagem foi de 76,9 anos, sendo a maioria (75%) do sexo feminino.

As três principais alterações metabólicas que se enquadraram como critérios de exclusão observadas nos exames de sangue dos pacientes, todas, cumprem ressaltar, evidenciadas em pacientes portadores comprometimento cognitivo leve, foram, pela ordem, hipovitaminose D₃ (41,7%), seguida de uremia (27,8%) e hipovitaminose B₁₂ (22,2%).

Os parâmetros pré-estabelecidos utilizados como critérios de exclusão para declínio cognitivo seguiram uma distribuição multivariada, visto que alguns indivíduos apresentavam alterações em mais de um dos índices pesquisados, o que, portanto, gerou um resultado que superou um total de 100% (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O envelhecimento e o aumento da longevidade da população estão intimamente ligados ao bem-estar e saúde física e mental dos idosos, questões importantes em termos de atenção à saúde. Embora o Brasil possua uma estrutura robusta de saúde pública, representada pelo Sistema Único de Saúde (SUS), alguns pacientes

encontram dificuldades em acessar ao sistema de modo adequado. Usualmente, uma proporção elevada de mulheres relata problemas de saúde mental comuns em comparação com os homens²⁶. As diferenças de gênero na procura por cuidados médicos são geralmente observadas em diferentes países e podem ser um determinante crítico nos cuidados em saúde mental^{27,28}. Em geral, as mulheres têm maior probabilidade do que os homens em procurar ajuda médica²⁹. Muitas vezes, os homens apresentam maior resistência em buscar cuidados em saúde, ignorando sintomas claramente perceptíveis. Nesse contexto, observamos neste estudo que a maioria dos pacientes que procuraram o projeto com queixas, principalmente relacionadas à memória, eram mulheres (70,4%). Esta constatação alinha-se com a aplicação da Teoria do Comportamento Planejado, baseada na ideologia tradicional da masculinidade, a qual associa a procura de ajuda para problemas mentais como atitudes negativas²⁶. De acordo com a OMS, considerar as diferenças de gênero na saúde mental, incluindo o risco e a procura por ajuda, poderá garantir uma abordagem sensível ao gênero nas políticas de saúde mental²⁹. Em um inquérito europeu, apenas um em cada quatro adultos com queixas que envolviam saúde mental consultou serviços formais de saúde^{28,29}. Em geral, a prevalência estimada de comprometimento cognitivo leve na maioria dos estudos internacionais varia de 10 a 22% na população acima de 65 anos. No Brasil, são escassos os estudos epidemiológicos sobre comprometimento cognitivo, seja ele potencialmente reversível pelas causas já apresentadas ou por fatores não reversíveis. Em dois estudos realizados na cidade de Porto Alegre, no estado do Rio Grande do Sul, a prevalência de comprometimento cognitivo leve em pacientes com 60 anos ou mais foi de 6,1%³⁴ e a incidência foi de 13,2 por 1.000 pessoas/ano^{30,31}. Em estudos realizados na cidade de Tremembé, no estado de São Paulo, a prevalência de comprometimento cognitivo sem demência foi de 19,5% para a população com 60 anos ou mais, em 2016. Após 5 anos, 62% desses pacientes foram reavaliados, e entre estes, 12,9% evoluíram para comprometimento cognitivo leve, enquanto 4,6% desenvolveram demência^{32,33}.

Normalmente, o primeiro acesso de um paciente ao sistema de saúde ocorre na Atenção Primária, onde dever-se-ia realizar triagem para determinar se as queixas de memória apresentadas são devidas a fatores potencialmente reversíveis ou se o paciente deverá ser encaminhado a um especialista. No âmbito do projeto "Para não esquecer...", tornou-se claro que queixas comuns de saúde mental, potencialmente reversíveis, podem ser rastreadas através de exames

Tabela 1. Perfil dos pacientes avaliados

Parâmetros	GRUPOS		
	Controle	Comprometimento Cognitivo	Excluídos
Número de pacientes	41	94	36
Média de idade	74	76	76,9
Mulheres (%)	73,17	65,52	75
Homens (%)	26,83	34,48	25

Tabela 2. Critérios de exclusão de acordo com cada parâmetro

	Critérios de Exclusão	Número de casos (%)
1	Acidente vascular cerebral	2,70
2	Creatinina aumentada	16,67
3	Anemia	2,78
4	Níveis de TSH	19,44
5	Uremia	27,78
6	VDRL Positivo	5,56
7	Hipovitaminose B ₁₂	22,22
8	Hipovitaminose D ₃	41,67
	Total	138,82

de sangue, como possibilidade de tratamento por um generalista ao nível da Atenção Primária. Isto destaca a importância da triagem clínica completa e do encaminhamento de pacientes com queixas cognitivas a especialistas somente após a exclusão de fatores metabólicos potencialmente reversíveis. Isto permite que os especialistas se concentrem em pacientes com problemas de saúde mental genuinamente graves e persistentes.

Uma das características principais e iniciais da DA é o comprometimento da memória episódica, ou seja, a capacidade de recordar eventos passados, juntamente com detalhes do contexto em que ocorreram³⁴. A memória episódica é uma função cognitiva essencial que apoia a nossa capacidade de formar uma história autobiográfica e nos ajuda a criar um conceito de passado e futuro³⁵. Quase todos os danos neurológicos, neurodegenerativos, tóxicos ou traumáticos às estruturas cerebrais envolvidas no processamento da memória episódica podem levar a déficits neste tipo de memória, assemelhando-se a DA³⁶. Nosso estudo revelou que 27% do total de pacientes que se voluntariaram para participação e inicialmente inscritos no projeto, apresentaram alguma alteração metabólica que poderia gerar fator de confusão no diagnóstico do declínio cognitivo real. Esses pacientes foram excluídos do estudo devido a diferentes parâmetros, incluindo uremia, deficiências vitamínicas, níveis elevados de TSH, por exemplo.

A hipovitaminose D₃ foi o fator de exclusão mais prevalente entre os pacientes. Este resultado serve de alerta ao sistema de saúde municipal, uma vez que a vitamina D desempenha vários papéis na fisiologia normal do cérebro, incluindo a modulação da plasticidade sináptica^{36,37}. Apesar dos mecanismos subjacentes não serem totalmente compreendidos, a hipovitaminose D poderá afetar vários processos cerebrais, incluindo a função cognitiva, tanto em indivíduos saudáveis como naqueles com distúrbios neuropsiquiátricos³⁸. Acredita-se que a deficiência de vitamina D₃ afete a plasticidade sináptica, através de uma infinidade de vias e regulação de vários neurotransmissores, incluindo o óxido nítrico³⁸. A hipovitaminose D₃ também pode comprometer o desenvolvimento cerebral e tem sido associada a casos de esquizofrenia³⁹, doença que poderá envolver fatores genéticos e ambientais³⁹. Os dados apresentados são relativos à população idosa, os quais mais uma vez chamam a atenção para a necessidade de que os sistemas de saúde foquem no tratamento preventivo.

A uremia também se destacou como fator de exclusão que chamou a atenção, com cerca de 28% dos pacientes apresentando-a. A disfunção renal,

em diferentes graus, se associará à neurotoxicidade por ação de toxinas urêmicas. Estas podem alterar o ambiente redox do cérebro, pelo fato de promoverem a excitotoxicidade em nível do sistema nervoso central através da ativação de vias glutamatérgicas e inibição de vias GABAérgicas⁴⁰. Além disso, a uremia pode levar ao comprometimento hemodinâmico sistêmico e afetar diretamente o endotélio vascular cerebral, resultando em estresse oxidativo, inflamação crônica, hipercoagulabilidade^{40,41}, ruptura da barreira hematoencefálica e alterações no transporte celular de água⁴¹. A uremia pode ser tratada e os impactos das toxinas urêmicas na cognição, embora não totalmente compreendidos, podem ser potencialmente revertidos. Sendo assim como os demais fatores de exclusão apresentados, será necessária a triagem cuidadosa desse parâmetro, pois gerar confusão com condições caracterizadas por declínio cognitivo.

A hipovitaminose B₁₂ emergiu como o terceiro fator de exclusão de maior prevalência entre os pacientes. Geralmente, os níveis de vitamina B₁₂ diminuem com a idade, o que explica o aumento da sua ocorrência na população idosa⁴². Sua deficiência causará vários distúrbios de saúde em humanos, desde disfunções neurológicas até anemia megaloblástica e inibição da divisão celular^{42,43,44}. A detecção de pacientes com baixos níveis séricos de vitamina B₁₂, juntamente com evidências clínicas de deficiência, indicam necessidade de terapia de reposição^{43,44}. Além da redução associada a fatores como a idade, o vegetarianismo e o uso de metformina, por exemplo, contribuem para níveis reduzidos de vitamina B₁₂⁴⁴. A deficiência alimentar de vitamina B₁₂ é outro fator que deve ser considerado. Muitas vezes, as condições socioeconômicas desfavoráveis desempenham um papel significativo nos níveis inadequados de vitaminas advindos de aporte nutricional. A principal causa da deficiência vitamínica B₁₂ se dá pelo consumo inadequado de alimentos de origem animal. Em pacientes idosos, a má absorção de vitamina B₁₂ também poderá desencadear deficiência^{45,46,47}. Todos esses aspectos deverão ser considerados na Atenção Primária para a realização de um rastreamento minucioso das causas que poderão afetar a saúde mental do idoso e da população em geral.

Diferentes condições clínicas poderão levar a alterações cognitivas, as quais serão erroneamente associadas à DCL ou DCM e à DA. No entanto, o rastreamento de rotina, como exemplificado, poderá detectar muitas destas disfunções, as quais serão potencialmente tratáveis. Quando os resultados dos exames de rotina estiverem dentro da normalidade, os pacientes deverão ser encaminhados para especialistas, principalmente neurologistas, que realizarão avaliações abrangentes

antes de definir o diagnóstico DCL ou DCM, sendo este último fortemente representada pela DA. Além disso, será necessário que haja uma consciência entre os pacientes e até mesmo entre os profissionais de saúde de que a deficiência cognitiva não é uma parte normal e esperada do envelhecimento. Negligenciar a importância do rastreio pode, muitas vezes, levar a diagnósticos equivocados de condições mais graves, causando sofrimento e preocupação consideráveis aos pacientes (muitas vezes) e particularmente às suas famílias.

CONCLUSÃO

Condições metabólicas que mimetizam o declínio cognitivo poderão levar à confusão diagnóstica envolvendo condições que curse com deficiência cognitiva, como a DA, entidade nosológica essa de maior complexidade em termos de possíveis marcadores diagnósticos. Nossos resultados evidenciaram que uma série de disfunções de cunho bioquímico, destacando-se as hipovitaminoses B₁₂ e D₃ e a uremia, pela sua prevalência na amostra, serão fatores importantes no rastreio inicial de pacientes idosos com queixas associadas à declínio cognitivo. A importância do diagnóstico destes fatores torna-se evidente em termos de saúde pública, especialmente no âmbito da Atenção Primária, onde o rastreio poderá excluir condições mais simples, otimizando possíveis intervenções e permitindo que pacientes que possuam indicativos de serem portadores de condições de maior complexidade e gravidade sejam mais rapidamente referenciados para avaliação especializada. Outro ponto importante a se destacar é que a maioria dos pacientes que procuraram o projeto com queixas, principalmente relacionadas com a memória, eram mulheres, o que se alinha com as recomendações da OMS para considerar uma abordagem sensível ao gênero nas políticas de saúde mental. Para finalizar, será de fundamental importância a possível realização de novos estudos populacionais, quiçá nacionais, com objetivo de tentar corroborar os achados aqui elencados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão do auxílio financeiro que permitiu a execução deste trabalho (Processo - 403885/2021-3).

REFERÊNCIAS

1. Carvalho JAM, Rodriguez-Wong LL. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI. *Cad Saúde Pública* 2008 Mar;24(3):597-605.

2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2022. Brasília: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2023.
3. Oliveira, Anderson Silva. "Transição demográfica, transição epidemiológica e envelhecimento populacional no Brasil." *Hygeia-Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde* 15.32 (2019): 69-79.
4. Gillis, Cai, et al. "The incidence of mild cognitive impairment: A systematic review and data synthesis." *Alzheimer's & dementia: diagnosis, assessment & disease monitoring* 11 (2019): 248-256.
5. Pais, Ricardo, et al. "Global cognitive impairment prevalence and incidence in community dwelling older adults-a systematic review." *Geriatrics* 5.4 (2020): 84.
6. Overton, Marieclaire, Mats Pihlgård, and Sölve Elmståhl. "Prevalence and incidence of mild cognitive impairment across subtypes, age, and sex." *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 47.4-6 (2019): 219-232.
7. Zhang, Yun, Ginny Natale, and Sean Clouston. "Incidence of mild cognitive impairment, conversion to probable dementia, and mortality." *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 36 (2021): 15333175211012235.
8. Dubois, Bruno, et al. "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group." *The Lancet Neurology* 20.6 (2021): 484-49688
9. Benussi, Alberto, et al. "Classification accuracy of blood-based and neurophysiological markers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration." *Alzheimer's research & therapy* 14.1 (2022): 155.
10. Zhou, John, Marc Benoit, and Md Golam Sharoar. "Recent advances in pre-clinical diagnosis of Alzheimer's disease." *Metabolic Brain Disease* 37.6 (2022): 1703-1725.
11. Arlt S. Non-Alzheimer's disease-related memory impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2013 Dec; 15(4):465-73.
12. Chakrabarti S, Khemka VK, Banerjee A, Chatterjee G, Ganguly A, Biswas A. Metabolic Risk Factors of Sporadic Alzheimer's Disease: Implications in the Pathology, Pathogenesis and Treatment. *Aging Dis.* 2015 Aug; 6(4):282-99.
13. Ramesh, Madhu, and Thimmaiah Govindaraju. "Multipronged diagnostic and therapeutic strategies for Alzheimer's disease." *Chemical science* 13.46 (2022): 13657-13689.
14. Canepa, Elisa, and Silvia Fossati. "Impact of tau on neurovascular pathology in Alzheimer's disease." *Frontiers in neurology* 11 (2021): 573324.
15. Ashton, Nicholas J., et al. "Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease." *EBioMedicine* 76 (2022).
16. Okazawa, Hitoshi. "Intracellular amyloid hypothesis for ultra-early phase pathology of Alzheimer's disease." *Neuropathology* 41.2 (2021): 93-98.
17. Vogels T, Leuzy A, Cicognola C, Ashton, NJ, Smolek T, Novak M, et al. Propagation of Tau Pathology: Integrating Insights From Postmortem and In Vivo Studies. *Biol Psychiatry* 2020 May; 87(9):808-818.
18. Gomes LMF, Bataglioli JC, Storr T. Metal Complexes that Bind to the Amyloid-β Peptide of Relevance to Alzheimer's Disease. *Coord Chem Rev* 2020 Jun;412:213255.
19. Smid J, Studart-Neto A, César-Freitas KG, Dourado MCN, Kochhann R, Barbosa BJA, et al. Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sintomático: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol* 2022;16(3):1-24.

20. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental State". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res* 1975 Nov;12(3):189-198.
21. Fichman-Charchat H, Miranda CV, Fernandes CS, Mograbi D, Oliveira RS, Novaes R, et al. Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC) para o diagnóstico da doença de Alzheimer leve em uma clínica geriátrica. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2016 Fev;74(2):149-154.
22. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc* 1989 Aug;37(8):725-729.
23. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem* 1996 May;42(5):813-6.
24. Wesley SF, Ferguson D. Autoimmune encephalitides and rapidly progressive dementias. *Semin Neurol* 2019;39(2):283-292.
25. Bevins, Elizabeth A., Jonathan Peters, and Gabriel C. Léger. "The diagnosis and management of reversible dementia syndromes." *Current Treatment Options in Neurology* 23 (2021): 1-13.
26. Crispino, Pietro, et al. "Gender differences and quality of life in Parkinson's disease." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18.1 (2021): 198.
27. Park, Hyun-Jin, and Byung-Yong Jeong. "Older male construction workers and sustainability: Work-related risk factors and health problems." *Sustainability* 13.23 (2021): 13179.
28. Howell, Britteny M., Jennifer R. Peterson, and Sage Corbett. "Where are all the men? A qualitative review of the barriers, facilitators, and recommendations to Older Male Participation in Health Promotion Interventions." *American Journal of Health Promotion* 37.3 (2023): 386-400.
29. World Health Organization. *Mental Health: A call for Action by World Health Ministers, Gender Disparities in Mental Health*. Geneva: World Health Organization; 2001.
30. Godinho C, Camozzato AL, Onyszko D, Chaves ML. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr* 2012 Apr;24(4): 674-681.
31. Chaves ML, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009 Sep;22(3):181-187.
32. César KG, Brucki SM, Takada LT, Nascimento LF, Gomes CM, Almeida MC, et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016 Jul-Sep;30(3):264-71.
33. César-Freitas KG, Berardis ACP, Pretto TVM, Viagi AM, Lourençon V, Zanini LYK, et al. Follow-up of participants with subjective cognitive decline from Tremembé epidemiologic study, Brazil. *Dement Neuropsychol* 2023 May;17:e20220064.
34. Fan, Carina L., et al. "What about "space" is important for episodic memory?." *Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science* 14.3 (2023): e1645.
35. Crystal, Jonathon D. "Temporal foundations of episodic memory." *Learning & Behavior* 52.1 (2024): 35-50.
36. Mayne PE, Burne THJ. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci.* 2019 Apr;42(4):293-306.
37. Chakker, Mohana, et al. "The Efficacy of Vitamin D Supplementation in Patients With Alzheimer's Disease in Preventing Cognitive Decline: A Systematic Review." *Cureus* 14.11 (2022).
38. Dulla YAT, Kurauchi Y, Hisatsune A, Seki T, Shudo K, Katsuki H. Regulatory Mechanism of Vitamin D₃ on Production of Nitric Oxide and Pro-inflammatory Cytokines in Microglial BV₂ Cells. *Neurochem. Res* 2016 Nov;41(11):2848-2858.
39. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2016 Jun;65:185-194.69-780.
40. Sudrajat, Ajat, et al. "Chronic Kidney Disease Related to Cognitive Disorders in the Elderly: A Narrative Literature Review." *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research* 6.14 (2022)
41. Pépin, Marion, et al. "Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: Approaches to prevention and treatment." *European Journal of Neurology* 30.9 (2023): 2899-2911.22): 2651-2658.
42. Lauer, Anna Andrea, et al. "Mechanistic link between vitamin b12 and Alzheimer's disease." *Biomolecules* 12.1 (2022): 129.
43. Luzzi, Simona, et al. "Homocysteine, cognitive functions, and degenerative dementias: state of the art." *Biomedicines* 10.11 (2022): 2741.
44. García González, Paula. "La vitamina B12 en el campo de la cognición y el envejecimiento." (2022).
45. Guéant, Jean-Louis, Rosa-Maria Guéant-Rodriguez, and David H. Alpers. "Vitamin B12 absorption and malabsorption." *Vitamins and hormones* 119 (2022): 241-274.
46. Mouchaileh, Nadia. "Vitamin B12 deficiency in older people: a practical approach to recognition and management." *Journal of Pharmacy Practice and Research* (2023).
47. Lauer, Anna Andrea, et al. "Mechanistic link between vitamin b12 and Alzheimer's disease." *Biomolecules* 12.1 (2022): 129.