



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA
CELULAR

NAINA YUKI VIEIRA JARDIM

SEMELHANÇAS COGNITIVAS INESPERADAS ENTRE IDOSOS E JOVENS:
VARIABILIDADE E DESEMPENHO COGNITIVO.

BELÉM – PARÁ

2023

NAINA YUKI VIEIRA JARDIM

**SEMELHANÇAS COGNITIVAS INESPERADAS ENTRE IDOSOS E JOVENS:
VARIABILIDADE E DESEMPENHO COGNITIVO.**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Doutor em Neurociências e Biologia Celular.

Orientador: Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz.

Coorientadora: Prof.^a Dr^a Natáli Valim Oliver Bento-Torres.

Belém-Pará

2023

- J37s Jardim, Naina Yuki Vieira.
 Semelhanças cognitivas inesperadas entre idosos e jovens :
 variabilidade e desempenho cognitivo / Naina Yuki Vieira Jardim.
 — 2023.
 85 f. : il. color.
- Orientador(a): Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz
 Coorientação: Profª. Dra. Natáli Valim Oliver Bento-torres
 Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Pará, Instituto de
 Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em
 Neurociências e Biologia Celular, Belém, 2023.
1. Declínio cognitivo relacionado à idade. 2. Avaliação
 neuropsicológica. 3. Funções executivas. 4. Memória
 episódica. 5. CANTAB. I. Título.

NAINA YUKI VIEIRA JARDIM

**SEMELHANÇAS COGNITIVAS INESPERADAS ENTRE IDOSOS E JOVENS:
VARIABILIDADE E DESEMPENHO COGNITIVO.**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como um requisito para obtenção do título de Doutora em Neurociências e Biologia Celular.

Orientador: Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz

Coorientadora: Prof.^a Dr^a Natáli Valim Oliver Bento-Torres

Aprovada em: 17 de agosto de 2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

Prof. Dr. João Bento-Torres

(UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ– Membro)

Prof. Dra. Thaís Cristina Galdino de Oliveira

(UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – Membro)

Prof. Dra. Camila Mendes de Lima

(CESUPA – Membro)

À minha mãe, Françoise Vieira Yamamoto,
pelo exemplo de força e resiliência, por todo
amor e dedicação.

AGRADECIMENTOS

Concluo o doutorado após um difícil período de recesso nas políticas públicas de incentivo e valorização da ciência, seguido de uma pandemia. Ainda assim, conseguimos. Agradeço a todos que foram apoio, resistência e incentivo.

De modo especial agradeço ao meu querido orientador Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz, grande pesquisador e professor, que merece todo prestígio que tem. Agradeço pela oportunidade de trabalhar em um ambiente respeitoso e acolhedor, que reflete a condução dos professores que o coordenam. Agradeço por toda paciência, por todo o tempo dedicado neste trabalho, pelas valiosas orientações, conversas, apoio e provocações acadêmicas. Deixo aqui registrado toda minha admiração, carinho, respeito e gratidão.

A minha querida coorientadora Prof.^a Dr^a Natáli Valim Oliver Bento-Torres, professora e pesquisadora admirável, por ter me acompanhado desde a graduação, pela oportunidade de trabalhar em um grupo de pesquisa tão colaborativo e querido, pela grande contribuição na minha formação, por ter ensinado muito do que sei, com a competência e generosidade que poucos tem. Agradeço imensamente todas as orientações e trocas acadêmicas e não acadêmicas durante esses anos sempre tão valiosas e significativas.

Ao querido Prof. Dr. João Bento-Torres por também ter me acompanhado desde a graduação, por todo brilhantismo compartilhado, especialmente nos momentos de dificuldade, sempre disponível a ajudar e contribuir. Não há problema estatístico que persista com o Prof. João ao lado. Agradeço imensamente por todas as conversas, ajuda, incentivo e apoio.

Aos meus amigos de laboratório por compartilharmos sonhos, anseios, medos e alegrias. Pelo dia a dia tão leve e estimulante, pelas amizades construídas. Obrigada!

A minha família por todo amor, apoio e compreensão nos muitos momentos de ausência para que este trabalho fosse concluído. France, Carlos, Yan, Arthur e Cecília, amo vocês!

“A ciência está longe de ser um instrumento perfeito de conhecimento.
É apenas o melhor que temos.”

(CARL SAGAN, 1996)

RESUMO

O estudo da variabilidade interindividual no desempenho cognitivo pode fornecer pistas importantes sobre o declínio cognitivo multivariado relacionado à idade. No presente trabalho, investigamos a variabilidade, as semelhanças e as diferenças cognitivas entre idosos e jovens. Para isso, utilizamos a análise de cluster hierárquico e função discriminante canônica de escores cognitivos usando tarefas específicas e sensíveis da Cambridge Neuropsychology Test Automated Battery - CANTAB. Entre os 415 voluntários testados, foram encontrados três grupos cognitivos distintos, baseados principalmente nos escores de memória de trabalho e memória episódica: o grupo 1 foi composto quase que exclusivamente por adultos jovens (94% jovens), enquanto os grupos 2 (82% idosos) e 3 (95% idosos) foram compostos predominantemente por adultos idosos. Embora o grupo 1 fosse o grupo mais jovem e com maior nível de escolaridade em relação aos outros grupos, 18% dos jovens compartilhavam desempenhos semelhantes aos do grupo 2 de idosos, enquanto 5% compartilhavam semelhanças cognitivas com o grupo 3. Em comparação ao grupo 1, os grupos predominantemente de idosos 2 e 3 teve pontuações igualmente mais baixas em memória de trabalho, mas em comparação com o grupo 3, o grupo 2 apresentou melhores desempenhos em tempo de reação, atenção sustentada e memória episódica. Quando as análises de cluster hierárquico e função discriminante foram limitadas à mesma faixa etária, encontramos 4 e 5 clusters distintos entre adultos jovens e idosos, respectivamente. A memória episódica, a atenção sustentada e o tempo de reação contribuíram mais para a formação de grupos em idosos, enquanto a memória de trabalho e a atenção sustentada contribuíram para a formação de grupos de adultos jovens. A variabilidade cognitiva entre os sujeitos mostrou dispersão significativa no processamento visual rápido, memória de trabalho espacial, tempo de reação e aprendizado associado emparelhado. A análise comparativa dessas diferenças mostrou que elas não ocorrem na mesma direção e magnitude entre indivíduos, domínios cognitivos e tarefas. Constatamos que idosos com maior escolaridade e estilo de vida mais ativo devam ter maior reserva cognitiva e por isso se desviaram menos do grupo de referência de adultos jovens. Em conjunto, nossos dados destacam a importância do estudo da variabilidade como instrumento para a detecção precoce de declínios cognitivos sutis e para a interpretação de resultados que se desviam da normalidade.

Palavras-chave: Declínio cognitivo relacionado à idade, variabilidade, avaliação neuropsicológica, funções executivas, memória episódica, velocidade psicomotora, CANTAB.

ABSTRACT

Interindividual variability in cognitive performances has been investigated as they may provide important clues about the multivariate age-related cognitive decline. In the present work, we searched for cognitive variability, similarities, and differences between older and young people. For this, we used hierarchical cluster and canonical discriminant function analysis of cognitive scores using specific and sensitive tasks from the Cambridge Neuropsychology Test Automated Battery - CANTAB. Among 415 tested volunteers, three distinct cognitive groups were found, mainly based on working memory and episodic memory scores: group 1 (94% young adults) was composed almost exclusively of young adults, while groups 2 (82% older adults) and 3 (95% older adults) were composed predominantly of older adults. Although group 1 was the youngest group with the highest level of education compared to the other groups, 18% of young people shared similar performances with older group 2 while 5% shared cognitive similarities with group 3. As compared to group 1, predominantly older groups 2 and 3 had equally lower scores in working memory, but as compared to group 3, group 2 showed greater performances in reaction time, sustained attention, and episodic memory. When the hierarchical cluster and discriminant function analyzes were limited to the same age group, we found 4 and 5 distinct clusters among young adults and older people respectively. Episodic memory, sustained attention, and reaction time most contributed to group formation in the older, while working memory and sustained attention contributed to cluster formation of young adults. Cognitive variability across subjects showed significant dispersion in rapid visual processing, spatial working memory, reaction time, and paired associated learning. The comparative analysis of these differences showed that they do not occur in the same direction and magnitude between individuals, cognitive domains, and tasks. We found that older adults with greater education and a more active lifestyle must have greater cognitive reserve and, therefore, deviated less from the reference group of young adults. Taken together, our data highlight the importance of studying variability as an instrument for the early detection of subtle cognitive declines and to interpret results that deviate from normality.

Key words: Age-related cognitive decline, variability, neuropsychological assessment, executive functions, episodic memory, psychomotor speed, CANTAB.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 01 – Características mais prevalentes de um cérebro envelhecido.....	21
Ilustração 02 – Dados cognitivos transversais das trajetórias cognitivas do laboratório de Salthouse, 2010.....	24
Ilustração 03 – Modelo hipotético de mudanças na trajetória da memória diante da doença de Alzheimer em sujeitos com alta reserva cognitiva e baixa reserva cognitiva.	26
Ilustração 04 – Dendrograma indicando três clusters principais após a análise hierárquica de clusters dos resultados do teste CANTAB.....	36
Ilustração 05 – Funções discriminantes canônicas aplicadas aos resultados obtidos nos testes da CANTAB de adultos idosos e jovens.	37
Ilustração 06 – Valores médios, erro padrão e nível de diferenças estatisticamente significativas entre os desempenhos dos três grupos. As representações gráficas correspondem às variáveis da bateria CANTAB que mais contribuíram para a formação dos clusters	39
Ilustração 07 – Dendrograma após análise hierárquica de clusters dos escores dos idosos na bateria de testes CANTAB	41
Ilustração 08 – Representação gráfica da análise da função discriminante canônica de idosos	42
Ilustração 09 – Representações gráficas dos valores de média e erro padrão para os quatro grupos de idosos. São apresentadas apenas as variáveis discriminantes que mais contribuíram para a formação dos agrupamentos.....	44
Ilustração 10 – Dendrograma da análise de agrupamento hierárquico usando escores cognitivos do grupo jovem na bateria de testes CANTAB	46
Ilustração 11 – Representação gráfica da análise da função discriminante canônica jovem.	47
Ilustração 12 – Desempenho dos cinco grupos de jovens nas variáveis discriminantes da bateria de testes CANTAB	49
Ilustração 13 – Análises de regressão entre os escores cognitivos médios de RTI, SWM e PAL e os correspondentes coeficientes de variabilidade (DP/média)*100 dos clusters hierárquicos nos grupos de adultos jovens e idosos	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 – Descrição das características básicas dos grupos formados a partir da análise hierárquica de agrupamentos	35
Tabela 02 – Características básicas dos grupos a partir da análise hierárquica de cluster	40
Tabela 03 – Descrição das características básicas dos grupos formados a partir da análise hierárquica de agrupamentos	45
Tabela 04 – Análise da função discriminante de pontuações cognitivas após análise hierárquica de cluster, incluindo resultados de testes CANTAB, idade e escolaridade para adultos idosos e adultos jovens, seguido de análise apenas para adultos mais velhos e apenas para adultos jovens.	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CANTAB	Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos Automatizados
CIOMS/OMS	Internacionais de Ciências Médicas/Organização Mundial da Saúde
DA	Doença de Alzheimer
DCV	Doenças cardiovasculares
DP	Desvio padrão
LTD	Depressão de longa duração
LTP	Potenciação a longo prazo
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MMI	Índice multimodal
MOT	Triagem motora
PAL	Memória episódica
PAL TEA	Memória episódica (Total de erros ajustados)
PAM	Pressão arterial média
RTI	Tempo de reação
RTI 5CAS	Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas
RTI SAS	Acurácia do tempo de reação simples
RTI SMT	Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples)
RTI SRT	Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples)
RVP	Atenção visual sustentada
RVP A'	Atenção visual sustentada (A')
RVP LAT	Atenção visual sustentada (média de latência)
SWM	Memória de trabalho espacial
SWM ESTRATÉGIA	Memória de trabalho espacial (uso de estratégia)
SWM TE	Memória de trabalho espacial (Total de erros)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
2.1	Envelhecimento populacional	17
2.2	O que ocorre durante o envelhecimento cerebral?	19
2.3	Mudanças cognitivas associadas ao envelhecimento	22
2.4	Por que envelhecemos cognitivamente de modos distintos?	24
3	OBJETIVOS	29
3.1	Objetivo geral	29
3.2	Objetivos específicos.	29
4	MATERIAIS E MÉTODOS	30
4.1	Participantes	30
4.2	Avaliação neuropsicológica automatizada (CANTAB)	30
4.3	Análise dos dados	31
5	RESULTADOS	35
5.1	O desempenho na memória de trabalho e na memória episódica distingue adultos mais velhos e mais jovens	35
5.2	O desempenho na memória episódica, atenção visual sustentada e a acurácia do tempo de reação distinguem os idosos em grupos cognitivos.	40
5.3	Desempenhos de memória de trabalho espacial distinguem grupos cognitivos de adultos jovens.	45
5.4	ANCOVA do desempenho entre os grupos ajustada para sexo.....	49
5.5	Desempenhos cognitivos médios e coeficiente de variabilidade: magnitude, direção, domínios cognitivos e tarefas.	50
5.6	Relação entre idade, escolaridade e desempenho nos testes CANTAB	51
6	DISCUSSÃO.	54
7	CONCLUSÃO	62
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63

APÊNDICE A.....76

APÊNDICE B.....77

APÊNDICE C.....79

ANEXO A.....83

ANEXO B.....72

1 INTRODUÇÃO

Observando o que o envelhecimento faz com os outros e experimentando em nós mesmos seus efeitos, prontamente testemunhamos o desarranjo heterogêneo em muitos domínios funcionais: enquanto alguns de nós podem ficar mais sábios e permanecer cognitivamente saudáveis, outros experimentam perdas diferenciais de atenção, funções executivas e memória, reduzindo a velocidade de processamento (ANDERSEN et al., 2022; HEDDEN; GABRIELI, 2004; HSIEH; CHEN, 2023; VERÍSSIMO et al., 2021). Essas observações geralmente induzem muitas pessoas a expressar a vontade de permanecer vivas enquanto mantiverem sua autonomia funcional (COHEN; MARSISKE; SMITH, 2019; SELIGOWSKI et al., 2012) e coerentemente a preocupação com demência (KESSLER et al., 2012; WERNER; KIM, 2022) está aumentando na população em geral (KINZER; SUHR, 2016; WERNER; ABOJABEL; MAXFIELD, 2021; WERNER; KIM, 2022). Embora muitos idosos permaneçam saudáveis e funcionalmente preservados, existem diferenças individuais significativas e muitos perdem sua autonomia (COHEN; MARSISKE; SMITH, 2019).

Um conceito teórico, chamado de reserva cognitiva, fornece subsídios para compreensão da variabilidade individual. Essa teoria propõe que algumas pessoas podem tolerar mais as mudanças cerebrais decorrentes da idade ou de neuropatologia, como a doença de Alzheimer, do que outras pessoas e ainda assim conseguem manter função (STERN, 2012; PETTIGREW AND SOLDAN 2019). A teoria propõe que o cérebro tem a capacidade de lidar ativamente com os danos cerebrais por meio de estratégias compensatórias ou utilizando processos cognitivos pré-existentes (STERN, 2009).

De fato, o aumento da variabilidade na cognição em função da idade tem sido sugerido como um indicador de reserva cognitiva diferencial e subjacente às alterações estruturais associadas ou não a doenças neurodegenerativas pré-clínicas (AGUILAR et al., 2014; FERREIRA et al., 2017; HEDDEN; GABRIELI, 2004; NETTIKSIMMONS et al., 2010; ZIMPRICH; MASCHEREK, 2010). Assim, uma das questões mais fundamentais na neurociência cognitiva do envelhecimento é explicar por que alguns indivíduos declinam mais rapidamente do que outros durante o envelhecimento saudável (BEARD et al., 2016). Em outras palavras: investigar a variabilidade do declínio cognitivo relacionado à idade e suas causas (CABEZA et al., 2018).

Para entender por que isso acontece, estudos anteriores exploraram influências multivariadas no declínio cognitivo relacionado à idade e encorajaram estudos em larga escala

investigando as consequências do envelhecimento cognitivo nas atividades da vida diária (CALERO; NAVARRO, 2011). Examinando a variabilidade entre as idades, estudos anteriores sugeriram que a variabilidade interindividual (diversidade) e a variabilidade na mesma pessoa entre tarefas (variabilidade intraindividual ou dispersão) podem ser preditivos de declínio cognitivo relacionado à idade (LAPLUME et al., 2022; SÁNCHEZ-IZQUIERDO; FERNÁNDEZ-BALLESTEROS, 2021). Estudo anterior dedicado à variabilidade na meia-idade em associação com neuroimagem e reserva cognitiva mostrou que as diferenças não ocorrem na mesma magnitude e direção entre indivíduos, domínios cognitivos e tarefas (FERREIRA et al., 2017).

Em comparação com adultos mais jovens, os adultos mais velhos mostram um maior grau de variabilidade interindividual em desempenhos de testes neuropsicológicos (BUNCE; MACDONALD; HULTSCH, 2004; GORUS; DE RAEDT; METS, 2006; HULTSCH; MACDONALD; DIXON, 2002; MORSE, 1993) e muitos autores reuniram evidências para influências modificáveis multivariadas nos resultados cognitivos no terceiro terço da vida (CABEZA et al., 2018; DAUNCEY, 2014; MOORE et al., 2018; XUE et al., 2022). De fato, melhores desempenhos foram associados a níveis mais altos de engajamento social (BIELAK et al., 2014; BORGEEST et al., 2020; BOURASSA et al., 2017); maior escolaridade (BENTO-TORRES et al., 2017; CHAPKO et al., 2018; CLARE et al., 2017; DE AZEREDO PASSOS et al., 2015; MARIONI et al., 2012; MATTHEWS; MARIONI; BRAYNE, 2012; OPDEBEECK; MARTYR; CLARE, 2016) e níveis mais elevados de atividades de enriquecimento, como atividade física (BIELAK et al., 2014; CLARE et al., 2017; ENGEROFF; INGMANN; BANZER, 2018), leitura, jogos ou passatempos (BIELAK et al., 2014; CLARE et al., 2017; OPDEBEECK; MARTYR; CLARE, 2016).

A reserva cognitiva, um aumento cumulativo nos recursos neurais que atenua os efeitos do declínio cognitivo relacionado à idade (STERN, 2002, 2009, 2021; STERN et al., 2019b, 2020), tem sido proposta como um dos potenciais fatores que podem contribuir para a variabilidade cognitiva no final da vida (CABEZA et al., 2018). Como a reserva cognitiva é difícil de ser avaliada diretamente (KARTSCHMIT et al., 2019), uma abordagem comum para medir a reserva cognitiva é a partir de indicadores indiretos como atividades sociais, físicas e cognitivamente desafiadoras (ALVARES PEREIRA et al., 2022; AMANOLLAHI et al., 2021).

A educação é um bom exemplo de atividade cognitiva contínua, que tem sido usada como indicador da reserva cognitiva (MENG; D'ARCY, 2012). A educação promove reserva cognitiva mediando mudanças microestruturais no hipocampo bilateral, aumentando a densidade sináptica em função dos anos de educação formal (PIRAS et al., 2011). Da mesma

forma, a atividade física e a reserva cognitiva têm sido intimamente associadas (ARIDA; TEIXEIRA-MACHADO, 2021; WIKKE; MARTELLA, 2018), e modelos experimentais que mimetizam estilos de vida ativos também demonstram alterações microestruturais e neurogênese no hipocampo (VON BOHLEN UND HALBACH; VON BOHLEN UND HALBACH, 2018).

Dados cognitivos normativos usando o tempo de reação, memória de trabalho espacial e testes de aprendizagem pareados da Bateria Cambridge de Testes Neuropsicológicos Automatizados (CANTAB), durante o envelhecimento mostram trajetórias cognitivas heterogêneas em todos os testes da bateria e em particular no teste de aprendizado pareado para memória episódica (*paired-associate learning*) (ABBOTT et al., 2019). Demonstramos anteriormente em um estudo exploratório que os testes CANTAB foram melhores que os testes de linguagem (*Boston Naming Test*, *Verbal Fluency*, *Test of Narrative “Cookie Theft”* e *Montréal d’Evaluation de la Communication battery*) em distinguir diferenças sutis no desempenho cognitivo de adultos jovens e idosos saudáveis (SOARES et al., 2015). No presente trabalho, expandimos o tamanho da amostra e refinamos a análise estatística para explorar a variabilidade interindividual nas pontuações cognitivas entre adultos jovens e idosos usando análise multivariada hierárquica de cluster de avaliação neuropsicológica para memória episódica, memória de trabalho, atenção sustentada e tempo de reação.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Envelhecimento populacional

O envelhecimento populacional é uma realidade global. Em 2020, a população mundial de pessoas idosas era pouco mais de 1 bilhão. Estima-se que até 2050 chegará a quase 2,1 bilhões, ou seja, espera-se que em 3 décadas o número de idosos no mundo duplique. As projeções indicam que até 2030, 1 em cada 6 pessoas terá 60 anos ou mais e até 2050, esta proporção terá aumentado para 1 em 5 pessoas (Tratado da OMS e ONU). O processo de envelhecimento populacional iniciou nos países ricos e até os dias atuais persistem diferenças proporcionais consideráveis quando essa parcela da população é comparada com os países de média e baixa renda. No entanto, a Organização Mundial de Saúde (2022) chama a atenção ao fato de que agora são os países de baixa e média renda que estão experimentando a maior mudança no sentido do envelhecimento populacional. As projeções epidemiológicas indicam que até 2050, 80% dos idosos viverão em países de baixa e média renda (WHO, 2022).

Esse desafio iminente é comum a todos os países, mas particularmente mais desafiador para os países ainda em desenvolvimento. É preciso que todos os países preparem seus sistemas sociais e de saúde e estejam prontos diante dessa mudança demográfica (WHO, 2022). Mais do que isso, é preciso preocupar-se em “como” as pessoas estarão vivendo.

Nesta perspectiva as pessoas idosas estão no centro de um novo plano de ação sobre envelhecimento e saúde: a Década do Envelhecimento Saudável 2021-2030, da Organização das Nações Unidas (ONU) em parceria com a Organização mundial de Saúde (OMS). A proposta desse relatório oportuniza o alinhamento para políticas globais, nacionais e locais (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022). O objetivo é direcionar a partir de abordagens baseadas em evidências, estratégias capazes de maximizar as capacidades das pessoas idosas, fundamentada no conceito de envelhecimento saudável. O relatório conceitua envelhecimento saudável como o processo de desenvolvimento e manutenção da habilidade funcional que possibilita bem-estar na idade avançada, sendo importante para todos os idosos, mesmo na presença de doenças. Três componentes são propostos no relatório como essenciais ao discutir o envelhecimento saudável: as capacidades intrínsecas, habilidade funcional e os ambientes.

As capacidades intrínsecas abrangem todas as capacidades físicas, cognitivas e mentais e divide-se em vários domínios: 1) capacidade locomotora (movimento físico); 2) capacidade sensorial (como visão e audição); 3) vitalidade (energia e equilíbrio); 4) cognição; e 5) capacidade psicológica de um indivíduo. As capacidades intrínsecas dão base e sustentação para a habilidade funcional, a qual está relacionada à habilidade das pessoas serem e fazerem o que valorizam. Listam-se os seguintes domínios sobre as habilidades funcionais: 1) ter suas necessidades básicas atendidas para garantir um padrão de vida adequado (como poder comprar alimentos adequados, roupas, ter moradia apropriada, e serviços de saúde, além de cuidados de longo prazo, inclusive medicamentos); 2) aprender, desenvolver e tomar decisões (para fortalecer autonomia, dignidade, integridade, liberdade e independência da pessoa); 3) ter mobilidade (para realizar as tarefas diárias e participar de atividades); 4) construir e manter relacionamentos (com crianças e família, parceiros íntimos, vizinhos e outros); e 5) contribuir para a sociedade (como ajudar amigos, orientar jovens, cuidar de familiares, fazer trabalho voluntário, buscar atividades culturais, e trabalhar). O último componente diz respeito ao ambiente, os ambientes incluem residência, comunidade e sociedade mais ampla, e todos os fatores relacionados a eles (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2022).

Percebe-se a relevância da cognição no plano de ação sobre envelhecimento e saúde para o envelhecimento saudável, ela está presente, citada diretamente como um dos domínios

da capacidade intrínseca, assim como citada indiretamente na habilidade funcional, nos domínios associados a autonomia, capacidade de tomada de decisão e interação com o meio ambiente.

2.2 O que ocorre durante o envelhecimento cerebral?

À medida que envelhecemos sofremos mudanças cerebrais macroscópicas e microscópicas que têm sido associadas ao declínio cognitivo relacionado à idade (BLINKOUSKAYA et al., 2021). A intensidade em que essas alterações ocorrem varia amplamente no mesmo indivíduo e entre indivíduos (BETTIO; RAJENDRAN; GIL-MOHAPEL, 2017; COHEN; MARSISKE; SMITH, 2019; WU et al., 2020). O envelhecimento cerebral é complexo e inclui modificações em todas as escalas (molecular, celular, vascular, tecidual e sistêmica) (PETERS, 2006).

O envelhecimento é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer e seus efeitos aumentam a susceptibilidade a muitas doenças neurodegenerativas (LIU, 2022). O limite que separa as alterações normais do envelhecimento das alterações patológicas permanece impreciso, e as evidências indicam que ambos compartilham mecanismos comuns (GONZALES et al., 2022; MADUSANKA et al., 2019). A proporção relativa em que as alterações degenerativas se instalam contribui para distinção entre o normal e o patológico, com o patológico acentuando ou acelerando as alterações comumente associadas à idade.

Entre as principais alterações estudadas no envelhecimento estão as mudanças de volume cerebral. De fato, a mudança de volume cerebral total parece ser um processo contínuo ao longo de toda a vida. Uma revisão utilizando 56 estudos longitudinais que avaliaram as mudanças de volume cerebral total por meio de ressonância magnética em indivíduos saudáveis ao longo da vida (8 a 84 anos) indicaram que durante a infância/adolescência ocorre uma onda de crescimento, com expansão do cérebro de 1% a cada ano por volta dos 9 anos de idade que se estabiliza aos 13 anos. A partir dessa idade ocorre uma diminuição gradual do volume cerebral (HEDMAN et al., (2012). Os autores relatam ainda que ocorre outra onda de crescimento no início da idade adulta, ou pelo menos um período sem perda de tecido cerebral. Após os 35 anos de idade, se instala perda de volume constante de 0,2% ao ano, que se acelera gradualmente para uma perda anual de volume cerebral de 0,5% aos 60 anos.

Em grande parte as diminuições de volume decorrentes do envelhecimento estão relacionadas, às mudanças na substância cinzenta e substância branca, mas estas não são as únicas (BLINKOUSKAYA et al., 2021; HEDMAN et al., 2012; LIU et al., 2017). A substância cinzenta cobre a porção mais externa do cérebro e é composta por corpos celulares neuronais, dendritos, células da glia e neurônios não mielinizados (THAU; REDDY; SINGH, 2023). Por outro lado, a substância branca se localiza mais internamente e é composta predominantemente por células gliais produtoras de mielina e de axônios mielinizados que formam os tratos de fibras. A mielina realiza uma espécie de isolamento nos axônios tornando a transmissão mais eficiente, além disso tem aparência branca, por isso os tratos de fibras são frequentemente chamados de substância branca. Os tratos de fibras se estendem e fazem conexões com grupos de neurônios em outras regiões do cérebro formando as chamadas redes de processamento de informações (LIU et al., 2017; STILES; JERNIGAN, 2010).

Está bem documentado que a medida que envelhecemos ocorrem reduções na substância cinzenta (BLINKOUSKAYA et al., 2021; HARADA; NATELSON LOVE; TRIEBEL, 2013; NYBERG et al., 2010). Essas reduções ocorrem de maneira diferenciada, com algumas áreas sendo afetadas mais cedo ou em maior proporção do que outras com o córtex pré-frontal, núcleo caudado e lobos temporais mediais apresentando perdas mais significativas (ERICKSON; LECKIE; WEINSTEIN, 2014), embora outros autores também tenham incluído o cerebelo na lista de áreas com perdas precoces (NYBERG et al., 2010). O declínio da substância cinzenta antecede o da substância branca. Aparentemente o volume da substância branca aumenta gradualmente nos primeiros 40 anos de vida, atinge o pico por volta dos 50 anos de idade e depois diminui rapidamente a partir dos 60 anos de idade (LIU et al., 2017). O declínio da substância cinzenta por sua vez, inicia antes dos 60 anos, especialmente no córtex pré-frontal (TERRIBILLI et al., 2011).

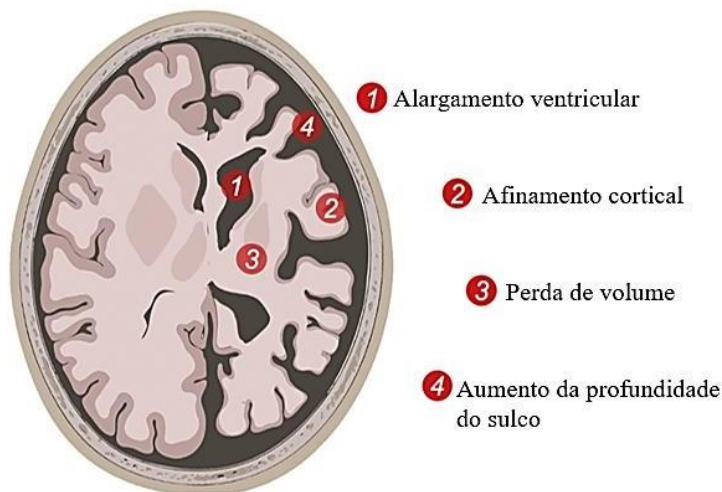
Com o avanço dos métodos de imagem várias alterações na substância branca foram identificadas em cérebros envelhecidos: interrupções nos tratos, comprometimento dos vasos sanguíneos, aumento da inflamação e perda de mielinização (LIU et al., 2017). Nas análises realizadas por ressonância magnética as hiperintensidades da substância branca são outra alteração cerebral macroestrutural comumente relacionadas à idade, que anunciam danos localizados na substância branca (BOUTZOUKAS et al., 2021). Embora sua etiologia não seja totalmente conhecida, a doença de pequenos vasos é considerada o principal mecanismo promotor das hiperintensidades da substância branca relacionada à idade (PANTONI; POGGESI; INZITARI, 2007). As alterações na integridade da substância branca têm sido associadas aos prejuízos na memória, função executiva e cognição geral (BENNETT;

MADDEN, 2014; COELHO et al., 2021). Estes achados levaram a formulação da teoria da desconexão que propõe que o comprometimento da substância branca interrompe a comunicação cortical adequada e isso explicaria o declínio cognitivo durante o envelhecimento (COELHO et al., 2021).

Várias alterações morfológicas podem ser observadas em um cérebro envelhecido. Blinkouskaya et al., (2021) resumiram em sua revisão as principais características: adelgaçamento (afinamento) cortical, alargamento dos sulcos, perda de girificação, aumento da profundidade dos sulcos e alargamento dos ventrículos (Figura 01).

Figura 01 - Características mais prevalentes de um cérebro envelhecido.

Características marcantes da atrofia cerebral



Fonte: Adaptado de Blinkouskaya et al., 2021.

Sabe-se que algumas regiões cerebrais são mais sensíveis ao envelhecimento, apresentando alterações mais pronunciadas, o lobo frontal e o lobo temporal parecem ser particularmente afetados (BETTIO; RAJENDRAN; GIL-MOHAPEL, 2017; HARADA; NATELSON LOVE; TRIEBEL, 2013). O hipocampo, localizado na região mais profunda no lobo temporal medial, é uma área que desempenha papel importante no aprendizado, consolidação da memória do tempo presente assim como nos comportamentos afetivos e na regulação do humor (BETTIO; RAJENDRAN; GIL-MOHAPEL, 2017). Alterações multifatoriais no hipocampo são relatadas com a idade, destacando-se que a atrofia hipocampal observada em cérebros envelhecidos está relacionada à perda neuronal dentro dessa estrutura cerebral, e à redução na neurogênese na zona subgranular do giro dentado (BETTIO; RAJENDRAN; GIL-MOHAPEL, 2017). Uma metanálise comparou as taxas de declínio anuais

observadas no hipocampo em pacientes com DA e pacientes saudáveis e observou que as taxas de atrofia do hipocampo foram consistentemente maiores em indivíduos com DA do que nos controles em todos os estudos incluídos. As taxas médias combinadas de atrofia foram de 1,41% nos indivíduos controle e 4,66% nos indivíduos com DA (BARNES et al., 2009).

O envelhecimento também afeta aspectos funcionais do hipocampo. Estudos em roedores indicaram que em ratos o envelhecimento tem sido associado à diminuição do limiar para a depressão de longa duração (LTD *Long-term depression*) e aumento do limiar para indução da potenciação a longo prazo (LTP- *Long-term potentiation*). A LTP é definida como o fortalecimento de uma sinapse em uma escala temporal que pode durar minutos ou a vida inteira e a LTD parece evitar a saturação das redes neuronais, sendo mais difícil codificar e consolidar novas memórias através da LTP, e mais fácil apagar memórias passadas em ratos mais velhos através da LTD (BETTIO; RAJENDRAN; GIL-MOHAPEL, 2017).

É importante destacar que a atrofia cortical relacionada à idade foi por muito tempo entendida como um evento decorrente da morte celular neuronal (BLINKOUSKAYA et al., 2021). Contudo vários autores têm ressaltado que muitos eventos além da morte celular neuronal subsidiam a atrofia cortical. Dickstein et al., (2007) resalta por exemplo, que as diminuições no número de espinhos podem resultar em mudança nas densidades sinápticas, uma vez que os espinhos são os principais alvos de sinapses excitatórias. Outras alterações relatadas são a retração celular, a degeneração da rede dendrítica, a diminuição da soma neuronal, a degeneração da neurópila, a redução da árvore dendrítica e a perda sináptica neuronal (BLINKOUSKAYA et al., 2021).

2.3 Mudanças cognitivas associadas ao envelhecimento

Ao longo da vida as funções cognitivas passam por modificações em direções e proporções distintas, ou seja, algumas funções declinam mais cedo do que outras e o grau em que essas funções declinam também é diferente. Além disso, há funções que se mantêm relativamente preservadas ou até melhoram com o passar do tempo. Várias lacunas e discussões ainda permanecem em aberto sobre esse tema.

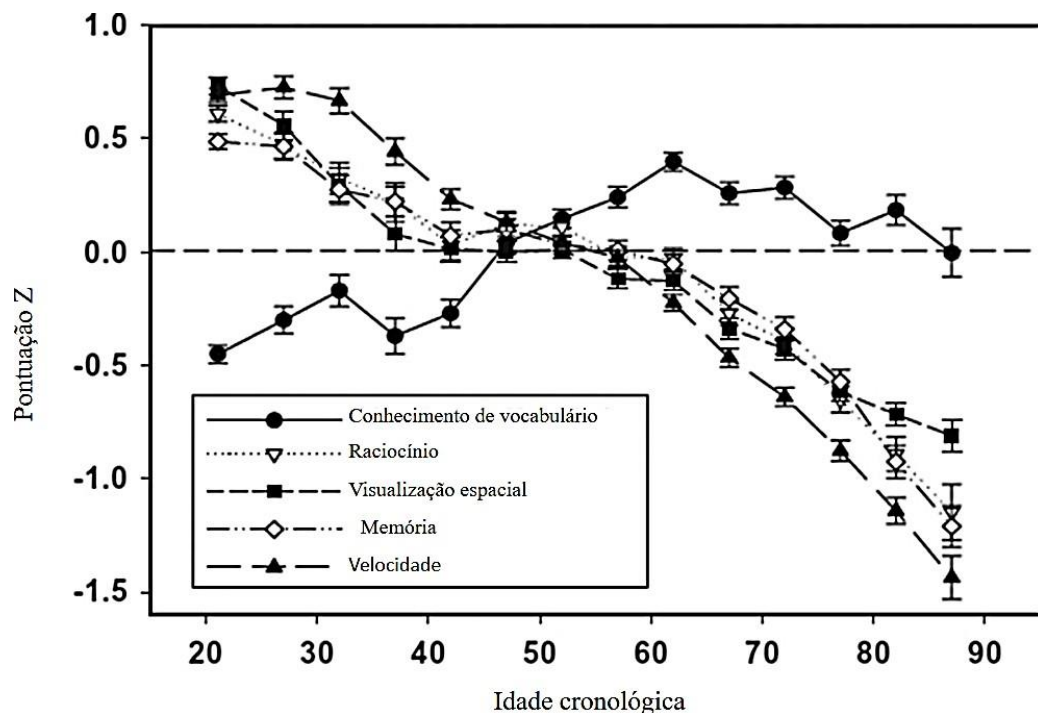
É comum encontrar nos livros texto e em artigos científicos que as funções cognitivas podem ser subdivididas em inteligência cristalizada e inteligência fluida. A primeira refere-se ao acúmulo de informações obtidas por meio das experiências ao longo da vida com forte influência cultural e educacional: o vocabulário, as informações históricas e os conhecimentos gerais são exemplos de habilidades cristalizadas. Essas habilidades permanecem estáveis ou melhoram gradualmente a uma taxa de 0,02 a 0,003 desvios padrão por ano durante a sexta e

sétima décadas de vida. Por outro lado, a cognição fluida inclui a capacidade inata de uma pessoa de processar e aprender novas informações, resolver problemas e atender e manipular o ambiente. Função executiva, velocidade de processamento, memória e velocidade psicomotora são considerados domínios cognitivos fluidos. Muitas habilidades cognitivas fluidas, especialmente a capacidade psicomotora e a velocidade de processamento, atingem o pico na terceira década de vida e depois diminuem a uma taxa estimada de -0,02 desvios padrão por ano (HARADA; NATELSON LOVE; TRIEBEL, 2013).

A cognição pode ser dividida em domínios cognitivos específicos (HARADA; NATELSON LOVE; TRIEBEL, 2013). Declínios na memória, velocidade de processamento e funções executivas são as alterações em domínios cognitivos mais frequentemente associadas ao envelhecimento (FJELL et al., 2014; NYBERG et al., 2012; WU et al., 2020).

A figura 02 reúne dados transversais do laboratório de Salthouse, (2010). Na representação gráfica é possível observar que há aumento, até os 60 anos, de medidas como vocabulário e informações gerais. Por outro lado, há um declínio quase linear desde o início da idade adulta em medidas que representam eficiência ou eficácia de processamento realizado no momento da avaliação, geralmente envolvendo tarefas que requerem manipulações de materiais abstratos ou familiares, como memória, ou velocidade de processamento (SALTHOUSE, 2010).

Figura 02 - Dados cognitivos transversais das trajetórias cognitivas do laboratório de Salthouse, 2010.



Fonte: Figura adaptada de Salthouse et al., (2010). Médias e erros padrão para pontuações compostas em cinco habilidades (conhecimento de vocabulário, raciocínio, visualização espacial, memória, e velocidade de processamento) em função da idade com base em dados de estudos de Salthouse et al., 2010. Os tamanhos das amostras variaram de 2369 a 4149.

Existe certo consenso na literatura sobre relativa preservação das habilidades cristalizadas, em contraponto ao observado nas habilidades fluídas, semelhante ao ilustrado na figura acima (Figura 02). Embora a representação gráfica como a da figura 02 seja frequentemente utilizada a fim de exemplificar o padrão “típico” do envelhecimento, é digno de nota que há discordâncias entre diferentes autores sobre o momento em que os declínios nas habilidades fluídas iniciam: se na idade adulta jovem, na meia idade ou na velhice (FJELL et al., 2014; NYBERG, 2017a; NYBERG et al., 2012).

2.4 Por que envelhecemos cognitivamente de modos distintos?

Sabe-se que a medida que envelhecemos mudanças no desempenho cognitivo são esperadas, contudo há grande variabilidade nas trajetórias cognitivas. De modo geral, grande parte das pessoas apresentarão mudanças características do envelhecimento saudável, ou seja, um envelhecimento cognitivo mais leve e gradual ao longo do tempo. Contudo, estudos têm identificado diversas trajetórias distintas que incluem declínios mais rápidos e que podem ser vistos como indivíduos com "envelhecimento cognitivo patológico", assim como grupos com

desempenho “estável-alto” (COHEN; MARSISKE; SMITH, 2019; HARADA; NATELSON LOVE; TRIEBEL, 2013; WU et al., 2020)

Fato é que algumas pessoas apresentam maior capacidade de lidar com as alterações cerebrais impostas pelo envelhecimento ou por patologias associadas, ou seja, mesmo diante de danos cerebrais, as funções cognitivas permanecem preservadas em contraponto ao que seria esperado baseado nas alterações. Essa constatação suscitou a hipótese de que alguns indivíduos podem possuir uma “reserva” que lhe garantiria maior resistência (STERN et al., 2020).

A reserva pode ser classificada em modelos passivos e modelos ativos. Reserva cerebral é entendida como um exemplo de modelo passivo, essa teoria propõe que diferenças nas características físicas do cérebro, como o volume cerebral, distinguiria sujeitos com maior reserva ou menor reserva. Assim, os indivíduos com maior substrato neural (volume) estariam em vantagem diante de danos cerebrais (STERN, 2009). Inerente a essa teoria está a ideia que existe um limiar crítico fixo, ou seja, uma vez esgotada a capacidade de reserva cerebral além desse limiar, surgiria déficits clínicos ou funcionais específicos. Os limiares são característicos de modelos passivos, no qual esgotado o recurso, os déficits clínicos surgirão.

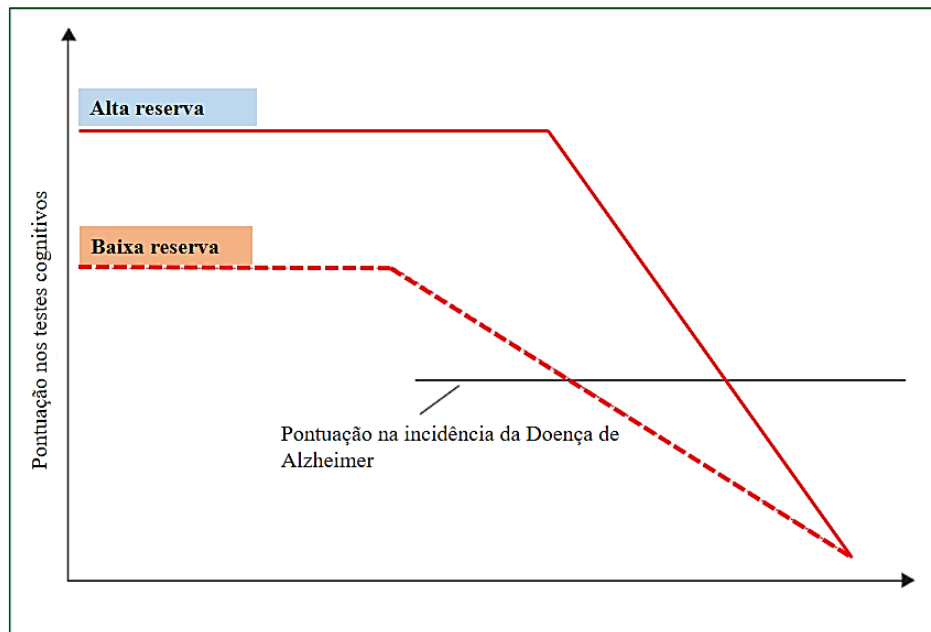
Por outro lado, no modelo ativo, tendo a reserva cognitiva como o exemplo mais difundido, não há limiar fixo, a teoria propõe que o cérebro tem a capacidade de lidar ativamente com os danos cerebrais por meio de estratégias compensatórias ou utilizando processos cognitivos pré-existentes (STERN, 2009). Um documento técnico de trinta e um especialistas sobre o tema define reserva cognitiva como “adaptabilidade que ajuda a explicar a suscetibilidade diferencial de habilidades cognitivas ou função do dia-a-dia ao envelhecimento cerebral, patologia ou lesão” (STERN, et al., 2020). A reserva cognitiva valoriza a função cerebral e não o tamanho do cérebro, logo uma quantidade de dano cerebral equivalente entre sujeitos, decorrente da idade ou patologia cerebral, produziria efeitos distintos mesmo quando o tamanho do cérebro fosse mantido constante (STERN, 2012).

Essa teoria propõe que diante da diminuição em número de neurônios saudáveis e funcionais a partir de um determinado limiar crítico em relação a tarefa, o cérebro poderia recrutar, outras regiões e redes por meio de reencaminhamentos funcionais dos circuitos neurais para ajudar a manter o desempenho (CHENG, 2016). Isso permitiria que um indivíduo com alta reserva cognitiva conseguisse compensar mais adequadamente eventuais danos cerebrais do que um indivíduo com baixa reserva cognitiva (STERN, 2012).

A figura 03 ilustra a mudança hipotética da memória ao longo do tempo em indivíduos com alta e baixa reserva cognitiva. Nela é possível observar que a patologia da doença de Alzheimer começa a avançar antes que sejam observadas alterações no desempenho cognitivo.

Em pessoas com alta reserva o declínio cognitivo é observado mais tarde, já que a patologia cerebral é tolerada mais tempo em comparação as pessoas de baixa reserva. No entanto, em todas as pessoas um ponto comum é alcançado quando a patologia é tão grave que função não pode ser mantida (STERN, 2012).

Figura 03 – Modelo hipotético de mudanças na trajetória da memória diante da doença de Alzheimer em sujeitos com alta reserva cognitiva e baixa reserva cognitiva.



Fonte: Adaptado de Stern (2012).

A teoria postula que a interação ou combinação entre fatores genéticos e experiências de vida influenciam na resiliência, eficiência, capacidade ou flexibilidade das redes cerebrais. Contudo são necessárias mais pesquisas sobre os mecanismos pelos quais a reserva cognitiva é protetora (PETTIGREW AND SOLDAN, 2019).

Sugere-se que as diferentes experiências obtidas ao longo da vida como por exemplo aquelas obtidas com educação e ocupação, contribuem para que os indivíduos cheguem na velhice com níveis distintos de reserva cognitiva (CANSINO et al., 2019; PARK et al., 2019). Neste sentido, Ahmadzadeh et al., (2023) objetivou desenvolver um modelo multivariado robusto capaz de prever as alterações cognitivas que foram obtidas por meio do acompanhamento durante 12 anos de adultos com idade de 50 a 85 anos. O autor fez uso de algoritmos de aprendizado de máquina a fim de identificar as combinações de variáveis preditoras. Esse recurso possibilita avaliar um grande número de variáveis em grandes conjuntos de dados, simulando assim o que acontece na vida real, no qual as pessoas são expostas a vários fatores de risco e proteção ao mesmo tempo, com cada variável apresentando

diferentes contribuições. Para isso o autor utilizou 43 variáveis dos dados da avaliação inicial dos participantes que incluíam: 1) dados sociodemográficos (idade, sexo, educação, status socioeconômico), 2) aspectos relacionados ao engajamento social (atividades comunitárias, participação em organizações sociais), 3) saúde (doenças cardiovasculares (DCV), doenças não-DCV, saúde geral, visão, audição), 4) funcionamento físico (tabagismo, consumo de álcool) e 7) fatores cognitivos. Os participantes foram divididos em declinadores robustos e declinadores mínimos com base nos dados cognitivos obtidos ao longo dos 12 anos de acompanhamento. Os resultados demonstraram que as 7 características principais que pareciam ser protetoras do declínio cognitivo rápido incluíam idade mais baixa, status de emprego mais alto, status socioeconômico mais alto, melhor auto avaliação de alterações de memória em comparação com o passado, melhor desempenho no teste de recordação de palavras imediata (inteligência fluída), menos sentimento de solidão, e mais engajamento em atividades físicas vigorosas. Por outro lado, as cinco características basais menos importantes consistiam em tabagismo, atividades instrumentais da vida diária, doença ocular, satisfação com a vida e doença cardiovascular.

Surpreendentemente o autor destaca que não encontraram nenhum efeito preditivo da escolaridade no declínio cognitivo (AHMADZADEH et al., 2023). Entretanto estudos anteriores destacam escolaridade como importante fator protetivo para a cognição (BENTO-TORRES et al., 2017; JOANNETTE et al., 2020; PIRAS et al., 2011). Nosso grupo de pesquisa demonstrou, por meio da bateria de testes automatizada CANTAB, que sujeitos com menor escolaridade apresentavam pior desempenho em atenção visual sustentada, tempo de reação e aprendizagem pareada (BENTO-TORRES et al., 2017). Além disso, JOANNETTE et al., 2019 investigou a relação entre memória episódica e carga de proteína A β em idosos saudáveis e observou que de fato maior carga de A β estava associada a efeitos negativos na memória episódica, como já demonstrado em estudos anteriores. Importante destacar que a carga de proteína A β teve influência apenas no desempenho da memória episódica em participantes que estavam em grupos de menor escolaridade (grupo secundário e pré-universitário), mas não no grupo universitário. Os autores destacam ainda que a partir de 13,5 anos de escolaridade o efeito adverso da carga de A β no desempenho da memória episódica mostrou-se não significativo, valor que corresponde à transição entre programas pré-universitários e universitários. Sugerindo assim que a educação exerceria efeitos protetivos na memória episódica contra os mecanismos fisiopatológicos associados à carga amiloide.

No estudo de Ahmadzadeh et al., (2023) a doença cardiovascular esteve entre as 5 características basais menos importantes, contudo estudos anteriores tem indicado grande

relevância de variáveis associadas ao sistema cardiovascular sobre a cognição (CANSINO et al., 2018, 2019). Por exemplo Cansino et al., (2018) realizou um estudo com 1.557 adultos saudáveis analisando 70 variáveis para investigar quais delas agiria conjuntamente como mediadoras da deterioração da memória episódica ao longo da vida adulta. Os resultados indicaram 14 variáveis mediadoras na deterioração da memória, oito dessas variáveis tinham efeito sobre o sistema cardiovascular: frequência cardíaca, pressão arterial média (PAM), sódio, colesterol, ácido linoleico, consumo de vinho, alimentos processados e atividade física . O modelo destaca que os mediadores que podem prejudicar o funcionamento cardiovascular também afetam os recursos cerebrais envolvidos na memória episódica (CANSINO et al., 2018).

Em resumo variáveis físicas, biológicas e de estilo de vida estão envolvidos nas diferentes trajetórias cognitivas. É importante a identificação e compreensão das variáveis e suas influências. Uma revisão sistemática recente sobre trajetórias cognitivas destaca várias limitações relacionadas aos fatores associados ao envelhecimento cognitivo bem-sucedido e o principal decorre da relativa escassez de informações consistentes ainda que isso seja essencial para direcionar o desenvolvimento de estratégias promotoras de reserva cognitiva (WU et al., 2020). Prover conhecimento novo nesse domínio é especialmente importante para identificar variáveis simples que podem ser reunidas durante a prática clínica. Importante destacar ainda que precisam ser investigadas tanto as variáveis associadas às trajetórias cognitivas bem-sucedidas quanto àquelas associadas a trajetórias de declínios mais robustos (CANSINO et al., 2019; MCFALL; MCDERMOTT; DIXON, 2019).

Wu et al., (2020) destaca que muitos estudos investigam usando medidas cognitivas compostas, o que compromete informações importantes sobre as diferenças entre domínios cognitivos e sobre a etiologia do declínio cognitivo. Outra limitação apontada pelo autor é o uso de testes que não são suficientemente sensíveis para avaliar com segurança por apresentarem, muitas vezes, efeito teto, comprimindo a escala de desempenhos como por exemplo o mini exame mental amplamente empregado.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar se o desempenho na memória episódica (PAL), memória de trabalho (SWM), tempo de reação (RTI) e atenção sustentada (RVP) poderia diferenciar agrupamentos com desempenhos cognitivos distintos em uma população composta por adultos jovens e idosos saudáveis e estabelecer dentre eles aqueles testes que mais contribuiriam para a discriminação entre os grupos e entre indivíduos dentro do mesmo grupo.

3.2 Objetivos específicos

1. Analisar a relação entre variabilidade interindividual e desempenho cognitivo.
2. Determinar se escolaridade e idade estariam associadas ao desempenho cognitivo tanto em amostras com faixas etárias extremas (idosos e jovens), quanto em amostras com faixa etária restrita (intragrupo).
3. Comparar, a partir dos possíveis agrupamentos cognitivos obtidos pela análise hierárquica de cluster, a influência da idade, escolaridade e atividade física para distinção dos diferentes grupos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Participantes

O presente estudo realizou avaliação neuropsicológica transversal em 415 participantes, dos quais 236 são adultos idosos (60 a 93 anos) e 179 (20 a 40 anos) são adultos jovens. Os participantes foram convidados por meio de visitas a centros comunitários, serviços para atendimento de idosos da Universidade, unidades de saúde e divulgações em mídias sociais. Para serem elegíveis adultos idosos deveriam ter ≥ 60 anos e adultos jovens deveriam ter ≥ 20 anos e ≤ 40 anos. Além disso, deveriam ser cognitivamente saudáveis de acordo com o Mini exame do estado mental (MEEM; 0–30 pontos) (ANEXO A). O ponto de corte foi ajustado segundo os níveis educacionais da população brasileira que normatiza para analfabetos, 13 pontos; 1–7 anos de escolaridade, 18 pontos; 8 anos de escolaridade, 26 pontos (BERTOLUCCI et al., 1994).

Para serem incluídos também não poderiam relatar histórico de lesão cerebral traumática, acidente vascular cerebral ou depressão. Além disso, a acuidade visual de 20/30 (teste de Snellen) foi adotada como critério de inclusão para reduzir possíveis vieses no desempenho cognitivo associados às deficiências visuais. O teste de triagem motora (MOT) também foi utilizado como critério de exclusão, caso fosse percebido pelo avaliador qualquer alteração sensório-motora ou de compreensão que comprometesse a execução dos testes.

Todos os participantes foram esclarecidos a respeito dos objetivos e procedimentos da pesquisa e coleta dos dados e foram convidados à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Durante a anamnese informações auto relatadas sobre, idade, escolaridade e prática de exercícios físicos. Foram coletadas no início do estudo (APÊNDICE B). Este estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará (CAAE nº 03427318.3.0000.0018, e seguiu as Normas Internacionais de Diretrizes Éticas para Pesquisa Relacionada à Saúde envolvendo seres humanos (CIOMS/OMS).

4.2 Avaliação neuropsicológica automatizada (CANTAB)

Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) é uma bateria de testes automatizada desenvolvida para avaliar a função cognitiva, tem sido empregada amplamente na literatura (ALSUWAIDI et al., 2023; ROBBINS et al., 1994; SABAHI et al., 2022). Possui boa sensibilidade e precisão para detectar declínios cognitivos sutis em condições

clínicas, por exemplo (BARNETT et al., 2016; CABEÇA et al., 2018; SAHGAL et al., 1991; VAN PRAAG et al., 2022; WANG et al., 2022) e populações saudáveis (BARNETT et al., 2015; CABRAL SOARES et al., 2015; ROBBINS et al., 1998). Avalia quantitativamente vários domínios cognitivos, especialmente atenção, memória, função executiva, emoção e cognição social e velocidade psicomotora (<https://www.cambridgecognition.com/>).

No presente estudo, 5 testes cognitivos foram selecionados: 1) Teste de triagem motora (MOT) modo *clinical* 2) Memória episódica (PAL) modo *parallel*, 3) Memória de trabalho espacial (SWM) modo *clinical* 4) Tempo de reação (RTI) modo *parallel* 5) Atenção visual sustentada (RVP) modo *clinical*. 1) MOT é um teste inicial que fornece uma visão geral sobre limitações sensório motoras ou de compreensão que possam limitar a coleta de dados válidos do participante. 2) PAL avalia aprendizagem associativa e memória, sendo um bom indicador de memória episódica. Neste teste caixas são exibidas na tela e uma por vez se abre automaticamente em ordem aleatória para mostrar vários padrões. Depois que todas as caixas forem abertas, cada padrão é exibido no centro da tela e o participante deve tocar na caixa onde aquele padrão estava localizado, se o participante cometer um erro, os padrões são reapresentados para lembrá-lo de sua localização. O número de padrões aumenta progressivamente a medida que o participante conclui uma etapa. 3) SWM mensura a capacidade de reter informações espaciais e manipula-las utilizando memória de trabalho e uso de estratégia. O participante deve procurar fichas azuis tocando nas caixas para abri-las. A tarefa torna-se mais difícil à medida que o número de caixas aumenta. A instrução crítica é que o participante não deve retornar a uma caixa onde uma ficha foi encontrada anteriormente. 4) RTI é um teste que avalia o tempo de reação previsível (tempo de reação simples) ou imprevisível (tempo de reação de escolha). O participante deve manter pressionado o botão do *mouse pad* até que um ponto amarelo apareça na tela, em seguida deve tocar o mais rapidamente no ponto amarelo. O ponto amarelo aparece em um único local durante a fase de tempo de reação simples e em um dos cinco locais na fase de tempo de reação de 5 opções 5) RVP avalia a atenção visual sustentada. Em um retângulo central, vários números subsequentes e aleatórios são exibidos, a uma taxa de 100 dígitos por minuto. O participante é instruído a pressionar o botão após qualquer uma das três sequências alvo (3–5–7, 2–4–6 ou 4–6–8).

4.3 Análise dos dados

Inicialmente foram realizadas três análises, uma incluiu a amostra total (415 participantes) e outras duas foram análises intragrupo dedicadas separadamente a adultos jovens ($n = 179$) e idosos (236). Primeiro estimamos o índice multimodal para selecionar apenas

variáveis bimodais ou multimodais a serem incluídas na análise hierárquica de agrupamento ($MMI > 0,5$) (CABEÇA et al., 2018; SCHWEITZER; RENEHAN, 1997). Nove medidas de resultado que atendem a esse critério foram incluídas em análises subsequentes:

- Memória episódica -Total de erros ajustados (PAL TEA): Esta medida informa o número total de erros, com um ajuste para cada etapa não tentada devido a uma falha anterior.

- Acurácia do tempo de reação simples (RTI SAS): é o número total de tentativas em que a resposta é registrada como correta, para tentativas de avaliação em que os estímulos aparecem em apenas um local. Pontuações mais altas são melhores.

- Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas (RTI 5CAS): É o número total de tentativas em que a resposta é registrada como correta, para tentativas de avaliação em que os estímulos aparecem em um dos cinco locais. Mais alto é melhor.

- Tempo de reação -Tempo de movimento na escolha simples (RTI SMT): É o tempo necessário para tocar o estímulo na tela após a liberação do botão do pad nas tentativas em que os estímulos aparecem em apenas um local. Pontuação mais baixa é melhor.

- Tempo de reação -Tempo de reação na escolha simples (RTI SRT): É a velocidade com que o participante libera o botão de pressão em resposta ao início de um estímulo em um único local; a latência do tempo de reação é medida em milissegundos. Menor é melhor.

- Memória de trabalho espacial -Total de erros (SWM TE): Este é o número de vezes que uma caixa é selecionada e que certamente não contém uma ficha azul e, portanto, não deveria ter sido visitada pelo sujeito. Menor é melhor

- Memória de trabalho espacial -Uso de estratégia (SWM Estratégia): sugere-se que uma estratégia eficiente para completar esta tarefa é seguir uma sequência pré-determinada começando com uma caixa específica e então, assim que uma ficha azul for encontrada, retornar à caixa que iniciou a procura para iniciar a nova sequência de pesquisa. Uma estimativa do uso dessa estratégia é obtida contando o número de vezes que o sujeito começa uma nova pesquisa com uma caixa diferente. Uma pontuação alta representa um uso insatisfatório dessa estratégia e uma pontuação baixa equivale ao uso eficaz

- Atenção visual sustentada-Média de latência (RVP LAT): Essa medida detalha o tempo médio necessário para responder e é relatada em milissegundos. Inclui apenas as respostas corretas feitas dentro da janela de resposta de 1800 milissegundos. Menor é melhor;

- Atenção visual sustentada (A') RVP A': mede a qualidade do participante na detecção de sequências-alvo, variando de 0 a 1, no qual 0 é ruim e 1 é bom.

Os dados foram transformados em pontuações Z e os valores extremos, baseados em ± 3 escore Z, foram excluídos, dados de 37 idosos e 8 jovens foram excluídos.

Nós hipotetizamos, com base em estudo exploratório anterior (SOARES, et al., 2015), que os testes da CANTAB apresentariam capacidade de discriminar o desempenho cognitivo de adultos saudáveis com diferentes faixas etárias (idosos e jovens). Também hipotetizamos que memória episódica (PAL TEA) apresentaria a maior capacidade discriminatória. Para testar essa hipótese investigamos a formação de grupos com base em escores cognitivos, empregando análise hierárquica de cluster, usando o método de Ward e a distância euclidiana ao quadrado. A análise hierárquica de cluster tenta identificar grupos relativamente homogêneos de casos (ou variáveis) com base em características selecionadas.

Em seguida realizamos a análise discriminante *backward stepwise* para analisar quais testes neuropsicológicos de desempenho cognitivo melhor contribuíram para a discriminação do grupo. Este modelo de análise primeiro inclui todas as variáveis do modelo e, a cada passo, elimina a variável que menos contribui para a previsão do grupo. Assim, apenas as variáveis que mais contribuem para a discriminação entre os grupos permanecem no modelo. Utilizamos Lambda parcial para analisar a contribuição individual de cada variável na discriminação entre grupos.

Empregamos a análise canônica para examinar a interação entre conjuntos de variáveis. Coeficientes padronizados para variáveis canônicas foram utilizados para avaliar as contribuições individuais de cada variável dentro de cada conjunto para a soma ponderada. O gráfico de *Scatter plot* obtido da análise canônica também foi utilizado como critério de decisão para o ponto de corte ideal no dendrograma de cluster. A identificação de características individuais que distinguem grupos pode ser facilitada pelo uso de gráficos (SCHWEITZER; RENEHAN, 1997). Por fim, a partir dos grupos obtidos pela análise hierárquica de cluster realizamos ANOVA de uma via para investigar possíveis diferenças entre os valores médios de cada grupo no desempenho cognitivo e nas variáveis basais de idade e escolaridade. Nossa hipótese ao realizar essa análise era que os grupos com melhores desempenhos cognitivos também seriam mais escolarizados e mais jovens. Cohen's $d = (\mu_1 - \mu_2) / DP$ agrupado, foi usado para estimar o tamanho do efeito entre os grupos ($d < 0,2$ foi considerado efeito insignificante, $0,21 \leq d \leq 0,5$ pequeno, $0,51 \leq d \leq 0,8$ moderado e $d \geq 0,81$ efeito forte).

Para explorar possíveis relações e dependências entre idade, escolaridade e os testes CANTAB, empregamos o teste de correlação de Spearman. Para nossa análise, consideramos valores de rho abaixo de 0,4 como correlações fracas, valores entre 0,4 e 0,69 como correlações moderadas e valores iguais ou superiores a 0,70 como correlações fortes (SCHOBER; SCHWARTE, 2018).

Na etapa seguinte, testamos outra hipótese, se escolaridade seria melhor discriminador do que idade em potenciais grupos cognitivos de adultos com diferentes faixas etárias, para isso repetimos a análise de cluster hierárquico usando o método de Ward e a distância euclidiana ao quadrado, agora incluindo as variáveis idade e escolaridade, além dos testes CANTAB, seguida da análise discriminante *Backward stepwise* para analisar se idade e escolaridade seriam variáveis discriminantes.

As curvas de regressão dos desempenhos cognitivos (escores-z) e do coeficiente de variabilidade ($DP \times 100 / \text{média}$) foram usadas para testar a hipótese de que maiores variabilidades estão associadas a uma pior cognição. Todos os valores são apresentados como valores médios e erro padrão.

A análise multivariada de cluster, função discriminante, função canônica, ANOVA de uma via e correlações foram realizadas com os dados transformados em escore Z, apenas a análise do coeficiente de variabilidade foi realizada com os valores brutos e transformado ao final em escore Z para a construção dos gráficos. A interpretação do escore Z segue a descrita acima para cada variável. Resumidamente para as medidas RTI SMT, RTI SRT, SWM TE, SWM Estratégia, PAL TEA e RVP LAT, quanto menor o escore Z, melhor o desempenho. Apenas para RTI 5CAS e RVP A' quanto maior o escore Z, melhor o desempenho.

As análises foram realizadas usando o software Statistica versão 13.0 e IBM SPSS Statistics versão 20 (Armonk, Nova York: IBM Corporation).

5 RESULTADOS

Um total de 415 participantes foi incluído no estudo, compreendendo 236 idosos (182 mulheres, idade média $70,68 \pm 0,38$ anos, escolaridade média $8,48 \pm 0,27$ anos) e 179 adultos jovens (86 mulheres, idade média $25,63 \pm 0,36$ anos, escolaridade média $14,69 \pm 0,26$ anos). Na análise primária, os resultados dos testes neuropsicológicos de todos os participantes foram incluídos na análise exploratória hierárquica de cluster, abrangendo adultos jovens e idosos.

5.1 O desempenho na memória de trabalho e na memória episódica distingue adultos mais velhos e mais jovens

Os resultados indicaram a formação de três grupos distintos. As características básicas dos grupos estão descritas na Tabela 01. O primeiro grupo é na cor laranja (Figura 04) e é composto por 94% de adultos jovens. O segundo grupo é ilustrado em um padrão de cores mistas em azul e laranja e mostra adultos jovens e adultos mais velhos. Nesse grupo, 82% são idosos e 18% são jovens. O terceiro grupo, predominantemente na cor azul, é composto por 95% de idosos (Figura 04).

A comparação de idade e escolaridade entre os grupos indicou que os três grupos diferiam em idade e escolaridade. O grupo 2 foi o grupo intermediário nas comparações: mais jovem e mais escolarizado que o grupo 3 e mais velho e menos escolarizado que o grupo 1. Esse grupo foi intermediário no número de fisicamente ativos (44,4%). O grupo 3 foi o grupo mais velho com o menor nível de escolaridade em comparação com os outros grupos. Esse grupo também apresenta o menor percentual de pessoas fisicamente ativas (31,7%). (Tabela 01).

Tabela 01 - Descrição das características básicas dos grupos formados a partir da análise hierárquica de agrupamentos.

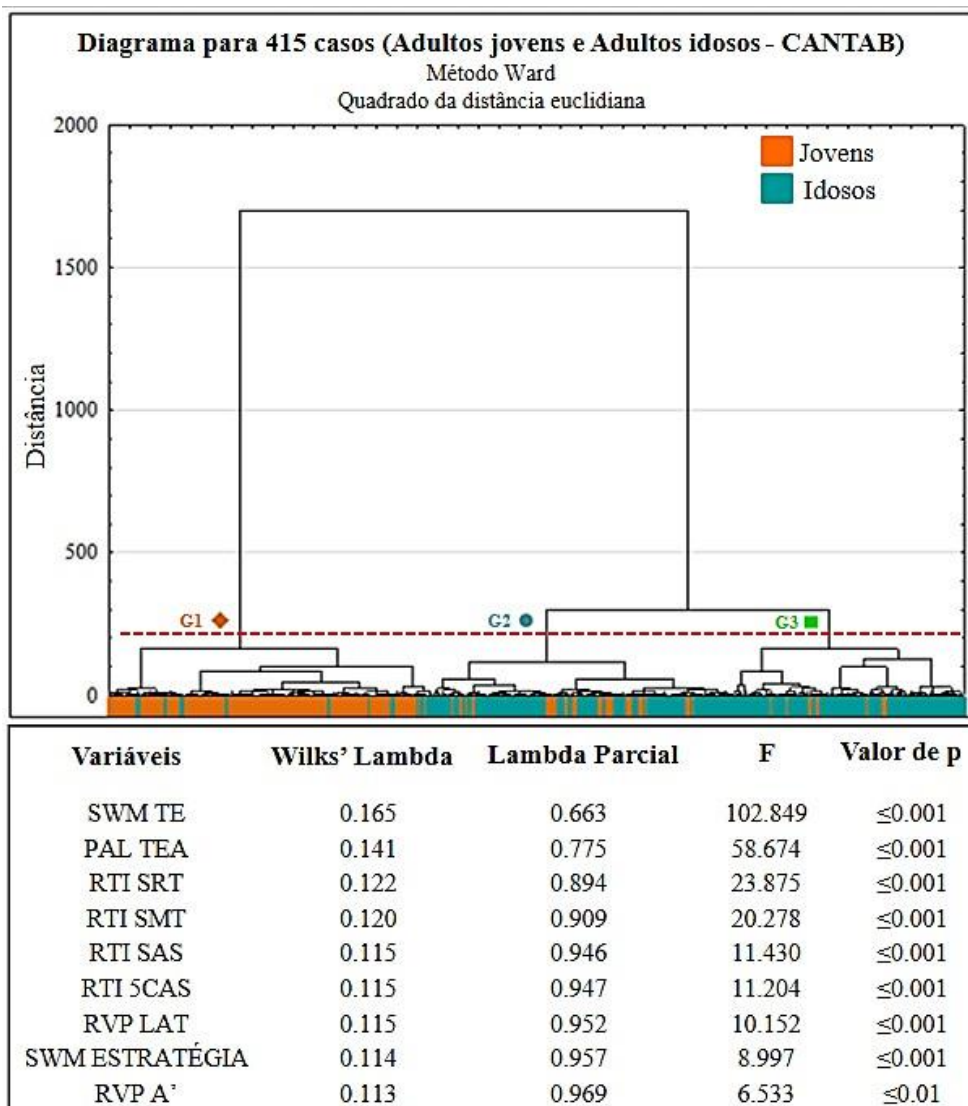
	Grupo 1 (n=157)	Grupo 2 (n=146)	Grupo 3 (n=112)
Anos de idade)	$28,14 \pm 0,96$	$62,79 \pm 1,45$ ***	$68,60 \pm 1,07$ ++ †††
Educação (anos)	$14,84 \pm 0,27$	$9,55 \pm 0,36$ ***	$8,10 (\pm 0,40)$ + †††
Porcentagem de praticantes de exercício físico (%)	56,7	44,4	31,7

Porcentagem de adultos mais velhos (%)	6	82	95
---	----------	-----------	-----------

Fonte: Autoria própria. * (Grupo 1 vs Grupo 2); + (Grupo 2 vs Grupo 3); † (Grupo 1 vs Grupo 3). *** $p \leq 0,001$; + $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,01$; ††† $p \leq 0,001$.

A análise da função discriminante (idosos + jovens) indicou que a memória de trabalho (SWM TE: Lambda parcial = 0,663; $F = 102,84$; $p \leq 0,001$) é a melhor função cognitiva para discriminar os grupos, seguida da memória episódica (PAL TEA: lambda parcial = 0,775; $F = 58,67$; $p \leq 0,001$) (Figura 04).

Figura 04 - Dendrograma indicando três clusters principais após a análise hierárquica de clusters dos resultados do teste CANTAB.

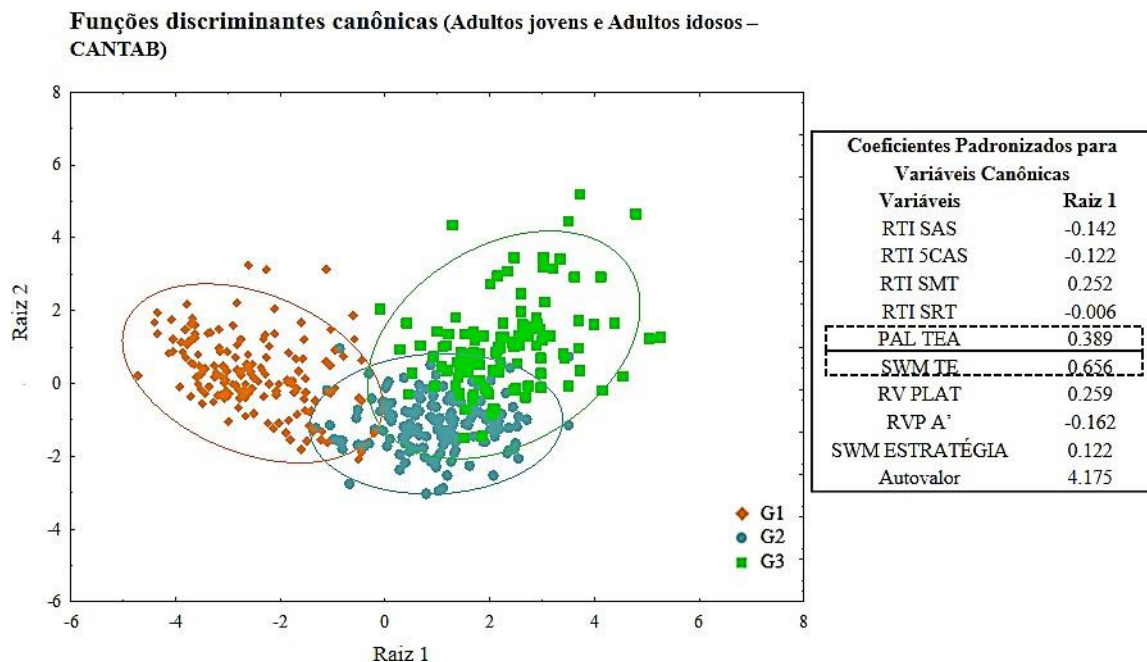


SWM TE Memória espacial de trabalho (Total de erros); PAL TEA: Memória episódica (Número total de erros ajustados); RTI SRT: Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RTI SMT: Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI SAS: Acurácia do tempo de reação simples; ; RTI 5CAS:

Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas; RVP LAT: Atenção visual sustentada (média de latência); SWM ESTRATÉGIA: Memória espacial de trabalho (uso de estratégia).

A Figura 05 mostra os resultados após a análise da função discriminante canônica. Os três grupos diferiram significativamente entre si ($p \leq 0,001$). Na raiz 1, os resultados indicam que as variáveis que mais contribuíram para sua soma ponderada foram memória de trabalho (SWM TE) (Coeficiente = 0,656) e memória episódica (PAL TEA) (Coeficiente = 0,389) (Figura 05).

Figura 05 - Funções discriminantes canônicas aplicadas aos resultados obtidos nos testes da CANTAB de adultos idosos e jovens



RTI SAS: Acurácia do tempo de reação simples; RTI 5CAS: Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas; RTI SMT: Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI SRT: Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); PAL TEA: Memória episódica (Número total de erros ajustados); SWM TE Memória espacial de trabalho (Total de erros); RVP LAT: Atenção visual sustentada (média de latência); RVP A' Atenção visual sustentada (A'); SWM ESTRATÉGIA: Memória espacial de trabalho (uso de estratégia).

ANOVA de uma via foi realizada para comparar os valores médios dos grupos indicados pela análise hierárquica de cluster. Apenas as medidas de resultado que foram significativas para discriminação de cluster foram comparadas. Dessas comparações, apenas PAL TEA mostrou diferenças significativas entre os três grupos, mantendo tamanhos de efeito muito altos entre as comparações (Grupo 1 vs Grupo 2: $p \leq 0,001$, $d = 1,80$; Grupo 1 vs Grupo 3: $p \leq 0,001$, $d = 2,51$, Grupo 2 vs Grupo 3: $p \leq 0,001$, $d = 1,28$). SWM TE também foi uma variável

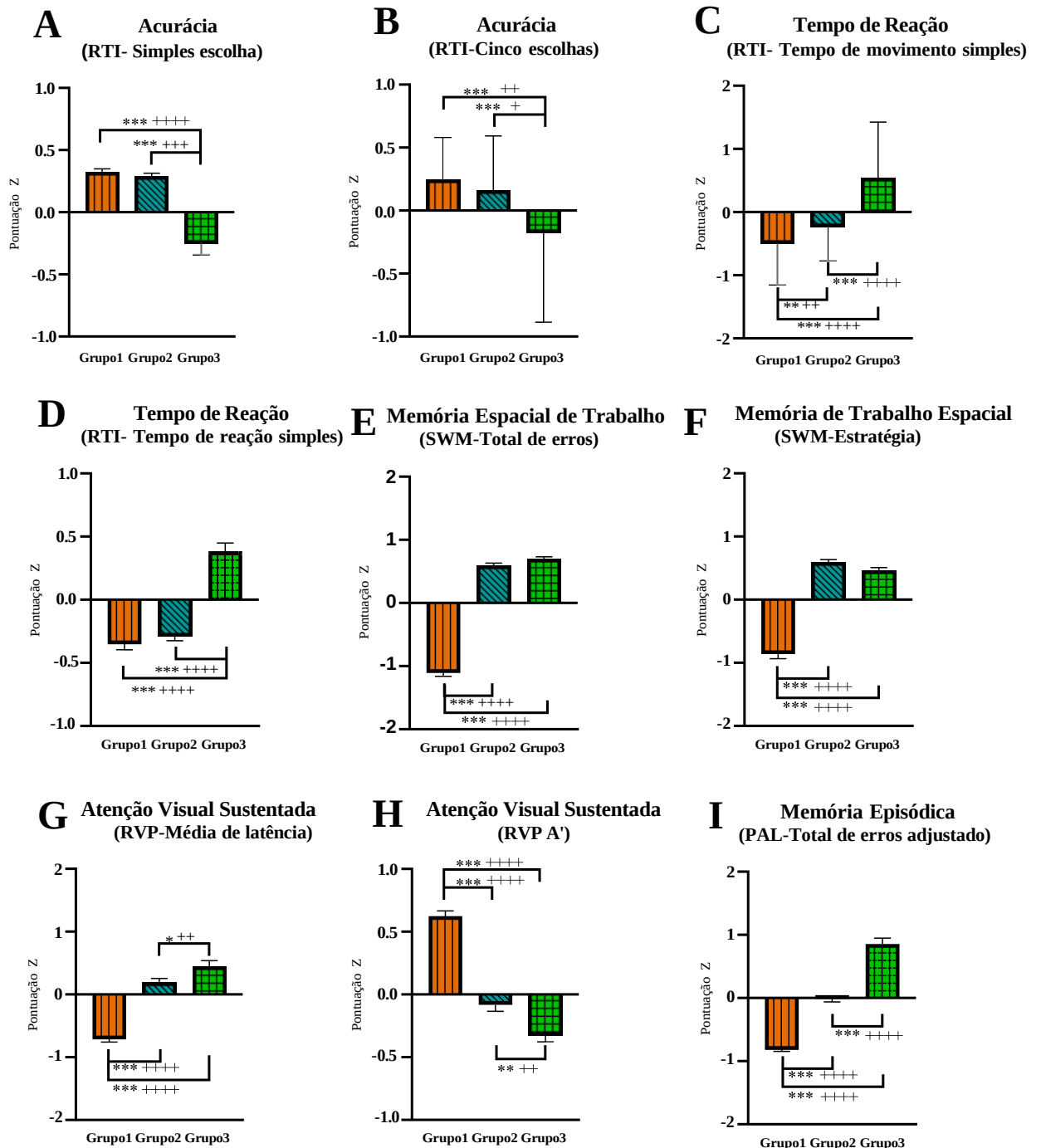
discriminante e foram observadas diferenças entre os grupos 1 e 2 ($p \leq 0,001$, $d = 2,97$) e 1 e 3 ($p \leq 0,001$, $d = 3,28$) com tamanhos de efeito maiores, mas não houve diferenças entre os grupos 2 e 3 ($p = 0,37$) (Figura 06).

O Grupo 1, o grupo mais jovem, mais escolarizado e proporcionalmente mais ativo, apresentou, em relação aos outros dois, o melhor desempenho nos testes cognitivos, incluindo tempo de reação (RTI SAS, RTI SMT), memória de trabalho (SWM TE, SWM Strategy), atenção visual sustentada atenção (RVP LAT, RVP A') e memória episódica (PAL TEA) (Figura 03). Para obter mais detalhes, consulte o material suplementar (APÊNDICE C).

Apesar da clara superioridade do grupo mais jovem (Grupo 1), o grupo 2 não apresentou diferença significativa em algumas medidas de resultado de tempo de reação (RTI SAS, RTI FCAS, RTI SRT) quando comparado ao grupo 1, além disso, o grupo 2 apresentou melhor desempenho em medidas de tempo de reação (RTI SAS, RTI FCAS, RTI SMT, RTI SRT), atenção sustentada (RVP ML, RVP A') e memória episódica (PAL TEA) em comparação ao grupo 3 (Figura 06).

Comparamos também a idade, escolaridade e a fluência verbal exclusivamente dos idosos pertencentes aos grupos 2 e 3. Os resultados indicaram que idade e escolaridade não eram significativamente diferentes, porém, os idosos do grupo 2 apresentaram melhor inteligência cristalizada em relação aos idosos do grupo 3 (Fluência Verbal Semântica $p \leq 0,001$; Fluência Verbal Fonológica $p = 0,011$)

Figura 06 - Valores médios, erro padrão e nível de diferenças estatisticamente significativas entre os desempenhos dos três grupos. As representações gráficas correspondem às variáveis da bateria CANTAB que mais contribuíram para a formação dos clusters.



RTI: Tempo de Reação; SWM: Memória de Trabalho Espacial; RVP: Atenção Visual Sustentada; PAL: Memória Episódica. ANOVA de uma via (*) $\leq 0,05$; (**) $\leq 0,01$; (***) $\leq 0,001$. Tamanho do efeito + $\leq 0,2$; ++ = 0,21 a 0,5; +++ = 0,51 - 0,8; ++++ $\geq 0,81$.

5.2 O desempenho na memória episódica, a atenção visual sustentada e a acurácia no tempo de reação distinguem os idosos em grupos cognitivos.

Na segunda análise (Figura 07), submetemos a pontuação dos testes neuropsicológicos à análise hierárquica de agrupamentos apenas dos idosos. Quatro grupos foram detectados e as características básicas estão descritas na Tabela 02.

O grupo 2 apresentou maior percentual de indivíduos fisicamente ativos (56,9%), seguido do grupo 1 (40,2%), grupo 4 (31,8%) e grupo 3 (15,8%). A ANOVA de uma via confirmou que o grupo 2 era significativamente mais jovem que o grupo 3 ($p \leq 0,05$). Os outros grupos não diferiram em idade de cada um. A análise comparativa da escolaridade (anos de estudo) indicou que o grupo 2 tinha maior ensino em relação ao grupo 4 ($p \leq 0,01$). Os demais grupos não diferiram quanto à escolaridade (Tabela 02).

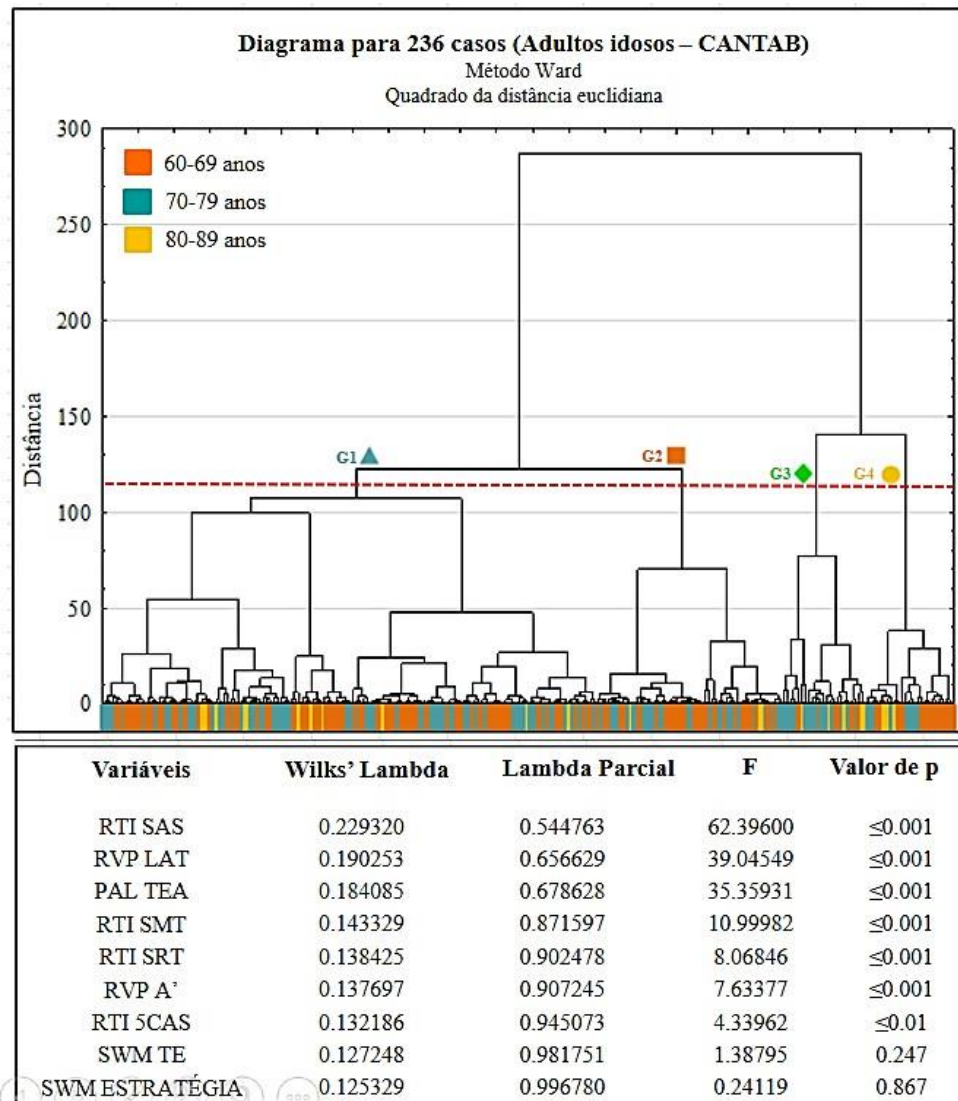
Tabela 02 - Características básicas dos grupos a partir da análise hierárquica de cluster.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
	(n= 137)	(n= 52)	(n= 23)	(n= 24)
Anos (de idade)	70,43 ± 0,50	69,60 ± 0,74	73,91 ± 1,02*	71,37 ± 1,42
Educação (anos)	8,35 ± 0,35	10,13 ± 0,58	7,52 ± 0,10	6,62 ± 0,69++
Porcentagem de praticantes de exercício físico (%)	40,2	56,9	15,8	31,8

*(Grupo 2 vs Grupo 3); + (Grupo 2 vs Grupo 4); * $p \leq 0,05$; ++ $p \leq 0,01$

A análise da função discriminante indica que uma medida de acurácia do tempo de reação (RTI SAS: Lambda parcial=0,544), atenção visual sustentada (RV PLAT: Lambda parcial=0,656) e memória episódica (PAL TEA: Lambda parcial=0,678) foram as variáveis que contribuíram mais para a formação de clusters (Figura 07).

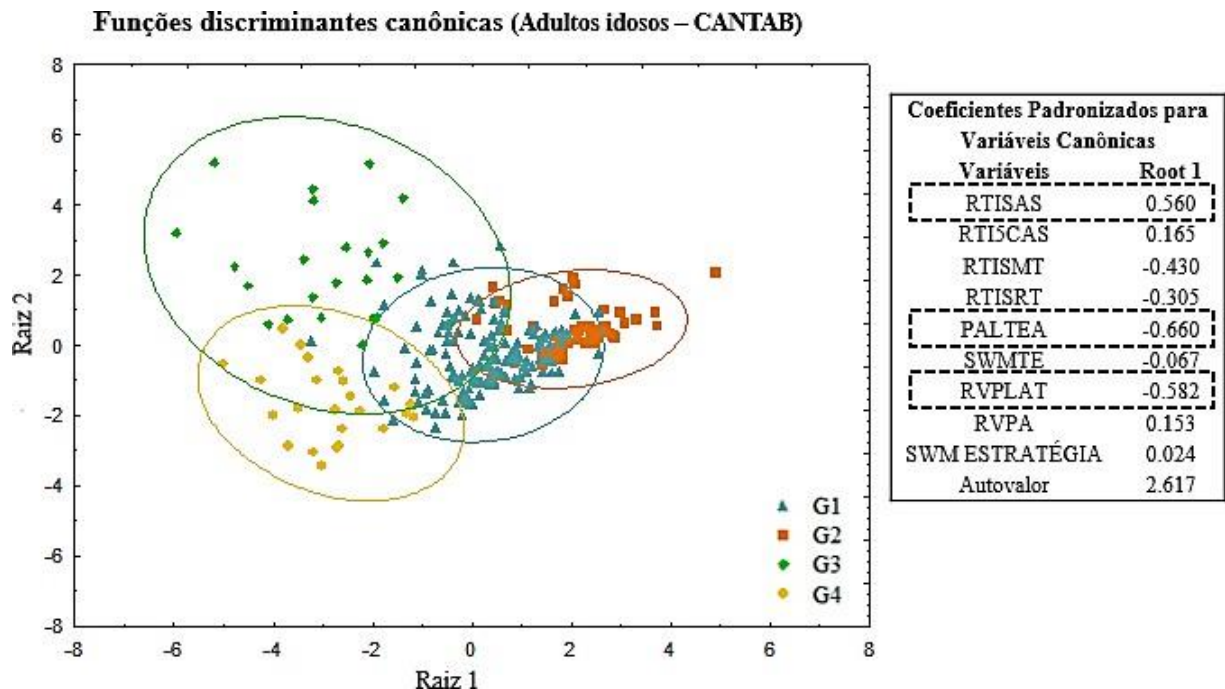
Figura 07 - Dendrograma após análise hierárquica de clusters dos escores dos idosos na bateria de testes CANTAB.



RTI SAS: Acurácia do tempo de reação simples; RVP LAT: Atenção visual sustentada (média de latência); PAL TEA: Memória episódica (Número total de erros ajustados); RTI SMT: Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI SRT: Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RVP A' Atenção visual sustentada (A'); RTI 5CAS: Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas; SWM TE Memória espacial de trabalho (Total de erros); SWM ESTRATÉGIA: Memória espacial de trabalho (uso de estratégia).

A Figura 08 é uma representação gráfica para análise da função discriminante canônica. Os quatro grupos estavam significativamente distantes entre si ($p \leq 0,001$). A raiz 1 indica que as variáveis que mais contribuíram para a soma ponderada foram PAL TEA (Coeficiente Padronizado = - 0,660), RVP LAT (Coeficiente Padronizado = - 0,582) e RTI SAS (Coeficiente Padronizado = 0,560).

Figura 08 - Representação gráfica da análise da função discriminante canônica de idosos.



RTI SAS: Acurácia do tempo de reação simples; RTI 5CAS: Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas; RTI SMT: Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI SRT: Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); PAL TEA: Memória episódica (Número total de erros ajustados); SWM TE: Memória de trabalho espacial (Total de erros); RVP LAT: Atenção visual sustentada (média de latência); RVP A' Atenção visual sustentada (A'); SWM ESTRATÉGIA: Memória de trabalho espacial (uso de estratégia).

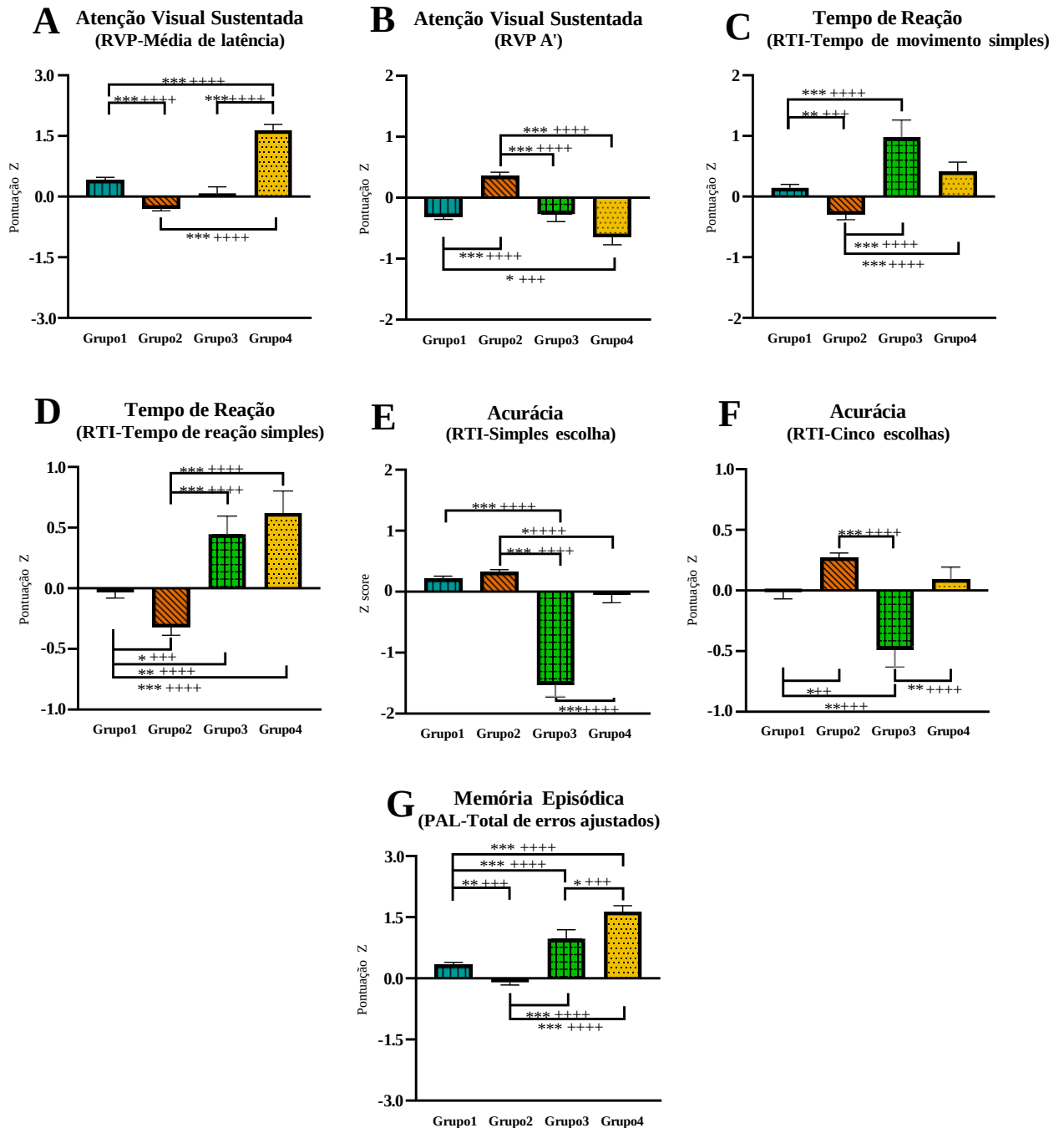
A análise comparativa dos valores médios de cada variável sugerida pela análise discriminante mostra que apenas o PAL TEA foi diferente na comparação entre todos os grupos, com efeitos de tamanho moderado e grande (Grupo 1 vs Grupo 2: $p = 0,002$, $d = -0,64$; Grupo 1 vs Grupo 3: $p \leq 0,001$ $d = 0,83$; Grupo 1 vs Grupo 4: $p \leq 0,001$ $d = 1,81$; Grupo 2 vs Grupo 3: $p \leq 0,001$ $d = 1,53$; Grupo 2 vs Grupo 4: $p \leq 0,001$, $d = 3,12$ e Grupo 3 vs Grupo 4: $p = 0,010$, $d = 0,75$).

Em geral, o grupo 2 apresentou melhor desempenho em testes neuropsicológicos, em comparação com todos os outros grupos em atenção sustentada (RVP A'), tempo de reação (RTI SMT, RTI SRT) e memória episódica (PAL TEA). Embora os outros grupos (1, 3 e 4) não tenham apresentado diferenças significativas entre idade e escolaridade, eles apresentaram diferentes perfis de desempenho cognitivo.

O grupo 1 apresentou melhor desempenho em várias medidas em comparação ao grupo 3 (RTI SMT, RTI SAS, RTI FCAS) e ao grupo 4 (RVP ML, RVP A). O grupo 1 também apresentou desempenho superior aos grupos 3 e 4 em memória episódica (PAL TEA) e tempo

de reação (RTI SRT). Em geral, os grupos 3 e 4 apresentaram os piores desempenhos. O grupo 3 foi pior nas medidas de precisão de RTI (RTI SAS e RTI FCAS) em comparação com todos os outros grupos, e o grupo 4 foi pior em atenção sustentada (RVP ML) e memória episódica (PAL TEA) em comparação com todos os outros grupos (Figura 09). Para obter mais detalhes, consulte o material suplementar (APÊNDICE C).

Figura 09 - Representações gráficas dos valores de média e erro padrão para os quatro grupos de idosos. São apresentadas apenas as variáveis discriminantes que mais contribuíram para a formação dos agrupamentos.



RTI: Tempo de Reação; SWM: Memória de Trabalho Espacial; RVP: Atenção Visual Sustentada; PAL: Memória Episódica. Valores p de ANOVA unidirecional = (*) $\leq 0,05$; (**) $\leq 0,01$; (***) $\leq 0,001$. Tamanho do efeito + $\leq 0,2$; ++ = 0,21 a 0,5; +++ = 0,51 a 0,8; ++++ $\geq 0,81$.

5.3 Desempenhos de memória de trabalho espacial distinguem grupos cognitivos de adultos jovens.

Na terceira análise, incluímos os resultados dos testes neuropsicológicos de adultos jovens. Cinco grupos foram observados (Figura 10). As características básicas estão descritas na tabela 03.

Os Grupos 2 e 3 apresentaram maiores percentuais de indivíduos fisicamente ativos em suas amostras (57,5% e 57,1% respectivamente), seguidos do grupo 5 (53%), grupo 1 (41,7%) e grupo 4 (26,3%). ANOVA de uma via indicou que o Grupo 4 é mais velho que o Grupo 2 ($p \leq 0,05$) e mais velho que o Grupo 5 ($p \leq 0,05$). Nenhuma outra comparação entre as idades foi estatisticamente diferente (Tabela 03).

A comparação da escolaridade (anos de estudo) entre os grupos mostrou que o Grupo 3 apresentou valor médio maior que o Grupo 1 ($p \leq 0,05$) e o Grupo 4 ($p < 0,01$). O grupo 4 apresentou menos anos de estudo que o grupo 2 ($p \leq 0,05$). As demais comparações entre os grupos não mostraram diferenças (Tabela 03).

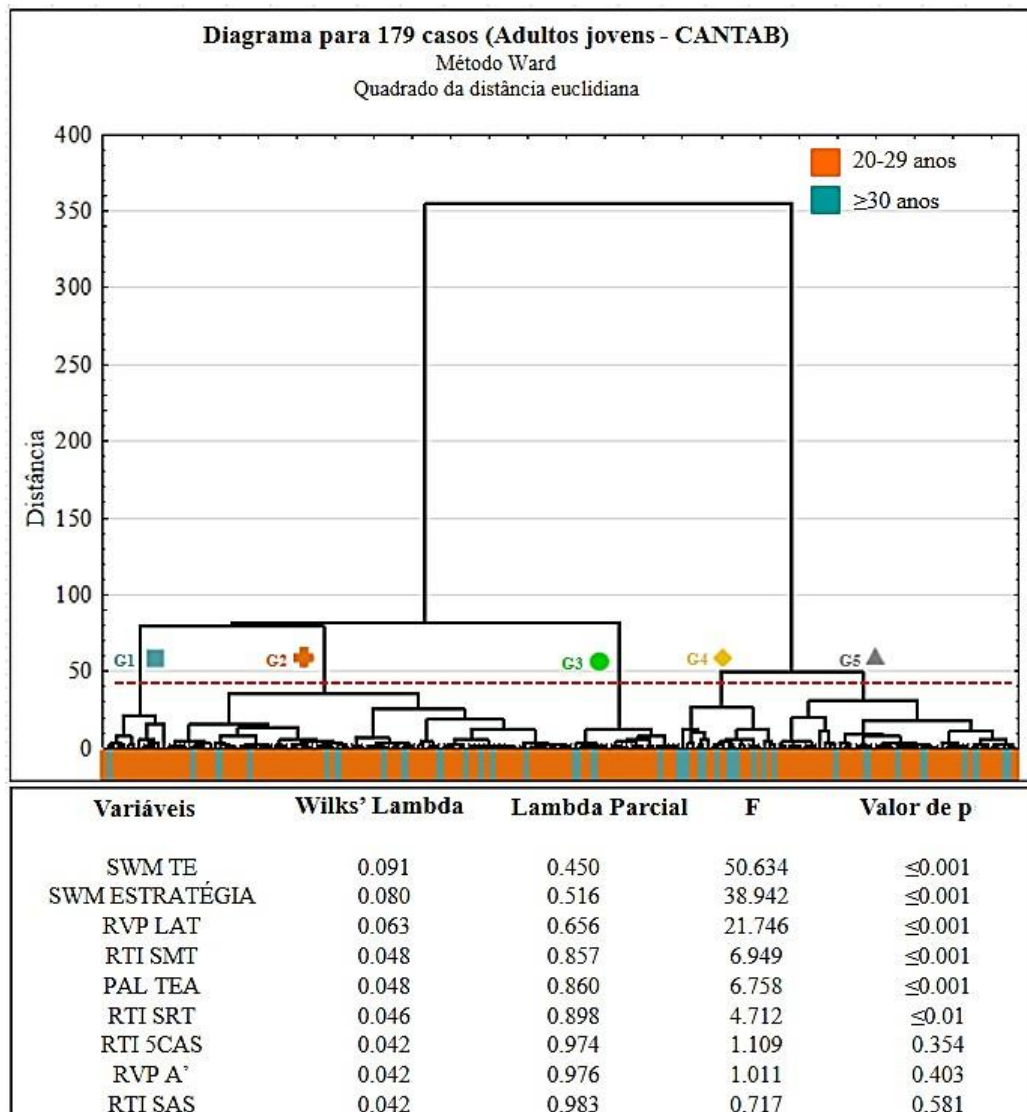
Tabela 03 - Descrição das características básicas dos grupos formados a partir da análise hierárquica de agrupamentos.

	Grupo 1 (n=12)	Grupo 2 (n=80)	Grupo 3 (n=21)	Grupo 4 (n=19)	Grupo 5 (n=47)
Anos de idade)	24,42 ± 0,76	25,29 ± 0,54	26,05 ± 0,92	29,05 ± 1,56+	24,98 ± 0,66 ◇
Educação (anos)	12,67 ± 1,12	15,14 ± 0,36	16,50 ± 0,55*	12,34 ± 1,16 †	14,61 ± 0,42
Porcentagem de praticantes de exercício físico (%)	41,7%	57,5%	57,1%	26,3%	53%

*(Grupo 1 vs Grupo 3); + (Grupo 2 vs Grupo 4); † (Grupo 3 vs Grupo 4); ◇ (Grupo 4 vs Grupo 5). * $p \leq 0,05$; + $p \leq 0,05$; ◇ $p \leq 0,05$.

A análise da função discriminante indica que a memória de trabalho foi a variável mais importante para a formação dos clusters (SWM TE: Lambda parcial = 0,450; Estratégia SWM: Lambda parcial = 0,516) (Figura 10).

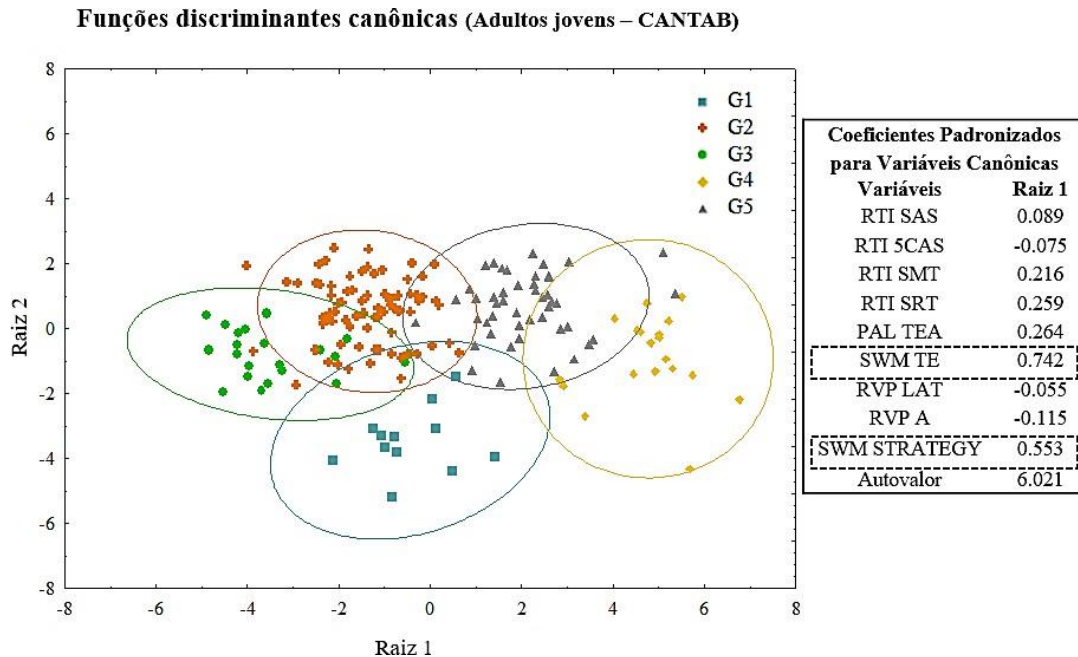
Figura 10 - Dendrograma da análise de agrupamento hierárquico usando escores cognitivos do grupo jovem na bateria de testes CANTAB.



SWM TE: Memória de trabalho espacial (Total de erros); SWM ESTRATÉGIA: Memória de trabalho espacial (uso de estratégia); RVP LAT: Atenção visual sustentada (média de latência); RTI SMT: Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); PAL TEA: Memória episódica (Número total de erros ajustados); RTI SRT: Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); RTI 5CAS: Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas; RVP A' Atenção visual sustentada (A'); RTI SAS: Acurácia do tempo de reação simples.

A Figura 11 apresenta uma representação gráfica da análise da função discriminante. Os cinco grupos estavam significativamente distantes entre si ($p \leq 0,001$). A raiz 1 mostra que SWM TE (Coeficientes Padronizados = 0,742) e SWM Estratégia (Coeficientes Padronizados = 0,553) foram as variáveis que mais contribuíram para a soma ponderada da raiz.

Figura 11 - Representação gráfica da análise da função discriminante canônica jovem.



RTI SAS: Acurácia do tempo de reação simples; RTI 5CAS: Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas; RTI SMT: Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI SRT: Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); PAL TEA: Memória episódica (Número total de erros ajustados); SWM TE Memória de trabalho espacial. (Total de erros); RVP LAT: Atenção visual sustentada (média de latência); RVP A' Atenção visual sustentada (A'); SWM ESTRATÉGIA: Memória de trabalho espacial (uso de estratégia).

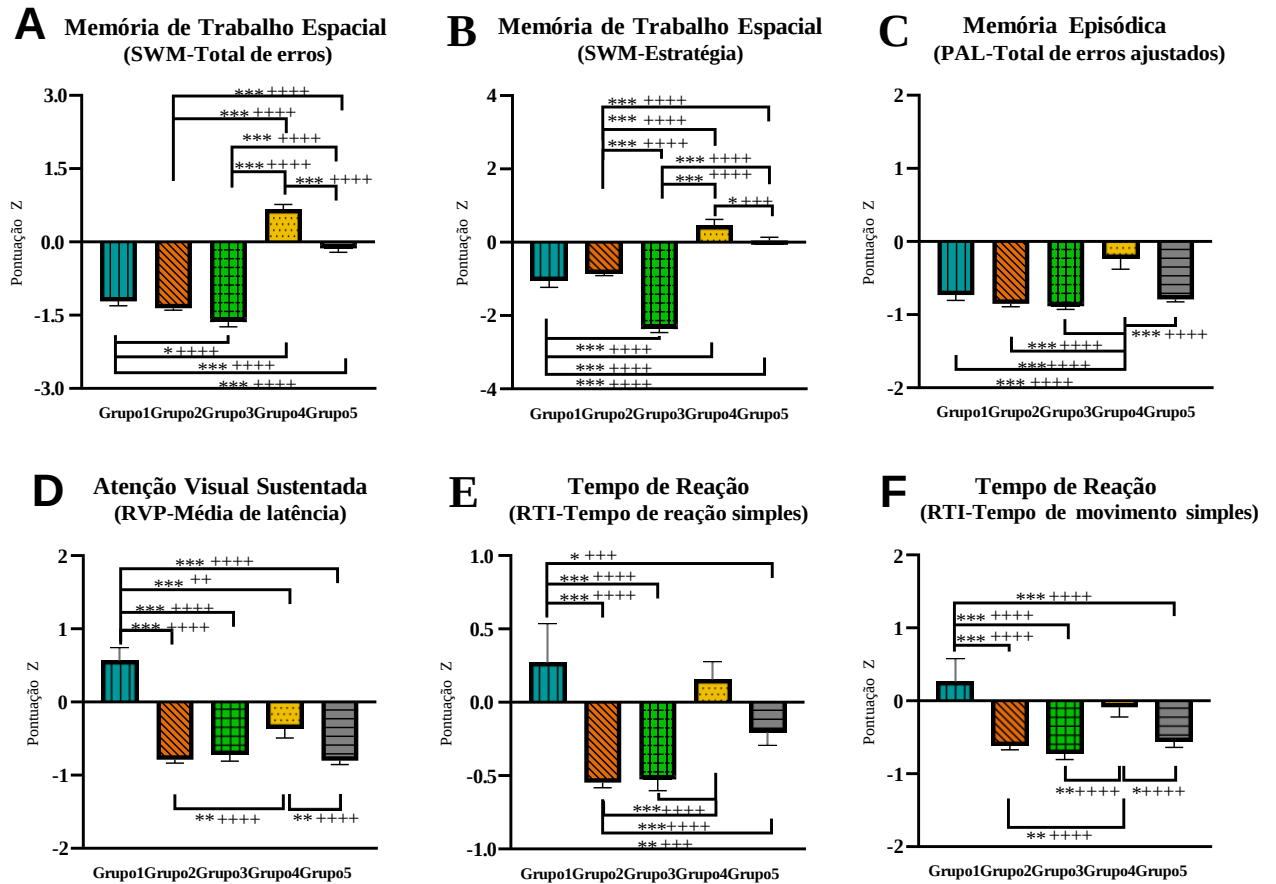
SWM TE e da SWM Estratégia foram as variáveis que mais contribuíram para a formação de clusters nos jovens. Comparando seus valores de pontuação média, encontramos os seguintes resultados: SWM TE (Grupo 1 vs Grupo 3: $p = 0,050$, $d = -1,11$; Grupo 1 vs Grupo 4: $p \leq 0,001$, $d = 5,04$; Grupo 1 vs Grupo 5: $p \leq 0,001$, $d = 2,14$; Grupo 2 vs Grupo 4: $p \leq 0,001$, $d = 5,76$; Grupo 2 e Grupo 5: $p \leq 0,001$, $d = 2,88$; Grupo 3 vs Grupo 4: $p \leq 0,001$, $d = 5,58$; Grupo 3 vs Grupo 5: $p \leq 0,001$, $d = 2,97$; Grupo 4 vs Grupo 5: $p \leq 0,001$, $d = 1,59$). Para SWM Estratégia (Grupo 1 vs Grupo 3: $p \leq 0,001$, $d = -2,62$; Grupo 1 vs Grupo 4: $p \leq 0,001$, $d = 2,23$; Grupo 1 vs Grupo 5: $p \leq 0,001$, $d = 1,87$; Grupo 2 vs Grupo 3: $p \leq 0,001$, $d = -3,30$; Grupo 2 vs Grupo 4: $p \leq 0,001$, $d = 2,54$; Grupo 2 vs Grupo 5: $p \leq 0,001$, $d = 1,78$; Grupo 3 vs Grupo 4: $p \leq 0,001$, $d = 5,01$; Grupo 3 vs Grupo 5: $d = 4,56$, $p \leq 0,001$; Grupo 4 vs Grupo 5: $p = 0,050$, $d = -0,67$) (Figura 12).

O grupo 3 teve melhor desempenho em comparação com 3 dos 4 outros grupos para memória de trabalho (SWM TE) e melhor do que todos os outros grupos em SWM STRATEGY. Nesses testes de memória de trabalho, o desempenho do grupo 3 foi seguido pelos grupos 2 e 1. O grupo 3 apresentou maior percentual de pessoas fisicamente ativas, e o grupo 3

apresentou maior escolaridade em relação aos outros 2 grupos. Os grupos 4 e 5 tiveram os piores desempenhos (Figura 12). Para obter mais detalhes, consulte o material suplementar (APÊNDICE C).

Os grupos jovens apresentaram desempenhos semelhantes em memória episódica (PAL TEA). Apenas o grupo 4, grupo com menor percentual de fisicamente ativos e mais velho que outros dois grupos, apresentou pior desempenho na comparação com todos os demais grupos. Os grupos 2 e 3 apresentaram desempenhos semelhantes em tempo de reação (RTI SRT e RTI SMT) e atenção visual sustentada (RVP LAT). O grupo 1 apresentou os piores resultados na comparação com todos os demais grupos para atenção visual sustentada (RVP LAT) e para tempo de reação (RTI SRT e RTI SMT) na comparação com 3 dos 4 grupos (Figura 12).

Figura 12 - Desempenho dos cinco grupos de jovens nas variáveis discriminantes da bateria de testes CANTAB.



RTI: Tempo de Reação; SWM: Memória de Trabalho Espacial; RVP: Atenção Visual Sustentada; PAL: Memória Episódica. ANOVA na via (*) $\leq 0,05$; (**) $\leq 0,01$; (***) $\leq 0,001$. Tamanho do efeito + $\leq 0,2$; ++ = 0,21 - 0,5; +++ = 0,51 - 0,8; ++++ $\geq 0,81$.

5.4 ANCOVA do desempenho entre os grupos ajustada para sexo.

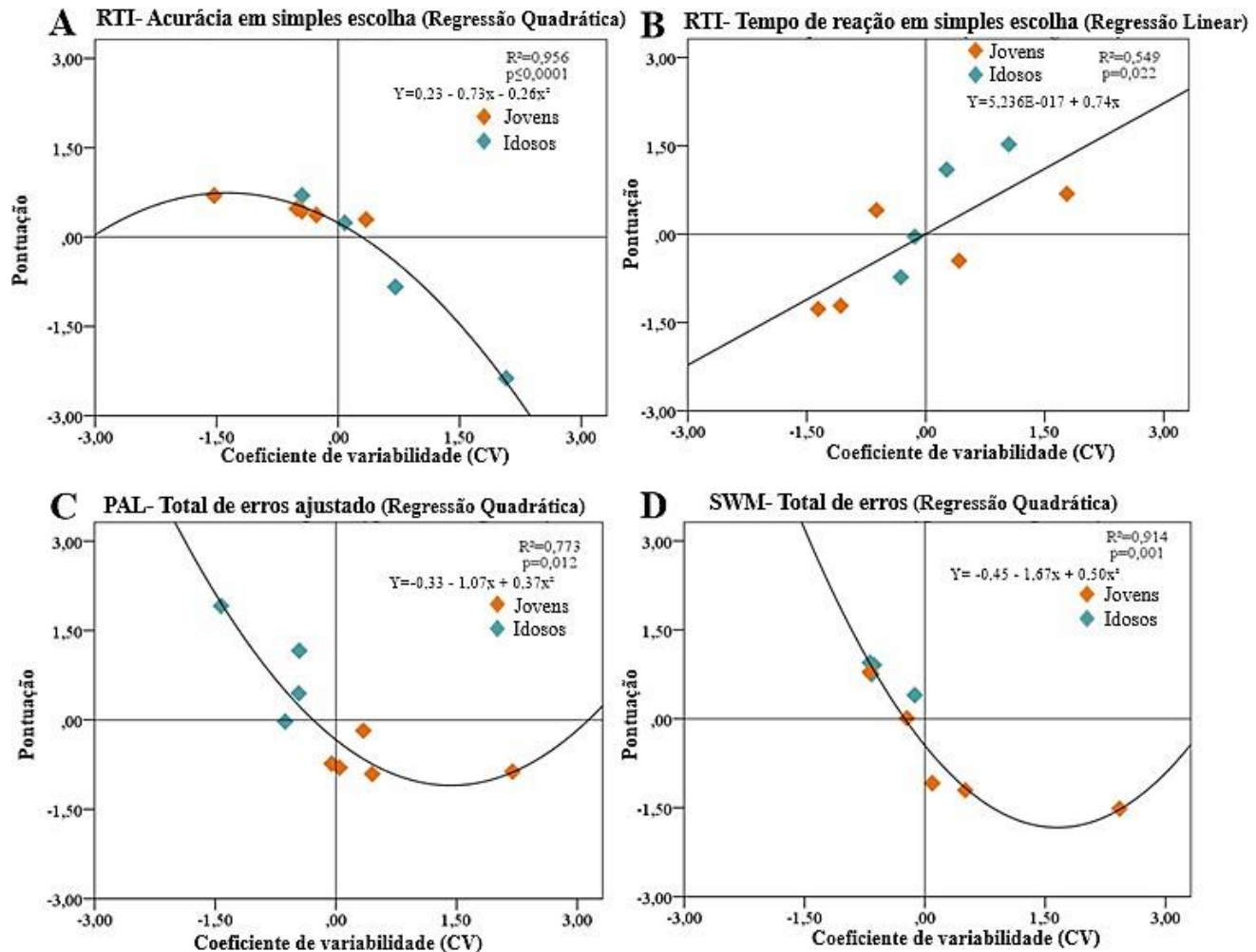
Repetimos todas as análises comparativas realizadas na ANOVA para amostra total (idosos e jovens) e para amostras intragrupo de idosos e jovens, ajustando para a covariável sexo. Os resultados foram mantidos, exceto na comparação da análise intragrupo com idosos, uma medida deixou de ser significativa: RVP do grupo 1 vs grupo 4. O p valor anterior foi equivalente a 0,042 e, ao ser ajustado por sexo, passou a ser 0,064.

5.5 Desempenhos cognitivos médios e coeficiente de variabilidade: magnitude, direção, domínios cognitivos e tarefas.

As representações gráficas da análise de regressão associando os valores médios dos desempenhos cognitivos nas tarefas RTI, SWM e PAL com os coeficientes de variabilidade correspondentes de cada cluster identificado em adultos jovens e idosos são exibidas na Figura 13.

A análise comparativa dos desempenhos cognitivos (z-scores) e do coeficiente de variabilidade $(DP/média) \cdot 100$ aplicados aos clusters sugeridos para idosos e grupos de jovens mostrou que eles não ocorrem na mesma direção e magnitude entre os clusters, domínios cognitivos e tarefas. De fato, enquanto nas tarefas de RTI quanto maior a variabilidade cognitiva, pior o desempenho, nas tarefas de PAL e SWM ocorre o contrário.

Figura 13 - Análises de regressão entre os escores cognitivos médios de RTI, SWM e PAL e os correspondentes coeficientes de variabilidade (DP/média)*100 dos clusters hierárquicos nos grupos de adultos jovens e idosos.



As curvas selecionadas representam o melhor ajuste conforme definido pelos valores de R^2 ep. Enquanto a maior variação nas pontuações de tempo de reação prevê os piores desempenhos (A e B), a maior variabilidade nas pontuações em PAL e SWM prevê os melhores desempenhos (C e D). RTI: Tempo de reação; PAL TEA: Memória episódica; SWM: Memória de trabalho espacial.

5.6 Relação entre idade, escolaridade e desempenho nos testes CANTAB

A análise de correlação de Spearman com a amostra total (idosos + jovens) mostrou que todos os resultados dos testes foram correlacionados com a idade. A maioria dos resultados dos testes de tempo de reação (RTI) mostrou correlações RTISAS fracas ($\rho = -0.216$, $p \leq 0.001$), RTISCAS ($\rho = -0.188$, $p \leq 0.001$), RTISRT ($\rho = 0.275$, $p \leq 0.001$). Os demais testes apresentaram correlações moderadas: RTISMT ($\rho = 0.408$, $p \leq 0.001$), PALTEA ($\rho = 0.673$, $p \leq 0.001$), SWMTE ($\rho = 0.625$, $p \leq 0.001$), RVPLAT ($\rho = 0.548$, $p \leq 0.001$), RVPA ($\rho = -0.473$, $p \leq 0.001$), SWMSTRATEGY ($\rho = 0.553$, $p \leq 0.001$).

Todos os testes também se correlacionaram com a educação: os resultados do Tempo de reação (RTI) mostraram correlações fracas com a educação RTISAS ($\rho = 0,153$, $p = 0,002$), RTI5CAS ($\rho = 0,142$, $p = 0,004$), RTISMT ($\rho = 0,350$, $p \leq 0,001$), RTISRT ($\rho = -0,230$, $p \leq 0,001$), os outros testes apresentaram correlações moderadas: PALTEA ($\rho = -0,634$, $p \leq 0,001$), SWMTE ($\rho = -0,521$, $p \leq 0,001$), RVPLAT ($\rho = -0,521$, $p \leq 0,001$), RVPA ($\rho = 0,553$, $p \leq 0,001$) SWMSTRATEGY ($\rho = -0,418$, $p \leq 0,001$).

A análise de correlação de Spearman realizada apenas com a amostra de idosos indicou que PALTEA ($\rho = -0,309$, $p \leq 0,001$), SWMTE ($\rho = -0,138$, $p = 0,034$), RVPLAT ($\rho = -0,211$, $p \leq 0,001$), RVPA ($\rho = 0,278$, $p \leq 0,001$) apresentou correlações fracas apenas com a escolaridade. Semelhante aos resultados com idosos, a análise com a amostra de jovens indicou correlações fracas apenas com a escolaridade: RTISRT ($\rho = -0,224$, $p = 0,003$), PALTEA ($\rho = -0,246$, $p \leq 0,001$), SWMTE ($\rho = -0,207$, $p = 0,006$), RVPLAT ($\rho = -0,181$, $p = 0,015$), RVPA ($\rho = 0,219$, $p = 0,003$), SWMSTRATEGY ($\rho = -0,271$, $p \leq 0,001$).

Para investigar se idade e escolaridade seriam discriminadores de grupos potenciais obtidos a partir da análise de cluster, foi realizada a análise de cluster com as variáveis CANTAB + idade + escolaridade, seguida da análise discriminante. Os resultados da amostra total (idosos + jovens) indicaram que idade e escolaridade foram variáveis discriminantes. Quando a análise foi limitada aos escores neuropsicológicos dos idosos ou dos jovens, a idade perdeu o poder discriminante, enquanto a escolaridade permaneceu (Tabela 04).

Tabela 04 - Análise de função discriminante de pontuações cognitivas após análise hierárquica de cluster, incluindo resultados de testes CANTAB, idade e escolaridade para adultos idosos e adultos jovens, seguido de análise apenas para adultos mais velhos e apenas para adultos jovens.

Adultos idosos e Adultos jovens				
Variáveis	Wilks' Lambda	Lambda parcial	F	p valor
Idade	0.077	0.343	255.387	$p \leq 0.001$
Educação	0.035	0.744	45.808	$p \leq 0.001$
RTI SAS	0.026	0.991	1.157	0.325
RTI 5CAS	0.028	0.936	8.989	$p \leq 0.001$
RTI SMT	0.027	0.987	1.687	0.169
RTI SRT	0.027	0.978	2.956	0.0323
PAL TEA	0.029	0.913	12.593	$p \leq 0.001$
SWM TE	0.038	0.700	57.096	$p \leq 0.001$
RV PLAT	0.027	0.971	3.907	0.009
RV A'	0.028	0.947	7.356	$p \leq 0.001$
SWM ESTRATÉGIA	0.028	0.943	8.013	$p \leq 0.001$
Adultos idosos				

Variáveis	Wilks' Lambda	Lambda parcial	F	p valor
Idade	0.177	0.996	0.372	0.689
Educação	0.275	0.641	62.214	$p \leq 0.001$
RTI SAS	0.237	0.743	38.471	$p \leq 0.001$
RTI 5CAS	0.196	0.900	12.364	$p \leq 0.001$
RTI SMT	0.180	0.977	2.545	0.080
RTI SRT	0.199	0.886	14.228	$p \leq 0.001$
PAL TEA	0.246	0.716	44.091	$p \leq 0.001$
SWM TE	0.181	0.971	3.216	0.041
RVP LAT	0.203	0.866	17.149	$p \leq 0.001$
RVP A'	0.190	0.924	9.054	$p \leq 0.001$
SWM ESTRATÉGIA	0.183	0.961	4.452	0.012

Adultos jovens

Variáveis	Wilks' Lambda	Lambda parcial	F	p valor
Idade	0.137	0.991	0.733	0.481
Educação	0.146	0.928	6.405	0.002
RTI SAS	0.139	0.976	1.983	0.140
RTI 5CAS	0.141	0.960	3.436	0.034
RTI SMT	0.139	0.971	2.424	0.091
RTI SRT	0.147	0.920	7.143	$p \leq 0.001$
PAL TEA	0.136	0.994	0.470	0.625
SWM TE	0.248	0.546	68.795	$p \leq 0.001$
RVP LAT	0.145	0.936	5.661	0.004
RVP A'	0.142	0.955	3.908	0.021
SWM ESTRATÉGIA	0.192	0.705	34.610	$p \leq 0.001$

RTI SAS: Acurácia do tempo de reação simples; RTI 5CAS: Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas; RTI SMT: Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI SRT: Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); PAL TEA: Memória episódica (Número total de erros ajustados); SWM TE Memória espacial de trabalho (Total de erros); SWM ESTRATÉGIA: Memória espacial de trabalho (uso de estratégia); RVP LAT: Atenção visual sustentada (média de latência); RVP A' Atenção visual sustentada (A').

6 DISCUSSÃO

O principal objetivo do presente estudo foi identificar se o desempenho em memória episódica (PAL), memória de trabalho (SWM), tempo de reação (RTI) e atenção sustentada (RVP) distinguiria possíveis agrupamentos de desempenhos cognitivos em uma população de adultos jovens e idosos saudáveis por meio da análise de agrupamento hierárquico, bem como investigar quais testes CANTAB melhor contribuiriam para discriminar esses clusters entre grupos e intragrupos. Medimos o coeficiente de variabilidade das pontuações dos testes neuropsicológicos em correlação com o desempenho cognitivo do grupo entre e intragrupos. Nossos resultados indicaram que de fato os testes da CANTAB testados foram capazes de distinguir agrupamentos cognitivos de adultos saudáveis com diferentes faixas etárias (jovens e idosos), sendo memória episódica (PAL) e memória de trabalho (SWM) os testes com maior capacidade discriminatória. Descobrimos que idosos com maior escolaridade e estilo de vida ativo e, portanto, possivelmente com maior reserva cognitiva se desviaram menos do grupo de referência de adultos jovens. O conjunto das nossas análises também reforça que escolaridade, avaliada segundo anos formais de estudo, parece exercer maior influência do que a idade sobre essas habilidades cognitivas.

Demonstramos anteriormente em um estudo exploratório que os testes CANTAB foram mais sensíveis que os testes de linguagem (*Boston Naming Test*, *Verbal Fluency*, *Test of Narrative “Cookie Theft”* e *Montréal d’Evaluation de la Communication battery*) em distinguir diferenças sutis no desempenho cognitivo de adultos jovens e idosos saudáveis (CABRAL SOARES et al., 2015). No presente trabalho, ampliamos o tamanho da amostra e refinamos a análise estatística dos escores cognitivos, utilizando exclusivamente os testes CANTAB.

Embora os resultados de todos os testes CANTAB usados neste trabalho tenham apresentado capacidade discriminatória significativa entre grupos (adultos idosos e adultos jovens), os resultados de memória episódica (PAL-TEA) e memória de trabalho (SWM TE) foram substancialmente mais determinantes nessa distinção, indicando que esses testes são mais sensíveis para distinguir faixas etárias extremas (Figuras 04 a 06). De acordo com essas descobertas, relatos anteriores estabeleceram que a memória de trabalho e a memória episódica diminuem com o envelhecimento (BROCKMOLE; LOGIE, 2013; CANSINO, 2022; SAPKOTA; VAN DER LINDE; PARDHAN, 2020) e alterações neurodegenerativas e estruturais nos lobos frontal e temporal em adultos mais velhos parecem dar suporte a essas descobertas (BLINKOUSKAYA et al., 2021).

Nossos achados também demonstraram que os idosos apresentaram diversas trajetórias de declínio cognitivo. De fato, o percentual de jovens na composição dos grupos de idosos 2 e 3 foi bastante diversificado (18% foi encontrado no grupo 2 e 5% no grupo 3) e o grupo 2 teve melhor desempenho nas medidas de tempo de reação, atenção sustentada, e memória episódica do que o grupo 3. Além disso, os grupos 1 (principalmente adultos jovens) e 2 (principalmente adultos mais velhos) compartilharam desempenhos semelhantes em algumas das medidas relacionadas ao tempo de reação e precisão. É digno de nota que os desempenhos da memória de trabalho foram diferentes do grupo 1 (predominante jovem) em relação aos grupos predominantes de adultos mais velhos, grupos 2 e 3, com tamanhos de efeito muito altos, contudo os grupos 2 e 3 mostraram declínios semelhantes para a memória de trabalho. Os piores desempenhos e a ausência de diferenças significativas entre os dois grupos de idosos na tarefa de memória de trabalho pode sugerir degradação semelhante para este domínio cognitivo.

Assim, enquanto um dos grupos de idosos manteve um padrão mais elevado de desempenho cognitivo (Grupo 2), o outro (Grupo 3 – mais velhos, menos escolarizados e menos ativos fisicamente) apresentou perdas significativas, sugerindo que houve uma degradação diferencial do declínio cognitivo relacionado à idade nesses grupos.

Esses achados confirmam e ampliam relatos anteriores que demonstram que as habilidades cognitivas tendem a diminuir com a idade, com variação significativa entre os indivíduos (CABEZA et al., 2018; COHEN; MARSISKE; SMITH, 2019; STERN, 2009). De fato, as alterações cerebrais impostas pelo envelhecimento podem não estar diretamente correlacionadas com os desempenhos cognitivos e esta variabilidade pode estar relacionada com a reserva cognitiva diferencial (STERN, 2009; STERN et al., 2019b, 2020). Fatores de risco modificáveis e não modificáveis associados aos padrões de declínio cognitivo foram investigados (KIVIPELTO et al., 2013; SOLOMON et al., 2018; TURRINI et al., 2023), e foi sugerido que os mais jovens do sexo feminino com mais anos de escolaridade, boa saúde, estilo de vida ativo, maior engajamento social e ausência de variantes de risco genético estão associados ao envelhecimento cognitivo bem-sucedido (BALDIVIA; ANDRADE; BUENO, 2008; ERICKSON et al., 2022; KOŠČAK TIVADAR, 2017; SOGAARD; NI, 2018; WU et al., 2020).

Neste trabalho ao analisar exclusivamente os idosos dos grupos 2 e 3, idade e escolaridade constatou-se que não eram significativamente diferentes, porém, os idosos do grupo 2 apresentaram melhor inteligência cristalizada em relação aos idosos do grupo 3 (Fluência Verbal Semântica $p \leq 0,001$; Fluência Verbal Fonológica $p = 0,011$) e o grupo 2 (com maior desempenho cognitivo) apresentou maior porcentagem de idosos fisicamente ativos

(44%) em comparação com o grupo 3 (33%) e esses achados estão de acordo com descrições anteriores referidas, e.g. (WU et al., 2020).

Quando analisamos descritivamente o pequeno número de idosos que se agruparam no cluster composto predominantemente por jovens (Grupo 01), verificamos que, em relação ao grupo 2, o pequeno grupo de idosos apresentou maior escolaridade, 70% dos idosos eram fisicamente ativos e também apresentavam maiores habilidades de inteligência cristalizada.

Os jovens agrupados em clusters formado eminentemente por idosos (grupos 2 e 3) foram os que apresentaram menor escolaridade, menor percentual de fisicamente ativos e menores escores em fluência verbal semântica e fonológica em relação ao grupo 1 (composta principalmente por jovens).

A análise intragrupo limitada à amostra de idosos mostrou quatro grupos distintos, principalmente com base na velocidade psicomotora e nos escores de memória (medida de precisão no tempo de reação (RTI SAS), atenção visual sustentada (RVP LAT) e memória episódica (PAL TEA). O conjunto das análises estatísticas apontou a memória episódica como a variável que mais contribuiu para a formação de agrupamentos. Esses resultados demonstram que o teste de memória episódica (PAL TEA) continua demonstrando sensibilidade na discriminação de grupos entre os idosos. Esses achados estão de acordo com avaliações psicométricas anteriores de mais de 30 anos de uso de PAL para detecção precoce de declínio cognitivo relacionado à idade, declínio cognitivo leve e demência (BARNETT et al., 2016).

Além disso em estudo anterior com 162 idosos saudáveis entre 60 e 80 anos avaliados com testes da CANTAB, incluindo o SWM e o PAL-CANTAB, investigou-se se os testes CANTAB do lobo frontal eram mais sensíveis do que os testes do lobo temporal na detecção de mudanças relacionadas à idade. Os resultados demonstraram que o teste dependente do lobo temporal (PAL) foi o mais sensível e responsável por mais de 10% da variação relacionada à idade entre os indivíduos (RABBITT; LOWE, 2000).

Mantendo nossa análise limitada aos 4 clusters do grupo de idosos, os maiores desempenhos cognitivos em memória episódica (PAL TEA), atenção visual sustentada (RVP A') e tempo de reação (RTI-SMT, RTI-SRT) foram encontrados no grupo 2 quando comparado a todos os outros grupos de idosos (1, 3 e 4). De fato, os idosos do grupo 1 apresentaram um desempenho cognitivo intermediário e os grupos 3 e 4 apresentaram desempenhos substancialmente inferiores. O Grupo 3 apresentou menor precisão no tempo de reação (RTI SMT, RTI SAS e RTI 5CAS) e o Grupo 4 apresentou os piores resultados em memória episódica (PAL TEA) e atenção visual sustentada (RVP ML). Esses achados parecem estar de acordo com os perfis cognitivos de adultos mais velhos em função da idade recentemente

reconstruídos a partir de 37 publicações que preencheram os critérios de validação para compor revisão sistemática recente (WU et al., 2020). De fato, essa revisão sugeriu três a quatro classes de envelhecimento: 1) uma classe caracterizada pela manutenção da função cognitiva em alto nível, 2) uma classe com declínio cognitivo menor e estável, 3) uma classe que diminui gradualmente a cognição ao longo do tempo e 4) uma classe que exhibe declínios cognitivos rápidos com a inclinação descendente mais acentuada.

Nossos resultados indicam que o grupo 2 apresenta diferenças em relação a todos os outros grupos. O grupo 2 era mais escolarizado que o grupo 4 e mais jovem que o grupo 3, e tinha o maior percentual de indivíduos fisicamente ativos. É importante ressaltar, no entanto, que os outros três grupos (Grupo 1, 3 e 4) não apresentaram diferenças significativas entre idade e escolaridade e ainda assim apresentaram diferentes perfis de desempenhos cognitivos, sugerindo que outras variáveis não consideradas no presente trabalho influenciaram o padrão de desempenho cognitivo.

Em consonância com esse raciocínio, já se sabe que a cognição é influenciada por características multifatoriais (PARK et al., 2019). Estudos relevantes sobre o assunto têm investigado amplamente variáveis físicas, biológicas e de estilo de vida que podem mediar a relação entre idade e cognição (CANSINO et al., 2018). Um estudo com amostra de 1.557 adultos saudáveis analisou 70 variáveis em busca de variáveis combinadas, semelhante ao que ocorre em termos reais quando vários fatores atuam coletivamente, podendo deteriorar a memória episódica. Os resultados indicaram 14 variáveis mediadoras na deterioração da memória episódica, oito preditores positivos do desempenho da memória: Mini-exame do estado mental (MEEM), uso de terapia hormonal, ácido linoleico, pressão arterial média (PAM), uso de computador, vinho, hobbies e atividade física e seis preditores negativos: sódio, uso de ansiolíticos, Escala de Metamemória na Idade Adulta (categoria Ansiedade), colesterol, média da frequência cardíaca e comidas processadas (CANSINO et al., 2018).

Em estudo anterior com idosos utilizando testes CANTAB, demonstramos a influência da idade, mas principalmente da escolaridade, nos desempenhos cognitivos, em que os sujeitos com menor escolaridade apresentaram piores desempenhos em atenção visual sustentada, tempo de reação e habilidades de aprendizagem e memória (BENTO-TORRES et al., 2017). Além disso, outros estudos demonstraram influências substanciais e benéficas do exercício físico nas funções cognitivas de adultos mais velhos (por exemplo, GALLARDO-GÓMEZ et al., 2022; KLIMOVA; DOSTALOVA, 2020), especialmente na atenção, memória verbal e memória episódica (KLIMOVA; DOSTALOVA, 2020).

Ao contrário dos resultados observados na análise intragrupo de idosos, em que a memória episódica foi mais relevante, na análise intragrupo de adultos jovens, a formação dos cinco clusters foi baseada principalmente na memória de trabalho (SWM TE e SWM STRATEGY). Nesses grupos, a memória episódica não apresentou a mesma relevância. Ao analisarmos o perfil de desempenho cognitivo dos grupos é possível perceber que houve certa equivalência entre os grupos de adultos jovens em memória episódica, já que apenas um grupo (grupo 4) apresentou pior desempenho na comparação com todos os outros para esta medida, os demais não tinham distinção. Esse grupo era mais velho do que outros dois grupos (Grupo 2 e 5) e menos escolarizado que outros dois grupos (Grupo 3 e 2). Esses resultados podem sugerir maior estabilidade de memória episódica nessa população, sugerindo que a memória episódica está mais preservada nos grupos jovens do que nos idosos.

Resta confirmar, no entanto, em que idade a memória episódica e o declínio da memória de trabalho realmente começam (NYBERG, 2017b; NYBERG et al., 2012). Sugestões contraditórias emergiram de abordagens distintas (estudos transversais vs longitudinais). Estudos transversais geralmente relatam efeitos de declínio antes dos 60 anos, enquanto estudos longitudinais indicam perdas após os 60 anos (RÖNNLUND et al., 2005). Mais recentemente, estudos transversais e longitudinais foram comparados com abordagem quase-longitudinal e as trajetórias do envelhecimento cognitivo normal foram reconstruídas (SALTHOUSE, 2019). A abordagem quase longitudinal não é influenciada pela experiência de teste anterior e só compara participantes das mesmas coortes de nascimento. Este autor demonstrou que as tendências de idade quase longitudinais se assemelhavam mais aos achados transversais sugerindo que pelo menos até os 65 anos, estudos longitudinais mostram distorções nas relações idade-cognição induzidas pela experiência acumulada com a realização sucessiva dos testes (SALTHOUSE, 2019).

Em relação ao perfil cognitivo de cada um dos cinco clusters de adultos jovens indicados pela análise hierárquica de clusters, dois deles apresentaram desempenho cognitivo superior (grupos 2 e 3). Esses grupos eram compostos por maiores percentuais de indivíduos fisicamente ativos e apresentavam diferenças significativas na escolaridade em relação aos demais. Maior escolaridade foi observada no grupo 3 em relação aos outros dois grupos (1 e 4) e o grupo 2 apresentou maior escolaridade do que o grupo 4. De fato, há evidências de que o efeito da educação é significativo para todas as faixas etárias, e que seus efeitos podem persistir por décadas (GUERRA-CARRILLO; KATOVICH; BUNGE, 2017).

A influência da atividade física contínua na cognição em adultos jovens é menos explorada, a maior parte dos estudos se concentrou em adultos mais velhos, onde o efeito benéfico é mais pronunciado (STERN et al., 2019a).

Inesperadamente, um pequeno grupo de adultos jovens (Grupo 1) apresentou desempenho inferior em testes cognitivos que exigem velocidade psicomotora preservada, incluindo atenção sustentada no teste de processamento visual rápido (RVP LAT) em relação a todos os outros grupos e no tempo de reação (RTI SRT e RTI SMT) em comparação com 3 dos 4 grupos. Importante ressaltar que esse grupo preservou bons desempenhos em memória episódica e memória de trabalho como todos os outros grupos juvenis. Dado o perfil cognitivo deste grupo, com acentuado declínio da velocidade psicomotora, seria importante acompanhar a evolução destes indivíduos, tendo em conta que este perfil também pode estar associado a doenças desmielinizantes (CABEÇA et al., 2018; OREJA-GUEVARA et al., 2019).

Os grupos jovens 4 e 5 apresentaram desempenhos inferiores aos demais: o grupo 4 foi o pior em memória de trabalho (SWM TE, estratégia SWM) e em memória episódica (PAL TEA). Coerentemente, o Grupo 4 era mais velho que os grupos 2 e 5 e também era o menos escolarizado em comparação com os grupos 2 e 3.

Em conjunto, os resultados indicam que os testes CANTAB Episodic Memory (PAL) e Working Memory (SWM) são os mais sensíveis quando se analisa uma amostra com ampla faixa etária (idosos e jovens). Ao comprimir a faixa etária estritamente para adultos mais velhos, a memória episódica (PAL TEA) continua a manter uma capacidade discriminatória elevada, sugerindo que este teste pode ter maior potencial clínico como já demonstrado anteriormente (BARNETT et al., 2016).

Ao compararmos o desempenho cognitivo dos grupos indicados a partir da análise hierárquica de cluster ajustando para variável sexo, os resultados permaneceram os mesmos da análise sem ajuste, sugerindo que não houve efeitos diferenciais do sexo sobre as funções cognitivas avaliadas neste trabalho.

No presente relato, hipotetizamos que quanto maior o coeficiente de variabilidade pior seriam os desempenhos cognitivos, independentemente da natureza do domínio cognitivo ou da idade sob teste. Descobrimos que essa hipótese foi confirmada para o tempo de reação, mas não para a memória episódica e para memória de trabalho. Parece que a relação inversa entre variabilidade e desempenho cognitivo é limitada a domínios cognitivos afetados pela velocidade psicomotora. Como muitas associações funcionais foram feitas entre a reserva cognitiva dos idosos e a preservação das funções executivas (incluindo a memória de trabalho espacial) e a memória episódica (SEBLOVA; BERGGREN; LÖVDÉN, 2020) sugerimos que

a reserva cognitiva pode estar por trás da correlação direta entre variabilidade aumentada e desempenhos em SWM e PAL. Adultos mais velhos saudáveis exibem um amplo grau de variabilidade nas pontuações de memória episódica (LINDENBERGER, 2014), e alguns deles exibem melhor função de memória no final da vida do que a média de indivíduos da mesma idade (NYBERG; PUDAS, 2019; RICHMOND; BRACKINS; RAJARAM, 2022). De fato, um estudo longitudinal dedicado às trajetórias da memória episódica e das funções executivas desde o início até um acompanhamento de 4 anos demonstra que os idosos bem-sucedidos permaneceram relativamente estáveis na memória episódica ao longo do tempo e alguns deles mostraram melhora significativa nas funções executivas (LIN et al., 2017). Essa preservação da memória episódica parece estar relacionada ao fato de que as regiões que lhe dão suporte não são afetadas pelas perdas de volume cerebral típicas da idade (RICHMOND; BRACKINS; RAJARAM, 2022). Em contraste com a memória episódica e a memória de trabalho, foi demonstrado que a variabilidade intraindividual no tempo de reação simples e de escolha é significativamente afetada pela idade (DYKIERT et al., 2012) e resultados semelhantes foram descritos para a análise do tempo de reação interindividual (SVETINA, 2016).

Nossos resultados também indicam que os grupos com maior escolaridade ou maior percentual de indivíduos fisicamente ativos apresentaram maiores desempenhos cognitivos tanto em idosos quanto em adultos jovens.

Na fase pré-clínica da doença de Alzheimer, o declínio da memória episódica parece ser a característica mais saliente (GAGLIARDI et al., 2019; MORTAMAI et al., 2017) sugerindo que a avaliação deste domínio cognitivo pode ser uma estratégia útil para a sua detecção precoce. Declínios na memória episódica em testes computadorizados, como o PAL empregado no presente trabalho, têm sido associados a biomarcadores envolvidos na patogênese da doença de Alzheimer, como a proteína tau, mesmo em indivíduos cognitivamente normais (SOLDAN et al., 2016).

Ao interpretar os resultados do presente trabalho algumas limitações devem ser consideradas. Uma delas refere-se à ausência de adultos de meia-idade na amostra, o que pode ser importante para construir a progressão temporal da variabilidade cognitiva ao longo das idades. Outra limitação refere-se a análise puramente descritiva da variável atividade física, uma vez que buscamos investigar variabilidade, alguns grupos obtidos pela análise hierárquica de cluster indicaram grupos pequenos, ao considerarmos que esse n amostral seria dividido em “sedentário” e “fisicamente ativo” o n amostral para análise estatística reduziria ainda mais, neste sentido optamos manter a análise descritiva para essa variável.

Devido à abordagem transversal do estudo, nossos achados são suscetíveis às vantagens e desvantagens desse método, conforme apontado anteriormente (SALTHOUSE, 2019). A principal desvantagem está relacionada ao fato de que a comparação de sujeitos em diferentes faixas etárias de diferentes coortes de nascimento nesses estudos, pode influenciar os resultados do desempenho cognitivo.

Além disso, as funções cognitivas discretas de domínios cognitivos bem definidos avaliados por testes neuropsicológicos clássicos não correspondem exatamente aos da bateria CANTAB, tornando imprecisas as análises comparativas entre baterias, para muitas funções cognitivas (LENEHAN et al., 2016). Como exceção a essa regra, está o teste de aprendizado associado pareado (PAL) que analisa as mesmas funções que os testes padronizados de memória episódica visual.

Embora a análise de regressão entre os desempenhos cognitivos e o coeficiente de variação tenha revelado uma correlação inversa significativa com o tempo de reação e uma relação significativa direta com as tarefas de memória de trabalho e episódica, a explicação detalhada para a relação desses contrastes ainda precisa ser investigada.

7 CONCLUSÃO

Procuramos variabilidade cognitiva, semelhanças e diferenças entre adultos mais velhos e jovens usando testes neuropsicológicos selecionados da bateria CANTAB. Usamos a análise hierárquica de agrupamentos e a análise da função de discriminação canônica e distinguimos grupos de desempenhos cognitivos diferenciais, principalmente com base em memória episódica, atenção sustentada e acurácia da resposta no tempo de reação em adultos mais velhos, enquanto memória de trabalho e atenção sustentada contribuíram para a formação de agrupamentos de adultos jovens.

A análise comparativa dessas diferenças mostrou que elas não ocorrem na mesma direção e magnitude entre indivíduos, domínios cognitivos e tarefas e as explicações para isso ainda precisam ser investigadas. Descobrimos que os idosos com maior escolaridade e estilo de vida ativo (maior reserva cognitiva) se desviaram menos do grupo de referência de adultos jovens. Esses conjuntos de dados consolidam a importância do estudo da variabilidade para a detecção precoce de diferenças sutis do declínio cognitivo relacionado à idade e sugerem a investigação ao longo da vida desses declínios para estabelecer os limites entre o envelhecimento normal e patológico.

Destacamos ainda que alguns autores têm chamado atenção para o fato de que testes tradicionais amplamente utilizados na prática clínica, como o mini exame do estado mental (MEEM) frequentemente apresentam efeito teto e por esse motivo podem não ser ideais para compreensão das diferentes trajetórias cognitivas e variáveis associadas (WU et al., 2020). Para além disso, clinicamente podem não perceber declínios mais sutis. Nossos resultados apontam que os testes da CANTAB foram capazes de distinguir grupos com diferenças sutis. Os testes SWM, PAL, RTI e RVP da CANTAB apresentaram resultados satisfatórios ao distinguir idosos e jovens, assim como diferenças intragrupos, além de identificar que os grupos com melhores desempenhos foram formados por participantes de maior escolaridade e maior percentual de participantes fisicamente ativos. Desse modo, sugerimos que os testes analisados, especialmente o PAL, podem ser úteis para o acompanhamento das trajetórias cognitivas, assim como para ser empregado na prática clínica como uma opção útil e com melhor percepção das diferenças sutis nas habilidades cognitivas.

REFERÊNCIAS

ABBOTT, R. A. et al. Normative data from linear and nonlinear quantile regression in CANTAB: Cognition in mid-to-late life in an epidemiological sample. **Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring**, v. 11, p. 36–44, 1 dez. 2019.

AGUILAR, C. et al. Application of a MRI based index to longitudinal atrophy change in Alzheimer disease, mild cognitive impairment and healthy older individuals in the AddNeuroMed cohort. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 6, n. JUL, 2014.

AHMADZADEH, M. et al. Predictors of the rate of cognitive decline in older adults using machine learning. **PLoS ONE**, v. 18, n. 3 March, 1 mar. 2023.

ALSUWAIDI, H. N. et al. Association Between Metabolic Syndrome and Decline in Cognitive Function: A Cross-Sectional Study. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity**, v. Volume 16, p. 849–859, mar. 2023.

ALVARES PEREIRA, G. et al. Cognitive reserve and brain maintenance in aging and dementia: An integrative review. **Applied Neuropsychology: Adult**, v. 29, n. 6, p. 1615–1625, 2 nov. 2022.

AMANOLLAHI, M. et al. Mitigating the negative impacts of aging on cognitive function; modifiable factors associated with increasing cognitive reserve. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 9, p. 3109–3124, 26 maio 2021.

ANDERSEN, S. L. et al. Slower Decline in Processing Speed Is Associated with Familial Longevity. **Gerontology**, v. 68, n. 1, p. 17–29, 1 jan. 2022.

ARIDA, R. M.; TEIXEIRA-MACHADO, L. The Contribution of Physical Exercise to Brain Resilience. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, 20 jan. 2021.

BALDIVIA, B.; ANDRADE, V. M.; BUENO, O. F. A. Contribution of education, occupation and cognitively stimulating activities to the formation of cognitive reserve. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 2, n. 3, p. 173–182, set. 2008.

BARNES, J. et al. **A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging**, nov. 2009.

BARNETT, J. H. et al. The Paired Associates Learning (PAL) Test: 30 Years of CANTAB Translational Neuroscience from Laboratory to Bedside in Dementia Research. Em: **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. [s.l.] Springer Verlag, 2015. v. 28p. 449–474.

BARNETT, J. H. et al. The paired associates learning (PAL) test: 30 years of CANTAB translational neuroscience from laboratory to bedside in dementia research. Em: **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. [s.l.] Springer Verlag, 2016. v. 28p. 449–474.

BEARD, J. R. et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. **The Lancet**, v. 387, n. 10033, p. 2145–2154, 21 maio 2016.

BENNETT, I. J.; MADDEN, D. J. **Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition**. NeuroscienceElsevier Ltd, 12 set. 2014.

BENTO-TORRES, N. V. O. et al. Influence of schooling and age on cognitive performance in healthy older adults. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 50, n. 4, 2017.

BERTOLUCCI, P. H. et al. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 1–7, mar. 1994.

BETTIO, L. E. B.; RAJENDRAN, L.; GIL-MOHAPEL, J. **The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline**. Neuroscience and Biobehavioral ReviewsElsevier Ltd, , 1 ago. 2017.

BIELAK, A. A. M. et al. Longitudinal associations between activity and cognition vary by age, activity type, and cognitive domain. **Psychology and Aging**, v. 29, n. 4, p. 863–872, 1 dez. 2014.

BLINKOUSKAYA, Y. et al. Brain aging mechanisms with mechanical manifestations. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 200, 1 dez. 2021.

BORGEEST, G. S. et al. Greater lifestyle engagement is associated with better age-adjusted cognitive abilities. **PLoS ONE**, v. 15, n. 5, 1 maio 2020.

BOURASSA, K. J. et al. Social participation predicts cognitive functioning in aging adults over time: comparisons with physical health, depression, and physical activity. **Aging and Mental Health**, v. 21, n. 2, p. 133–146, 1 fev. 2017.

BOUTZOUKAS, E. M. et al. Frontal White Matter Hyperintensities and Executive Functioning Performance in Older Adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 13, 28 jun. 2021.

BROCKMOLE, J. R.; LOGIE, R. H. Age-related change in visual working memory: A study of 55,753 participants aged 8-75. **Frontiers in Psychology**, v. 4, n. JAN, 2013.

BUNCE, D.; MACDONALD, S. W. S.; HULTSCH, D. F. Inconsistency in serial choice decision and motor reaction times dissociate in younger and older adults. **Brain and Cognition**, v. 56, n. 3, p. 320–327, dez. 2004.

CABEÇA, H. L. S. et al. The subtleties of cognitive decline in multiple sclerosis: an exploratory study using hierarchical cluster analysis of CANTAB results. **BMC neurology**, v. 18, n. 1, p. 140, 10 set. 2018.

CABEZA, R. et al. Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 11, p. 701–710, 10 nov. 2018.

CABRAL SOARES, F. et al. CANTAB object recognition and language tests to detect aging cognitive decline: an exploratory comparative study. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 37, dez. 2015.

CALERO, D.; NAVARRO, E. Differences in cognitive performance, level of dependency and quality of life (QoL), related to age and cognitive status in a sample of Spanish old adults under and over 80 years of age. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 53, n. 3, p. 292–297, nov. 2011.

CANSINO, S. et al. Mediators of episodic memory decay across the adult life span. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 1 dez. 2018.

CANSINO, S. et al. Predictors of source memory success and failure in older adults. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 10, n. FEB, 2019.

CANSINO, S. Brain connectivity changes associated with episodic recollection decline in aging: A review of fMRI studies. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, 25 out. 2022.

CHAPKO, D. et al. Life-course determinants of cognitive reserve (CR) in cognitive aging and dementia – a systematic literature review. **Aging & Mental Health**, v. 22, n. 8, p. 921–932, 3 ago. 2018.

CHENG, S.-T. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. **Current Psychiatry Reports**, v. 18, n. 9, p. 85, 1 set. 2016.

CLARE, L. et al. Potentially modifiable lifestyle factors, cognitive reserve, and cognitive function in later life: A cross-sectional study. **PLoS Medicine**, v. 14, n. 3, 1 mar. 2017.

COELHO, A. et al. Signatures of white-matter microstructure degradation during aging and its association with cognitive status. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

COHEN, R. A.; MARSISKE, M. M.; SMITH, G. E. Neuropsychology of aging. Em: **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier B.V., 2019. v. 167p. 149–180.

DAUNCEY, M. J. **Nutrition, the brain and cognitive decline: Insights from epigenetics**. **European Journal of Clinical Nutrition** Nature Publishing Group, 13 nov. 2014.

DE AZEREDO PASSOS, V. M. et al. Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **BMC Neurology**, v. 15, n. 1, 9 out. 2015.

DICKSTEIN, D. L. et al. Changes in the structural complexity of the aged brain. **Aging Cell**, v. 6, n. 3, p. 275–284, jun. 2007.

DYKIERT, D. et al. Age Differences in Intra-Individual Variability in Simple and Choice Reaction Time: Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, 11 out. 2012.

ENGEROFF, T.; INGMANN, T.; BANZER, W. Physical Activity Throughout the Adult Life Span and Domain-Specific Cognitive Function in Old Age: A Systematic Review of Cross-Sectional and Longitudinal Data. **Sports Medicine**, v. 48, n. 6, p. 1405–1436, 17 jun. 2018.

ERICKSON, K. I. et al. Cognitive Aging and the Promise of Physical Activity. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 18, n. 1, p. 417–442, 9 maio 2022.

ERICKSON, K. I.; LECKIE, R. L.; WEINSTEIN, A. M. **Physical activity, fitness, and gray matter volume. Neurobiology of Aging** Elsevier Inc., 2014.

FERREIRA, D. et al. Cognitive variability during middle-age: Possible association with neurodegeneration and cognitive reserve. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 9, n. JUN, 9 jun. 2017.

FJELL, A. M. et al. **What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. Progress in Neurobiology** Elsevier Ltd, 2014.

GAGLIARDI, G. et al. Which Episodic Memory Performance is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers in Elderly Cognitive Complainers? Evidence from a Longitudinal Observational Study with Four Episodic Memory Tests (Insight-PreAD). **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 70, n. 3, p. 811–824, 2019.

GALLARDO-GÓMEZ, D. et al. Optimal dose and type of exercise to improve cognitive function in older adults: A systematic review and bayesian model-based network meta-analysis of RCTs. **Ageing Research Reviews**, v. 76, p. 101591, 1 abr. 2022.

GONZALES, M. M. et al. **Biological aging processes underlying cognitive decline and neurodegenerative disease. Journal of Clinical Investigation** American Society for Clinical Investigation, 16 maio 2022.

GORUS, E.; DE RAEDT, R.; METS, T. Diversity, dispersion and inconsistency of reaction time measures: effects of age and task complexity. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 18, n. 5, p. 407–417, 26 out. 2006.

GUERRA-CARRILLO, B.; KATOVICH, K.; BUNGE, S. A. Does higher education hone cognitive functioning and learning efficacy? Findings from a large and diverse sample. **PLOS ONE**, v. 12, n. 8, p. e0182276, 23 ago. 2017.

HARADA, C. N.; NATELSON LOVE, M. C.; TRIEBEL, K. L. **Normal cognitive aging. Clinics in Geriatric Medicine**, nov. 2013.

HEDDEN, T.; GABRIELI, J. D. E. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 87–96, fev. 2004.

HEDMAN, A. M. et al. Human brain changes across the life span: A review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. **Human Brain Mapping**, v. 33, n. 8, p. 1987–2002, ago. 2012.

HSIEH, S.; CHEN, E.-H. Specific but not general declines in attention and executive function with aging: Converging cross-sectional and longitudinal evidence across the adult lifespan. **Frontiers in Psychology**, v. 14, 15 mar. 2023.

HULTSCH, D. F.; MACDONALD, S. W. S.; DIXON, R. A. Variability in Reaction Time Performance of Younger and Older Adults. **The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences**, v. 57, n. 2, p. P101–P115, 1 mar. 2002.

JOANNETTE, M. et al. Education as a moderator of the relationship between episodic memory and amyloid load in normal aging. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 75, n. 10, p. 1820–1826, 1 out. 2020.

KARTSCHMIT, N. et al. Measuring Cognitive Reserve (CR) – A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. **PLoS ONE**, v. 14, n. 8, 1 ago. 2019.

KESSLER, E. M. et al. Dementia worry: A psychological examination of an unexplored phenomenon. **European Journal of Ageing**, v. 9, n. 4, p. 275–284, dez. 2012.

KINZER, A.; SUHR, J. A. Dementia worry and its relationship to dementia exposure, psychological factors, and subjective memory concerns. **Applied Neuropsychology: Adult**, v. 23, n. 3, p. 196–204, 3 maio 2016.

KIVIPELTO, M. et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. **Alzheimer's and Dementia**, v. 9, n. 6, p. 657–665, nov. 2013.

KLIMOVA, B.; DOSTALOVA, R. The Impact of Physical Activities on Cognitive Performance among Healthy Older Individuals. **Brain Sciences**, v. 10, n. 6, p. 377, 16 jun. 2020.

KOŠČAK TIVADAR, B. Physical activity improves cognition: possible explanations. **Biogerontology**, v. 18, n. 4, p. 477–483, 10 ago. 2017.

LAPLUME, A. A. et al. Corrigendum to: When I'm 64: Age-Related Variability in Over 40,000 Online Cognitive Test Takers. **The Journals of Gerontology: Series B**, v. 77, n. 1, p. 130–130, 12 jan. 2022.

LENEHAN, M. E. et al. Does the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) Distinguish Between Cognitive Domains in Healthy Older Adults? **Assessment**, v. 23, n. 2, p. 163–172, 1 abr. 2016.

LIN, F. V. et al. Identification of Successful Cognitive Aging in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Study. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 59, n. 1, p. 101–111, 2017.

LIU, H. et al. **Aging of cerebral white matter**. **Ageing Research Reviews** Elsevier Ireland Ltd, 1 mar. 2017.

LIU, R. M. **Aging, Cellular Senescence, and Alzheimer's Disease**. **International Journal of Molecular Sciences** MDPI, 1 fev. 2022.

MADUSANKA, N. et al. One-year Follow-up Study of Hippocampal Subfield Atrophy in Alzheimer's Disease and Normal Aging. **Current Medical Imaging Formerly Current Medical Imaging Reviews**, v. 15, n. 7, p. 699–709, 28 mar. 2019.

MARIONI, R. E. et al. Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 28, n. 1, p. 223–230, 2012.

MATTHEWS, F.; MARIONI, R.; BRAYNE, C. Examining the influence of gender, education, social class and birth cohort on MMSE tracking over time: A population-based prospective cohort study. **BMC Geriatrics**, v. 12, 2012.

MCFALL, G. P.; MCDERMOTT, K. L.; DIXON, R. A. Modifiable Risk Factors Discriminate Memory Trajectories in Non-Demented Aging: Precision Factors and Targets for Promoting Healthier Brain Aging and Preventing Dementia. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 70, n. s1, p. S101–S118, 2019.

MENG, X.; D'ARCY, C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. **PLoS ONE**, v. 7, n. 6, p. e38268, 4 jun. 2012.

MOORE, K. et al. Diet, nutrition and the ageing brain: current evidence and new directions. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 2, p. 152–163, 10 maio 2018.

MORSE, C. K. Does variability increase with age? An archival study of cognitive measures. **Psychology and Aging**, v. 8, n. 2, p. 156–164, 1993.

MORTAMAI, M. et al. Detecting cognitive changes in preclinical Alzheimer's disease: A review of its feasibility. **Alzheimer's & Dementia**, v. 13, n. 4, p. 468–492, 1 abr. 2017.

NETTIKSIMMONS, J. et al. Subtypes based on cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging markers in normal elderly predict cognitive decline. **Neurobiology of Aging**, v. 31, n. 8, p. 1419–1428, 2010.

NYBERG, L. et al. Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 52, p. 22682–22686, 28 dez. 2010.

NYBERG, L. et al. Memory aging and brain maintenance. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 16, n. 5, p. 292–305, maio 2012.

NYBERG, L. Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. **Journal of Internal Medicine**, v. 281, n. 1, p. 65–74, 1 jan. 2017a.

NYBERG, L. Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. **Journal of Internal Medicine**, v. 281, n. 1, p. 65–74, 1 jan. 2017b.

NYBERG, L.; PUDAS, S. Successful Memory Aging. **Annual Review of Psychology**, v. 70, n. 1, p. 219–243, 4 jan. 2019.

OPDEBEECK, C.; MARTYR, A.; CLARE, L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. **Aging, Neuropsychology, and Cognition**, v. 23, n. 1, p. 40–60, 2 jan. 2016.

OREJA-GUEVARA, C. et al. Cognitive Dysfunctions and Assessments in Multiple Sclerosis. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n. JUN, 4 jun. 2019.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Década do Envelhecimento Saudável: Relatório de Linha de Base. Washington, DC: OPAS; 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.37774/9789275726587>.

PANTONI, L.; POGGESI, A.; INZITARI, D. **The relation between white-matter lesions and cognition** *Current Opinion in Neurology*. [s.l: s.n.].

PARK, S. et al. Relationship between education, leisure activities, and cognitive functions in older adults. **Aging and Mental Health**, v. 23, n. 12, p. 1651–1660, 2 dez. 2019.

PETERS, R. **Ageing and the brain**. *Postgraduate Medical Journal*, fev. 2006.

PETTIGREW, C.; SOLDAN, A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 19, n. 1, p. 1, 9 jan. 2019.

PICANCO DINIZ, C. et al. CANTAB object recognition and language tests to detect aging cognitive decline: an exploratory comparative study. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 37, 19 dez. 2014.

PIRAS, F. et al. Education mediates microstructural changes in bilateral hippocampus. **Human Brain Mapping**, v. 32, n. 2, p. 282–289, fev. 2011.

RABBITT, P.; LOWE, C. Patterns of cognitive ageing. **Psychological Research**, v. 63, n. 3–4, p. 308–316, 18 ago. 2000.

RICHMOND, L. L.; BRACKINS, T.; RAJARAM, S. Episodic Memory Performance Modifies the Strength of the Age–Brain Structure Relationship. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 7, p. 4364, 5 abr. 2022.

ROBBINS, T. W. et al. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A Factor Analytic Study of a Large Sample of Normal Elderly Volunteers. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 5, n. 5, p. 266–281, 1994.

ROBBINS, T. W. et al. A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 4, n. 05, 1 set. 1998.

RÖNNLUND, M. et al. Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: Cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. **Psychology and Aging**, v. 20, n. 1, p. 3–18, mar. 2005.

SABAHI, Z. et al. Working memory assessment using Cambridge neuropsychological test automated battery can help in the diagnosis of mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. **Dementia e Neuropsychologia**, v. 16, n. 4, p. 444–456, 2022.

SAHGAL, A. et al. Detection of Visual Memory and Learning Deficits in Alzheimer's Disease Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 2, n. 3, p. 150–158, 1991.

SALTHOUSE, T. A. **Selective review of cognitive aging**. **Journal of the International Neuropsychological Society** Cambridge University Press, 2010.

SALTHOUSE, T. A. Trajectories of normal cognitive aging. **Psychology and Aging**, v. 34, n. 1, p. 17–24, 1 fev. 2019.

SÁNCHEZ-IZQUIERDO, M.; FERNÁNDEZ-BALLESTEROS, R. **Cognition in healthy aging**. **International Journal of Environmental Research and Public Health** MDPI AG, 1 fev. 2021.

SAPKOTA, R. P.; VAN DER LINDE, I.; PARDHAN, S. How does aging influence object-location and name-location binding during a visual short-term memory task? **Aging and Mental Health**, v. 24, n. 1, p. 63–72, 2 jan. 2020.

SCHOBBER, P.; SCHWARTE, L. A. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. **Anesthesia and Analgesia**, v. 126, n. 5, p. 1763–1768, 1 maio 2018.

SCHWEITZER, L.; RENEHAN, W. E. The use of cluster analysis for cell typing. **Brain Research Protocols**, v. 1, n. 1, p. 100–108, fev. 1997.

SEBLOVA, D.; BERGGREN, R.; LÖVDÉN, M. **Education and age-related decline in cognitive performance: Systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies**. **Ageing Research Reviews** Elsevier Ireland Ltd, 1 mar. 2020.

SELIGOWSKI, A. V. et al. Correlates of Life Satisfaction among Aging Veterans. **Applied Psychology: Health and Well-Being**, v. 4, n. 3, p. 261–275, nov. 2012.

SOGAARD, I.; NI, R. Mediating Age-related Cognitive Decline Through Lifestyle Activities: A Brief Review Of The Effects Of Physical Exercise And Sports-playing On Older Adult Cognition. **Acta Psychopathologica**, v. 04, n. 04, 2018.

SOLDAN, A. et al. Computerized Cognitive Tests Are Associated with Biomarkers of Alzheimer's Disease in Cognitively Normal Individuals 10 Years Prior. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 22, n. 10, p. 968–977, 1 nov. 2016.

SOLOMON, A. et al. Effect of the apolipoprotein e genotype on cognitive change during a multidomain lifestyle intervention a subgroup analysis of a randomized clinical trial. **JAMA Neurology**, v. 75, n. 4, p. 462–470, 1 abr. 2018.

STERN, Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 8, n. 3, p. 448–460, 2002.

STERN, Y. Cognitive reserve☆. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 10, p. 2015–2028, ago. 2009.

STERN, Y. et al. Effect of aerobic exercise on cognition in younger adults: A randomized clinical trial. **Neurology**, v. 92, n. 9, p. E905–E916, 26 fev. 2019a.

STERN, Y. et al. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. **Neurobiology of Aging**, v. 83, p. 124–129, 1 nov. 2019b.

STERN, Y. et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. 9, p. 1305–1311, 6 set. 2020.

STERN, Y. How Can Cognitive Reserve Promote Cognitive and Neurobehavioral Health? **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 36, n. 7, p. 1291–1295, 13 out. 2021.

STILES, J.; JERNIGAN, T. L. The basics of brain development. **Neuropsychology Review**, dez. 2010.

SVETINA, M. The reaction times of drivers aged 20 to 80 during a divided attention driving. **Traffic Injury Prevention**, v. 17, n. 8, p. 810–814, 16 nov. 2016.

TERRIBILLI, D. et al. Age-related gray matter volume changes in the brain during non-elderly adulthood. **Neurobiology of Aging**, v. 32, n. 2, p. 354–368, fev. 2011.

THAU, L.; REDDY, V.; SINGH, P. **Anatomy, Central Nervous System**. [s.l: s.n.].

TURRINI, S. et al. The multifactorial nature of healthy brain ageing: Brain changes, functional decline and protective factors. **Ageing Research Reviews**, v. 88, p. 101939, 1 jul. 2023.

VAN PRAAG, D. L. G. et al. Neurocognitive correlates of probable posttraumatic stress disorder following traumatic brain injury. **Brain and Spine**, v. 2, p. 100854, 2022.

VERÍSSIMO, J. et al. Evidence that ageing yields improvements as well as declines across attention and executive functions. **Nature Human Behaviour**, v. 6, n. 1, p. 97–110, 19 ago. 2021.

VON BOHLEN UND HALBACH, O.; VON BOHLEN UND HALBACH, V. BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. **Cell and Tissue Research**, v. 373, n. 3, p. 729–741, 15 set. 2018.

WANG, J. et al. Feasibility and Validity of Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery in Mild Cognitive Impairment Screening for Patients with Atrial Fibrillation. **Computational and Mathematical Methods in Medicine**, v. 2022, 2022.

WERNER, P.; ABOJABEL, H.; MAXFIELD, M. Conceptualization, measurement and correlates of dementia worry: A scoping review. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 92, p. 104246, 1 jan. 2021.

WERNER, P.; KIM, S. How Are Sociodemographic, Health, Psychological, and Cognitive Factors Associated with Dementia Worry? An Online Survey Study among Israeli and Australian Laypeople. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 18, 1 set. 2022.

WIKKEE, G.; MARTELLA, D. Capacidad física y reserva cognitiva como factores protectores de las funciones atencionales en adultos mayores. **Revista médica de Chile**, v. 146, n. 5, p. 570–577, maio 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Ageing and health**, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>. Acesso em: 26/07/2023

WU, Z. et al. Distinct Cognitive Trajectories in Late Life and Associated Predictors and Outcomes: A Systematic Review. **Journal of Alzheimer's Disease Reports**, v. 4, n. 1, p. 459–478, 24 out. 2020.

XUE, B. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Connecting Link Between Nutrition, Lifestyle, and Alzheimer's Disease. **Frontiers in Neuroscience**, v. 16, 25 maio 2022.

ZIMPRICH, D.; MASCHEREK, A. Five views of a secret: Does cognition change during middle adulthood? **European Journal of Ageing**, v. 7, n. 3, p. 135–146, 2010.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO: Doenças neurodegenerativas crônicas na Amazônia brasileira: o impacto da infecção e da inatividade sobre o curso temporal das demências.

Prezado Sr (a):

A pesquisa “Doenças neurodegenerativas crônicas na Amazônia brasileira: o impacto da infecção e da inatividade sobre o curso temporal das demências” é realizada por docentes e discentes da Universidade Federal do Pará, em associação ao Hospital Universitário João de Barros Barreto como trabalho científico, e tem como objetivo a implantação de novas metodologias de avaliação cognitiva e investigar a hipótese de que uma infecção sistêmica pode promover a aceleração do curso temporal de doenças neurodegenerativas crônicas e estabelecer o papel do exercício físico e intervenção fonoaudiológica como fator neuroprotetor em pacientes com declínio cognitivo leve e moderado na doença de alzheimer. Com esse estudo, pretende-se investigar, através de testes neuropsiquiátricos e de exames laboratoriais, a presença concomitante de infecção e perda de memória em pacientes que procuram o hospital para atendimento e idosos da comunidade em geral; investigar através de acompanhamento dos pacientes com sinais de demência em estágios iniciais se associado à um episódio de infecção ocorre agravamento da perda de memória e se há correlação do agravamento com níveis aumentados de interleucina 1 β encontrada no exame de sangue e com o desempenho nos testes de memória e de linguagem; estabelecer o protocolo de administração, adaptar e validar testes neuropsiquiátricos sensíveis e criar um banco de dados para estabelecer parâmetros de normalidade para a população idosa na região metropolitana de Belém; comparar a piora cognitiva em pacientes que desenvolvem atividades neuroprotetoras (nível de atividade física e intervenção fonoaudiológica), com aqueles que não aderem às atividades e avaliar o efeito dessas atividades sobre os marcadores periféricos. Sua participação é de suma importância e consistirá em permitir que se faça os exames necessários ao acompanhamento da doença (exames clínicos, neuropsiquiátricos, entrevistas, exame de sangue através da coleta de 8ml de sangue, neuroimagem) e a aderir voluntariamente ao programa preventivo que constará de 1 sessão semanal de 60 minutos cada de atividades diversificadas programadas de acordo com a sua saúde física e mental. Em nenhuma hipótese serão divulgados dados que permitam identificação do participante. Os dados serão analisados em conjunto, guardando, assim, o absoluto **sigilo das informações pessoais**. Informamos haver quase nenhum risco aos participantes. **Sua participação é voluntária**, tendo o Sr (a) liberdade de recusar ou retirar o consentimento sem penalização, e que **não haverá pagamento** pela mesma no caso de sua participação. Comunicamos ainda que as necessidades de internação hospitalar obedecerão às mesmas regras das pessoas que não estão participando da pesquisa, portanto, não há compromisso por parte do Hospital Universitário João de Barros Barreto, em garantir internação hospitalar fora das regras estabelecidas pela Central de Leitos da Secretaria de Saúde do Município de Belém (SESMA). Após a conclusão da pesquisa, os dados serão analisados e será elaborado um trabalho pelos autores, ao qual será feita a divulgação para meio acadêmico e científico de modo que muitos outros pacientes possam se beneficiar das medidas terapêuticas bem-sucedidas.

Eu, _____, declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como de seus riscos e benefícios, dando meu consentimento por expresso em participar da pesquisa.

_____, Belém, ____/____/____

Assinatura do voluntário/representante responsável

_____, Belém, ____/____/____

Assinatura do sujeito que colheu o TCLE

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

Prof. Dr. Cristovam Wanderley Picanço Diniz

Endereço: Rua dos Mundurucus, 4487. Laboratório de Neurodegeneração e Infecção Fone: 3201-6757,

Belém Pará -CRM: 3129

APÊNDICE B - ANAMNESE

Identificação do Voluntário:

Avaliador: _____

Data: ____/____/____

Ficha de Avaliação Geral

1. Dados Pessoais:

Nome _____

Sexo: F() M() Data de nascimento: ____/____/____ Fone1: _____

Cor/Raça: _____ Estado Civil: _____ Fone2: _____

Residência: _____

Escolaridade: Pessoal ____anos; Profissão/Ocupação: _____ Pais alfabetizados? _____

2. Condições gerais:

Apresentação do paciente (deambulação e higiene pessoal): _____

Atividades de Vida Diária (AVDs): _____

Atividades de Vida Profissional (AVPs): _____

3. Patologias Diagnosticadas (história anterior e atual)

- | | | | |
|---------------------------------|--------------------------|---------------------------|--|
| () Sim* | () Não | () ignorado | |
| () neoplasia | () diabetes mellitus | () cardiopatia | () hipercolesterolemia atual ou passada |
| () <i>angina pectoris</i> | () hipotireoidismo | () hipertireoidismo | () hipertensão arterial sistêmica |
| () arteriosclerose | () depressão | () asma | () Trauma crânio-encefálico |
| () alergias | () doença reumática | () doença ortopédica | () doença pulmonar obstrutiva crônica |
| () episódio de <i>delirium</i> | () doença renal crônica | () Infecções recorrentes | _____ |
| () desnutrição | () labirintite | () demência. CDR_____ | () Encefalites |
| () outras: | _____ | | |

*Especifique: _____

4. História Familiar de Demência?

() Sim, foi diagnosticado () Não, não foi diagnosticado () Tudo indica que sim, mas não foi diagnosticado

Grau de parentesco: _____ Idade dos 1^{os} sinais: _____ Idade de falecimento: _____

5. Faz uso de Medicamentos? (Fazer registro também dos medicamentos naturais)

() sim () não () suplementos (nutricional, vitamínico)

() Reposição Hormonal (há quanto tempo?)

() Anti-inflamatório

Droga/dose: _____ / _____
 _____ / _____
 _____ / _____

_____ / _____
 _____ / _____
 _____ / _____

6. Hábitos:**Etilismo:** () sim () nega Crônico? () Sim () Não

() Anterior . Quantia e tempo: _____ () Atual. Quantia e tempo: _____

Tabagismo: () sim () nega

() Anterior .Cigarros/dia e tempo: _____ () Atual. Cigarros/dia e tempo: _____

Hábito de lazer :

() leitura () filmes () trabalhos manuais

() Outros _____

Frequência semanal: _____

7. Exercício Físico:**Já praticou?** () sim () não

Modalidade 01: _____ Com qual frequência? _____

Há quanto tempo parou? _____ Por quanto tempo fez? _____

Modalidade 02: _____ Com qual frequência? _____

Há quanto tempo parou? _____ Por quanto tempo fez? _____

Pratica atualmente? () sim () não

Modalidade 01: _____ Com qual frequência e duração? _____

Há quanto tempo iniciou? _____ Onde pratica? _____

Já parou alguma vez? Por quanto tempo? _____

Modalidade 02: _____ Com qual frequência e duração? _____

Há quanto tempo iniciou? _____ Onde pratica? _____

Já parou alguma vez? Por quanto tempo? _____

8. Você se considera uma pessoa:

() Muito estressada () Pouco estressada () Ocasionalmente estressada () Nunca estressada

9. Você considera sua saúde:

() Excelente () Muito Boa () Boa () Ruim () Péssima

10. Você se sente triste sem motivo?

() Não () Sim, diariamente () Sim, _____ vezes por semana () Sim, _____ vezes por mês

11. Você pensa em morte com frequência?

() Não () Sim, diariamente () Sim, _____ vezes por semana () Sim, _____ vezes por mês

12. Você costuma chorar sem motivo?

() Não () Sim, diariamente () Sim, _____ vezes por semana () Sim, _____ vezes por mês

Observações Gerais:

APÊNDICE C – Tabela com características descritivas de média e desvio padrão de cada grupo.

dultos idosos e adultos jovens							
Variáveis	Grupo	Média	DP	Grupo	Média	DP	p valor
RTI SAS	1 (n=157)	0.32	0.31	3 (n=112)	-0.24	.92	p≤0.001
	2 (n=146)	0.28	0.35	3 (n=112)	-0.24	.92	p≤0.001
RTI FCAS	1 (n=157)	0.24	0.33	3 (n=112)	-0.17	.70	p≤0.001
	2 (n=146)	0.16	0.43	3 (n=112)	-0.17	.70	p≤0.001
RTI SMT	1 (n=157)	-0.49	0.64	2 (n=146)	-0.23	.53	p≤0.01
	1 (n=157)	-0.49	0.64	3 (n=112)	0.53	.88	p≤0.001
	2 (n=146)	-0.23	0.53	3 (n=112)	0.53	.88	p≤0.001
RTI SRT	1 (n=157)	-0.35	0.54	3 (n=112)	0.38	.68	p≤0.001
	2 (n=146)	-0.28	0.43	3 (n=112)	0.38	.68	p≤0.001
SWM TE	1 (n=157)	-1.10	0.63	2 (n=146)	.59	.49	p≤0.001
	1 (n=157)	-1.10	0.63	3 (n=112)	.69	.39	p≤0.001
SWM Estratégia	1 (n=157)	-0.86	0.90	2 (n=146)	.59	.50	p≤0.001
	1 (n=157)	-0.86	0.90	3 (n=112)	.46	.51	p≤0.001
RVP ML	1 (n=157)	-0.71	0.53	2 (n=146)	.19	.75	p≤0.001
	1 (n=157)	-0.71	0.53	3 (n=112)	.44	.99	p≤0.001
	2 (n=146)	0.19	0.75	3 (n=112)	.44	.99	p≤0.01
RVP A	1 (n=157)	0.62	0.50	2 (n=146)	-0.08	.62	p≤0.001
	1 (n=157)	0.62	0.50	3 (n=112)	-0.32	.55	p≤0.001
	2 (n=146)	-0.08	0.62	3 (n=112)	-0.32	.55	p≤0.01
PAL TEA	1 (n=157)	-0.82	0.30	2 (n=146)	-0.015	.56	p≤0.001
	1 (n=157)	-0.82	0.30	3 (n=112)	0.85	.96	p≤0.001
	2 (n=146)	-0.015	0.56	3 (n=112)	0.85	.96	p≤0.001
Adultos idosos							
Variáveis	Grupo	Média	DP	Grupo	Média	DP	p valor
RVP ML	1 (n=137)	0.40	0.81	2 (n=52)	-.29	0.39	p≤0.001
	1(n=137)	0.40	0.81	4 (n=24)	1.64	0.69	p≤0.001
	2 (n=52)	-0.29	0.39	4 (n=24)	1.64	0.69	p≤0.001

	3 (n=23)	0.08	0.76	4 (n=24)	1.64	0.69	p≤0.001
RVP A	1 (n=137)	-0.30	0.56	2 (n=52)	0.35	0.48	p≤0.001
	1 (n=137)	-0.30	0.56	4 (n=24)	-0.64	0.63	p≤0.05
	2 (n=52)	0.35	0.48	3 (n=23)	-0.26	0.58	p≤0.001
	2 (n=52)	0.35	0.48	4 (n=24)	-0.64	0.63	p≤0.001
RTI SMT	1 (n=137)	0.14	0.66	2 (n=52)	-0.29	0.59	P=0.002
	1 (n=137)	0.14	0.66	3 (n=23)	0.98	1.31	p≤0.001
	2 (n=52)	-0.29	0.59	3 (n=23)	0.98	1.31	p≤0.001
	2 (n=52)	-0.29	0.59	4 (n=24)	0.41	0.76	p≤0.001
RTI SRT	1 (n=137)	-0.03	0.55	2 (n=52)	-0.32	0.47	p≤0.05
	1 (n=137)	-0.03	0.55	3 (n=23)	0.44	0.69	p≤0.01
	1 (n=137)	-0.03	0.55	4 (n=24)	0.62	0.86	p≤0.001
	2 (n=52)	-0.32	0.47	3 (n=23)	0.44	0.69	p≤0.001
	2 (n=52)	-0.32	0.47	4 (n=24)	0.62	0.86	p≤0.001
RTI SAS	1 (n=137)	0.21	0.45	3 (n=23)	-1.53	0.88	p≤0.001
	2 (n=52)	0.31	0.31	3 (n=23)	-1.53	0.88	p≤0.001
	2 (n=52)	0.31	0.31	4 (n=24)	-0.05	0.63	p=0.021
	3 (n=23)	-1.53	0.88	4 (n=24)	-0.05	0.63	p≤0.001
RTI FCAS	1 (n=137)	-0.01	0.64	2 (n=52)	0.27	0.27	p=0.014
	1 (n=137)	-0.01	0.64	3 (n=23)	-0.49	0.66	p≤0.01
	2 (n=52)	0.27	0.27	3 (n=23)	-0.49	0.66	p≤0.001
	3 (n=23)	-0.49	0.66	4 (n=24)	0.09	0.45	p≤0.01
PAL TEA	1 (n=137)	0.32	0.72	2 (n=52)	0.09	0.47	p≤0.01
	1 (n=137)	0.32	0.72	3 (n=23)	0.97	1.04	p≤0.001
	1 (n=137)	0.32	0.72	4 (n=24)	1.63	0.70	p≤0.001
	2 (n=52)	-0.09	0.47	3 (n=23)	0.97	1.04	p≤0.001
	2 (n=52)	-0.09	0.47	4 (n=24)	1.63	0.70	p≤0.001
	3 (n=23)	0.97	1.04	4 (n=24)	1.63	0.70	p≤0.01
Adultos jovens							
Variáveis	Grupo	Média	DP	Grupo	Média	DP	p valor
SWM TE	1 (n=12)	-1.21	0.30	3 (n=21)	-1.64	0.42	p≤0.05

	1 (n=12)	-1.21	0.30	4 (n=19)	0.67	0.40	p≤0.001
	1 (n=12)	-1.21	0.30	5 (n=47)	-0.13	0.54	p≤0.001
	2 (n=80)	-1.35	0.33	4 (n=19)	0.67	0.40	p≤0.001
	2 (n=80)	-1.35	0.33	5 (n=47)	-0.13	0.54	p≤0.001
	3 (n=21)	-1.64	0.42	4 (n=19)	0.67	0.40	p≤0.001
	3 (n=21)	-1.64	0.42	5 (n=47)	-0.13	0.54	p≤0.001
	4 (n=19)	0.67	0.40	5 (n=47)	-0.13	0.54	p≤0.001
SWM Estratégia	1 (n=12)	-1.04	0.64	3 (n=21)	-2.37	0.41	p≤0.001
	1 (n=12)	-1.04	0.64	4 (n=19)	0.46	0.70	p≤0.001
	1 (n=12)	-1.04	0.64	5 (n=47)	0.05	0.57	p≤0.001
	2 (n=80)	-0.85	0.46	3 (n=21)	-2.37	0.41	p≤0.001
	2 (n=80)	-0.85	0.46	4 (n=19)	0.46	0.70	p≤0.001
	2 (n=80)	-0.85	0.46	5 (n=47)	0.05	0.57	p≤0.001
	3 (n=21)	-2.37	0.41	4 (n=19)	0.46	0.70	p≤0.001
	3 (n=21)	-2.37	0.41	5 (n=47)	0.05	0.57	p≤0.001
	4 (n=19)	0.46	0.70	5 (n=47)	0.05	0.57	p≤0.05
PAL TEA	1 (n=12)	-0.73	0.24	4 (n=19)	-0.23	0.63	p≤0.001
	2 (n=80)	-0.85	0.34	4 (n=19)	-0.23	0.63	p≤0.001
	3 (n=21)	-0.88	0.19	4 (n=19)	-0.23	0.63	p≤0.001
	4 (n=19)	-0.23	0.63	5 (n=47)	-0.79	0.22	p≤0.001
RVP ML	1 (n=12)	0.56	0.60	2 (n=80)	-0.78	0.43	p≤0.001
	1 (n=12)	0.56	0.60	3 (n=21)	-0.71	0.41	p≤0.001
	1 (n=12)	0.56	0.60	4 (n=19)	-0.36	0.57	p≤0.001
	1 (n=12)	0.56	0.60	5 (n=47)	-0.80	0.35	p≤0.001
	2 (n=80)	-0.78	0.43	4 (n=19)	-0.36	0.57	p≤0.01
	4 (n=19)	-0.36	0.57	5 (n=47)	-0.80	0.35	p≤0.01
RTI SRT	1 (n=12)	0.27	0.89	2 (n=80)	-0.54	0.31	p≤0.001
	1 (n=12)	0.27	0.89	3 (n=21)	-0.52	0.35	p≤0.001
	1 (n=12)	0.27	0.89	5 (n=47)	-0.20	0.59	p=0.023
	2 (n=80)	-0.54	0.31	4 (n=19)	0.15	0.51	p≤0.001
	2 (n=80)	-0.54	0.31	5 (n=47)	-0.20	0.59	p≤0.01
	3 (n=21)	-0.52	0.35	4 (n=19)	0.15	0.51	p≤0.001
RTI SMT	1 (n=12)	0.26	1.04	2 (n=80)	-0.61	0.51	p≤0.001
	1 (n=12)	0.26	1.04	3 (n=21)	-0.71	0.39	p≤0.001

	1 (n=12)	0.26	1.04	5 (n=47)	-0.56	0.51	$p \leq 0.001$
	2 (n=80)	-0.61	0.51	4 (n=19)	-0.08	0.58	$p \leq 0.01$
	3 (n=21)	-0.71	0.39	4 (n=19)	-0.08	0.58	$p \leq 0.01$
	4 (n=19)	-0.08	0.58	5 (n=47)	-0.56	0.51	$p \leq 0.01$

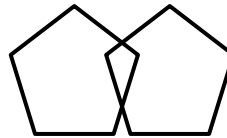
RTI SAS: Acurácia do tempo de reação simples; RTI 5CAS: Acurácia do tempo de reação em cinco escolhas; RTI SMT: Tempo de reação (Tempo de movimento na escolha simples); RTI SRT: Tempo de reação (Tempo de reação na escolha simples); PAL TEA: Memória episódica (Número total de erros ajustados); SWM TE Memória espacial de trabalho (Total de erros); SWM ESTRATÉGIA: Memória espacial de trabalho (uso de estratégia); RVP LAT: Atenção visual sustentada (média de latência); RVP A' Atenção visual sustentada (A').

ANEXOS

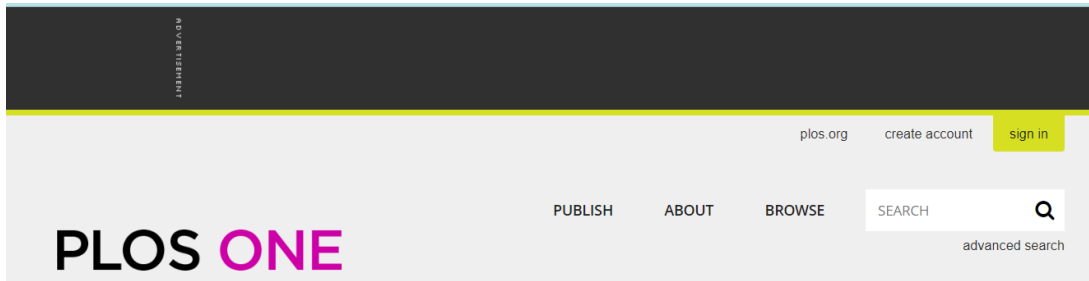
ANEXO A - TRIAGEM E MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

		MEEM				Pontuação	
Qual o dia de hoje?	() Ano	() Mês	() Dia	() Semana	() Hora		5
Onde nós estamos?	() Geral	() Específico	() Bairro	() Cidade	() Estado		5
Repita e memorize	() Vaso	() Carro	() Tijolo				3
Faz cálculos?	() 100-7	() 93-7	() 86-7	() 79-7	() 72-7		5
Lembrar palavras	() Vaso	() Carro	() Tijolo				3
O que é isto?	() Caneta	() Relógio					2
Repetir	“Nem aqui, nem ali, nem lá”						1
Ler e executar	“Feche os olhos”						1
Executar ordem	() Mão direita	() Dobrar ao meio	() Pôr no chão				3
Escrever uma frase	“algo que tenha sentido. Que tenha início, meio e fim. Não pode ser seu nome próprio”						1
Copiar o desenho	“duas figuras de cinco lados intercaladas por um vértice”						1

FECHE OS OLHOS



ANEXO B – Submissão do artigo na revista Plos One (<https://journals.plos.org/plosone>).



PLOS ONE

Unexpected cognitive similarities between older adults and young people: scores variability and cognitive performances

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Article Type:	Research Article
Full Title:	Unexpected cognitive similarities between older adults and young people: scores variability and cognitive performances
Short Title:	Cognitive performance of older and young people.
Corresponding Author:	Natáli Valim Oliver Bento-Torres, Ph.D. Federal University of Para Belém, Pará BRAZIL
Keywords:	Age-related cognitive decline; aging; variability, neuropsychological assessment; executive functions; episodic memory; psychomotor speed; CANTAB; cognition; physical activity; successful memory aging; cross-sectional; cognitive functioning; memory; work memory; reaction time; cognitive aging; normal aging; young adult; cognitive variability; cognitive reserve.
Abstract:	Background: Despite the overall maintenance of health and functional abilities in many older adults, there are significant individual differences, and a considerable number of individuals experience a decline in functional autonomy. Increased interindividual variability in cognitive performance during aging has been proposed as an indicator of differential cognitive reserve. Objective: To determine whether performance in episodic memory, working memory, reaction time, and sustained attention could differentiate clusters of cognitive performance in a population comprising healthy young and older