



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

*FATORES DETERMINANTES PARA O DESEMPENHO COGNITIVO EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: ESTUDO
OBSERVACIONAL PROSPECTIVO*

Aluna: Ana Cristina Ravazzani de Almeida Faria

Orientadora: Prof (a) Dr (a) Cristina Pellegrino Baena

Curitiba, fevereiro/2022



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

*FATORES DETERMINANTES PARA O DESEMPENHO COGNITIVO EM UMA
POPULAÇÃO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2: ESTUDO
OBSERVACIONAL PROSPECTIVO*

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof (a) Dr (a) Cristina Pellegrino
Baena

Curitiba, fevereiro/2022

FOLHA INFORMATIVA

Esta Tese de Doutorado foi elaborada seguindo a normatização estabelecida pela ABNT e Pontifícia Universidade Católica do Paraná, de acordo com o modelo 1 (Formato Tradicional) e as citações e referências foram realizadas no formato Vancouver convencional. O estudo foi realizado nas instalações do Hospital Nossa Sra. Da Luz, em Curitiba (Paraná). Não houve financiamento interno ou externo para o seu desenvolvimento e declaramos não haver conflito de interesses na realização desta Tese de Doutorado. As citações e referências foram realizadas no formato convencional Vancouver.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos:

À toda minha família, por sua paciência durante esta jornada.

À minha orientadora, sempre dedicada e incansável.

Aos meus pacientes, que são a razão de tudo isso.

*“Feliz aquele que transfere o que sabe e
aprende o que ensina”*

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: Pessoas com *Diabetes Mellitus* tipo 2 (DM2) têm o dobro de risco de desenvolver demência e o objetivo deste estudo foi avaliar o desempenho cognitivo e fatores de risco para declínio cognitivo nesta população. **Material e Métodos:** Foi realizado um estudo observacional prospectivo, com 400 adultos com DM2 atendidos em um hospital público, dos quais, na admissão e seguimento, durante a consulta de rotina foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais e realizados exame físico, teste de triagem para sintomas de depressão (*Patient Health Questionnaire-9* - PHQ-9) e testes cognitivos: Mini Exame do Estado Mental (MEEM), Teste de Fluência Verbal Semântica, Teste de Trilhas A e B, e Testes de Memória de Palavras. O escore de cada teste cognitivo foi convertido em escore z e sua média resultou em uma nova variável chamada Escore Z Cognitivo Global [ECG(z)]. Um ECG(z) menor que zero na admissão significa um desempenho cognitivo abaixo da média desta população e no seguimento significa um declínio cognitivo em relação à média desta população na admissão. Foram comparadas as médias dos escores dos testes cognitivos e do ECG(z) nos dois momentos pelo teste t de *Student* para amostras pareadas. Para avaliar a estimativa de associação do ECG(z) com os fatores de risco para declínio cognitivo na admissão e no período de seguimento, foram construídos modelos de regressão linear multivariada. **Resultados:** Após exclusões, a amostra final da admissão foi composta por 251 pacientes, 56,6 % do sexo feminino, com média de idade 61,1 ($\pm$ 9,8) anos, 12,6 ($\pm$ 8,9) anos de duração do DM e 7,6 ($\pm$ 4,2) anos de escolaridade. Pelo menos 54% apresentavam alguma complicação microvascular, sendo 46,5% com retinopatia diabética (RD) e 35,2% apresentavam doença cardiovascular (DCV). A amostra no seguimento foi composta de 134 pacientes com características semelhantes e a reavaliação ocorreu num período médio de 18,4 ($\pm$ 5,0) meses. Não houve diferença significativa nos escores médios dos testes cognitivos e no ECG(z) no seguimento em relação a admissão. Os modelos de regressão linear multivariada identificaram fatores de risco associados à ECG(z) na admissão; sendo no Modelo 1 [β (IC95%): idade (anos) [-0,020 (-0,027 a -0,013)] e escolaridade (anos) [0,079(0,063 a 0,094)], no Modelo 2: idade [-0,021(-0,028 a -0,014)], escolaridade [0,072(0,056 a 0,088)] e retinopatia diabética [-0,211(-0,349 a -0,074)] e no Modelo 3: idade [-0,023(-0,030 a -0,015)], escolaridade [0,070(0,054 a 0,086)], retinopatia diabética [-0,205(-0,342 a -0,069)] e sintomas de depressão [-0,162(-0,305 a -0,019)]. No seguimento, os fatores de risco identificados foram no Modelo 1: idade [-0,018(-0,027 a -0,008)] e escolaridade [0,075(0,053 a 0,097)], no Modelo 2: idade [-0,016(-0,026 a -0,006)], escolaridade [0,074(0,052 a 0,095)] e doença cardiovascular [-0,235(-0,436 a -0,034)] e no Modelo 3: idade [-0,017(-0,026 a -0,007)], escolaridade [0,071(0,049 a 0,092)], doença cardiovascular [-0,257(-0,456 a -0,058)] e sintomas de depressão [-0,209(-0,391 a -0,026)]. **Conclusões:** Num período médio de 18 meses de acompanhamento de pacientes com DM2 assistidos em um hospital público, idade, escolaridade, sintomas de depressão, doença cardiovascular e retinopatia diabética estiveram significativamente associados a um pior desempenho cognitivo na admissão e no seguimento.

Palavras-chave: Disfunção cognitiva. *Diabetes Mellitus* Tipo 2. Fatores de Risco.

ABSTRACT

Background: People with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) are twice as likely to develop dementia and the goal of this study was to assess cognitive performance and risk factors for dementia in this population. **Methods:** A prospective observational study was conducted with 400 adults with T2DM at a public hospital, of whom, during routine admission and follow-up appointment, had socio-demographic, clinical, and laboratory data collected, and underwent physical examination, screening test for depression symptoms (Patient Health Questionnaire-9 - PHQ-9), and cognitive tests: Mini Mental State Examination (MMSE), Semantic Verbal Fluency Test, Trail Making Test A and B, and Word Memory Tests. Each cognitive test score was converted to z-score and its average resulted in a new variable called Global Cognitive Score [GCS(z)]. An GCS(z) less than zero on baseline means cognitive performance below the average for this population and at follow-up means cognitive decline relative to the average for this population on baseline. The means of scores of the cognitive tests and of the GCS(z) at both moments were compared by the Student's T-Test for paired samples. Multivariate linear regression models were built to assess the association of GCS(z) with risk factors on baseline and in the follow-up period. **Results:** After exclusions, the final sample on baseline consisted of 251 patients, 56.6% female, with a mean age of 61.1 ($\pm$ 9.8) years, 12.6 ($\pm$ 8.9) years of DM duration and 7.6 ($\pm$ 4.2) years of schooling. Less than 54% had some microvascular complication, 46.5% with diabetic retinopathy (RD) and 35.2% had cardiovascular disease (CVD). The follow-up sample consisted of 134 patients with similar characteristics and the reassessment occurred in a mean period of 18.4 ($\pm$ 5.0) months. No significant differences were observed in the mean scores on cognitive tests and on GCS(z) upon baseline compared to the follow-up period. Linear regression models identified the following risk factors associated with GCS at baseline: Model 1 [β (CI95%): age(years) [-0,020 (-0,027; -0,013)] and schooling (years) [0,079(0,063; 0,094)], Model 2: age [-0,021(-0,028; -0,014)], schooling [0,072(0,056; 0,088)] and diabetic retinopathy[-0,211(-0,349; -0,074)] and Model 3: age [-0,023(-0,030; -0,015)], schooling [0,070(0,054; 0,086)], diabetic retinopathy [-0,205(-0,342; -0,069)] and depression symptoms [-0,162(-0,305; -0,019)]. In the follow-up evaluation, the risk factors associated with GCS(z) were at Model 1: age [-0,018(-0,027; -0,008)] and schooling [0,075(0,053; 0,097)], Model 2: age [-0,016(-0,026; -0,006)], schooling [0,074(0,052; 0,095)] and cardiovascular disease [-0,235(-0,436 a -0,034)] and Model 3: age [-0,017(-0,026; -0,007)], schooling [0,071(0,049; 0,092)], cardiovascular disease [-0,257(-0,456; -0,058)] and depression symptoms [-0,209 (-0,391; -0,026)]. **Conclusions:** Over an 18-month follow-up period of T2DM patients assisted in a public hospital, age, schooling, depression symptoms, cardiovascular disease and diabetic retinopathy were significantly associated with poorer cognitive performance at baseline and follow-up.

Keywords: Cognitive dysfunction. Type 2 Diabetes Mellitus. Risk Factors.

RESUMO POPULAR

Pessoas com diabetes mellitus tipo 2 têm o dobro de chance de desenvolver perda da memória, do raciocínio e linguagem. Essas alterações podem impactar na capacidade de autocuidado e independência do indivíduo, na qualidade de vida e na aderência adequada ao tratamento. O objetivo desta pesquisa foi avaliar memória, raciocínio e linguagem de uma população de pessoas com diabetes tipo 2 de um hospital público por meio de alguns testes e avaliar em que situações elas podem aumentar o risco de desenvolver piora destes parâmetros. Esta pesquisa foi feita através do acompanhamento de 251 adultos, dos quais, durante suas consultas de rotina foram coletadas informações sociodemográficas, clínicas, laboratoriais, de exame físico e testes para avaliar a possibilidade de presença de demência, de sintomas de depressão e para avaliar a memória, raciocínio e linguagem. Dos 251 pacientes inicialmente avaliados, 134 que foram reavaliados em média 18 meses depois. A idade mais avançada, a baixa escolaridade, a presença de doença cardiovascular, de sintomas depressivos e de retinopatia diabética estiveram associados a um pior desempenho de memória, do raciocínio e linguagem entre as pessoas deste grupo.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – INTERVENÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA PARA PREVENÇÃO DE DISFUNÇÃO COGNITIVA MÍNIMA.....	31
--	----

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS (continua)	47
TABELA 2 - COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DOS TESTES DOS COGNITIVOS E DO ESCORE COGNITIVO GLOBAL(Z) NA ADMISSÃO E SEGUIMENTO	49
TABELA 3 – MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA NA ADMISSÃO: ASSOCIAÇÃO DO ECG(Z) COM FATORES DE RISCO.....	51
TABELA 4 – MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA NO SEGUIMENTO: ASSOCIAÇÃO DO ECG(Z) COM FATORES DE RISCO.....	52

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DIAGRAMA DO FLUXO DA AMOSTRA.....	44
--	----

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AVC	- Acidente Vascular Cerebral
CKD-EPI	- <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DA	- Doença de Alzheimer
DCM	- Disfunção Cognitiva Mínima ou Menor
DCV	- Doença Cardiovascular
DM	- <i>Diabetes Mellitus</i>
DM1	- <i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 1
DM2	- <i>Diabetes Mellitus</i> Tipo 2
DV	- Demência Vascular
ECG	- Escore Z Cognitivo Global
ELF2 A-P	- <i>Eukaryotic Translation Initiation Factor 2</i>
ERC	- Estudo Randomizado Controlado
FINGER	- <i>Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability</i>
FNT- α	- Fator de Necrose Tumoral- α
HAS	- Hipertensão Arterial Sistêmica
HBA1c	- Hemoglobina Glicada A1c
HDL	- Colesterol Rico em Lipoproteínas de Alta Densidade
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL1 β	- Interleucina 1 Beta
IMC	- Índice de Massa Corporal
IRS-1	- <i>Insulin Receptor Substrate 1</i>

KDIGO	- <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
LDL	- Colesterol Rico em Lipoproteínas de Baixa Densidade
MCC	- Microscopia Confocal da Córnea
MEEM	- Mini Exame do Estado Mental
TCO	- Tomografia de Coerência Óptica
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PEPTÍDEO A β	- Peptídeo Amilóide Beta
PHQ-9	- <i>Patient Health Questionnaire-9</i>
PFGE	- Produtos Finais de Glicação Enzimática
RAC	- Relação Albumina/Creatinina
RNM	- Ressonância Nuclear Magnética
SBD	- Sociedade Brasileira de <i>Diabetes Mellitus</i>
T4 LIVRE	- Tiroxina Livre
TFGe	- Taxa de Filtração Glomerular Estimada
TGF β	- <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TSH	- Hormônio Tireoestimulante
TTA	- Teste de Trilhas A
TTB	- Teste de Trilhas B

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	11
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 JUSTIFICATIVA	16
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 Envelhecimento Populacional e Demência	17
2.2 Disfunção Cognitiva e <i>DiabeteS Mellitus</i>	19
2.3 Disfunção Cognitiva e Inflamação	21
2.4 Disfunção cognitiva e Retinopatia Diabética	23
2.5 Fatores de Risco.....	25
2.6 Intervenções preventivas e Tratamentos.....	29
3 OBJETIVOS	35
3.1 Objetivo Geral	35
3.2 Objetivos Específicos	35
4 MATERIAL E MÉTODOS	36
4.1 ASPECTOS ÉTICOS DA EXPERIMENTAÇÃO EM HUMANOS.....	36
4.2 Delineamento do Estudo, Local e Data de realização	36
4.3 Critérios de inclusão	36
4.4 Critérios de exclusão	37
4.5 Coleta de dados.....	37
4.6 Análise estatística	42

5 RESULTADOS	44
6 DISCUSSÃO	51
7 CONCLUSÃO.....	59
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
APÊNDICE 1 - COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS NA ADMISSÃO.....	85
APÊNDICE 2 - MODELO DE REGRESSÃO linear UNIVARIADA NA.....	88
ADMISSÃO - ECG (Z) <i>VERSUS</i> VARIÁVEIS EXPLICATIVAS	88
APÊNDICE 3 - MODELO DE REGRESSÃO LINEAR MULTIVARIADA NA ADMISSÃO - ECG (Z) <i>VERSUS</i> VARIÁVEIS EXPLICATIVAS SELECIONADAS....	89
APÊNDICE 4 - MODELO DE REGRESSÃO Linear UNIVARIADA NO SEGUIMENTO – ECG(z) <i>VERSUS</i> VARIÁVEIS EXPLICATIVAS	90
APÊNDICE 5 - MODELO DE REGRESSÃO LINEAR MULTIVARIADA NO SEGUIMENTO - ECG (Z) <i>VERSUS</i> VARIÁVEIS EXPLICATIVAS SELECIONADAS	91
ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – PUCPR.....	93
ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, HÁBITOS DE VIDA E HISTÓRICO MÉDICO	97
ANEXO 3 – TESTE DE TRILHAS A	99
ANEXO 4 – TESTE DE TRILHAS B.....	100
ANEXO 5 – TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA	101
ANEXO 6 – TESTE DE LISTA DE PALAVRAS.....	102
ANEXO 7 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL.....	104
ANEXO 8 – PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9.....	105
ANEXO 9 – STROBE CHECKLIST	106

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a década de 2020-2030 como a década do envelhecimento saudável, com o objetivo de fomentar a discussão sobre as medidas a serem implementadas para gerar o envelhecimento saudável da população mundial. De acordo com o Relatório de Base para a Década do Envelhecimento Saudável, publicado pela OMS em 2020, pelo menos 14% das pessoas com mais de 60 anos, seriam hoje incapazes de realizar suas atividades diárias básicas, o que significa mais de 142 milhões de pessoas [1].

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) estima haver no Brasil hoje cerca de 31 milhões de pessoas com mais de 60 anos de idade e em 10 anos este número deve chegar a 42 milhões. Segundo a Pesquisa Nacional de Saúde do IBGE, 17,3% dos idosos tem limitações funcionais para realizarem as Atividades Instrumentais da Vida Diária, como fazer compras, tomar medicamentos, entre outras. Essa proporção aumenta para 39,2% entre os idosos com mais de 75 anos [2, 3].

Associado a isso, as doenças crônicas não transmissíveis têm sido um problema de magnitude crescente no mundo e no Brasil, sendo responsáveis por um elevado número de mortes, além de causarem grande perda de qualidade de vida para o paciente e significativo impacto financeiro para a saúde pública [4].

Dentre estas doenças, o *Diabetes Mellitus* Tipo 2 (DM2) tem sua prevalência aumentando progressivamente nos últimos anos e com projeção de manter esse ritmo nos próximos. Os custos com o tratamento do DM2 correspondem a 10% do total dos gastos em saúde. Segundo a Federação Internacional de *Diabetes Mellitus*, em 2021 havia no mundo cerca de 537 milhões de adultos com DM2, sendo previsto um aumento para até 783 milhões em 2045, o que representará 10% da população mundial. Hoje, uma a cada cinco pessoas com DM2 tem mais de 65 anos e no Brasil havia 15,7 milhões de adultos com DM em 2021 [5].

Seguindo esta mesma tendência, o número de pessoas vivendo com demência pelo mundo tem aumentado, reduzindo a qualidade de vida destas pessoas, onerando o sistema de saúde e sobrecarregando suas famílias e comunidades. De acordo com o *The Global Burden of Disease Study*, em 2016, o número de pessoas vivendo com demência nesta data era de 43,8 milhões. Isso corresponde a um aumento de 117% de 1990 para 2016. A demência também foi identificada como a quinta causa de morte global. Este aumento é atribuído ao aumento da população e maior expectativa de vida, que subiu de 67,2 para 73,5 anos de 2000 para 2019 em 202 de 204 países [4, 6].

Diversos estudos já demonstraram que pessoas com DM2 possuem maior risco para desenvolver demência. As disfunções cognitivas mínimas ou menores (DCM), que não interferem no autocuidado, podem progredir para demência e afetar as funções executivas que envolvem resolução de problemas cotidianos, mudanças de hábitos e julgamento frente a novas situações [7, 8]. Diversos trabalhos têm buscado o entendimento da fisiopatologia e dos fatores de risco para o desenvolvimento e progressão das disfunções cognitivas entre as pessoas com DM2, para assim focar em tratamentos preventivos e intervencionistas para esta população [9-12].

1.1 JUSTIFICATIVA

Diante da alta prevalência de pessoas com DM2 e do envelhecimento populacional crescente, com consequente aumento nas taxas de demência, faz-se importante compreender as alterações cognitivas nesta população, além de identificar as melhores formas de rastreamento e os fatores de risco modificáveis e não modificáveis sócio econômicos e relacionados à saúde mais importantes, para que assim seja possível implementar estratégias de prevenção, detecção e acesso aos tratamentos indicados dentro da realidade de pacientes assistidos em um sistema público de saúde em um país em desenvolvimento.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E DEMÊNCIA

Atualmente, no mundo todo, há quase um bilhão de pessoas vivendo com mais de 60 anos. O aumento da expectativa de vida em pacientes com doenças crônicas não transmissíveis e o melhor controle de doenças transmissíveis está contribuindo para o aumento rápido destes números [13]. O IBGE estima haver hoje no Brasil cerca de 31 milhões de pessoas com mais de 60 anos de idade e em 10 anos este número deve chegar a 42 milhões [3]. Até 2050 é previsto um aumento no número de idosos vivendo em países de alta renda de 56%, em comparação com 138% em países de renda média, 185% em países de média-baixa e 239% em países de renda baixa. Mesmo com o rápido desenvolvimento econômico, países da Ásia e América Latina tem tido dificuldade em estabelecer sistemas eficazes de proteção social para pessoas idosas [13].

Já em relação a demência, a prevalência estimada de pessoas com 60 anos ou mais varia de 4,6% na Europa Central a 8,7% no norte da África e no Oriente Médio. A estimativa em outras regiões do mundo varia de 5,6 a 7,6%. Isso significa que cerca de 47 milhões de pessoas no mundo estavam vivendo com demência em 2015 e este número deve chegar a 74,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050. Mas, o mais impactante é que 58% de todas as pessoas com demência vivem em países atualmente classificados como países de baixa ou média renda e a projeção de progressão destes números para os próximos anos também é maior nestes países [13]. Na América Latina poucos estudos indicam prevalência de demência. Uma metanálise estima que esta prevalência seja 8,5% em adultos de 60 anos [14]. No Brasil, também há poucos estudos que estimam a prevalência de demência na população geral. A maioria deles avalia populações específicas em regiões específicas do país, não havendo nenhum estudo epidemiológico robusto de abrangência nacional. Uma análise dos estudos existentes revela prevalência em torno de 15 a 16% [15]. Seguindo a

tendência mundial, nas últimas décadas houve aumento na incidência de demência/ de 4,5% e da prevalência de 7,8% [16].

De acordo com as diretrizes para o diagnóstico de demência devido à Doença de Alzheimer (DA) do *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*, demência é definida como o declínio cognitivo e/ou comportamental em comparação a um período pré-mórbido, envolvendo dois ou mais dos domínios cognitivos: memória, linguagem, funções executivas, capacidade visual/espacial e personalidade/comportamento. Estas alterações devem ser significativas a ponto de interferir nas atividades da vida diária. O diagnóstico é feito por meio da anamnese com o paciente ou informante, bem como por testes neuropsicológicos [17].

A DCM precede o diagnóstico de demência, com a diferença de que apesar das alterações nos domínios cognitivos, não há interferência significativa na habilidade funcional no trabalho ou nas atividades diárias [17].

Vários estudos identificaram a DA como responsável por 50 a 70% dos casos de demência, seguido de Demência Vascular (DV) com 20 a 30% dos casos, Demência por Acúmulo de Corpus de Levy, com 10 a 25% dos casos e menos de 5% por outras causas, como Demência Frontotemporal, Doença de Parkinson, Etilismo, entre outras. No entanto, estudos que avaliaram critérios anatomo e histopatológicos, como a avaliação do estudo brasileiro de banco de cérebros, a DA foi responsável por 50% dos casos de demência e a DV 35%, indicando que nesta população a doença vascular tem uma prevalência maior do que a relatada na literatura previamente [17-19]. Estima-se que 60% ou mais das demências em pacientes com DM2 sejam decorrentes de mais de uma etiologia, o que torna o diagnóstico, prevenção e tratamento um desafio ainda maior [20-22]. O uso de biomarcadores e exames de imagem podem ser úteis para o diagnóstico etiológico, que, no entanto, é difícil e feito por exclusão, como ausência de doenças vasculares detectadas na

Ressonância Nuclear Magnética (RNM) para excluir DV, ou ausência de peptídeos amilóides β (Peptídeo A β) e/ou proteína tau no líquido ou no PetScan para excluir alterações patológicas relacionadas a DA. Mesmo assim, esses critérios devem ser combinados com a exclusão de outras causas e a apresentação de fenótipo compatível com a etiologia ou etiologias mais prováveis [23, 24].

2.2 DISFUNÇÃO COGNITIVA E *DIABETES MELLITUS*

Estudos longitudinais identificaram que o risco para desenvolver todos os tipos de demência em pessoas com DM2 é de 1,73, para DA é de 1,53 e para DV de 2,27, quando comparados a pessoas sem DM2 [7-9, 25-30]. Estudos epidemiológicos demonstraram também que 80% dos pacientes com DA tem DM2 ou intolerância a glicose [31]. Alterações sutis na cognição são vistas em pacientes com DM2 em todas as faixas etárias, mas DCM e demência se tornam mais evidentes após os 60 anos [8]. Estudos em DM Tipo 1 (DM1) também mostraram associação da doença com o DCM [32, 33].

As manifestações das disfunções cognitivas são diferentes quando comparados pacientes com DM1 e DM2. O DM2 tem sido associado à redução da função executiva, déficits de memória e diminuição da velocidade psicomotora [34]. Já no DM1 a memória e aprendizagem estão mais bem preservadas ocorrendo, porém, diminuição da velocidade mental, eficiência psicomotora, atenção, flexibilidade mental e percepção visual [35].

Os mecanismos pelos quais a presença do DM2 funciona como um fator acelerador no processo de demência, seja por DV ou DA, ainda não são totalmente conhecidos. Vários mecanismos patogênicos têm sido postulados, entre eles: hiperglicemia crônica e seus produtos finais de glicação enzimática (PFGE), o estado de resistência insulínica, a variabilidade glicêmica, hipoglicemia, doença microvascular do DM2, doença macrovascular, comorbidades [obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e

aterosclerose], inflamação, estresse oxidativo e metabolismo dos peptídeos A β , da amilina e da proteína tau. O mais provável é que estes mecanismos sejam concorrentes e ocorram em proporções diferentes nos diferentes pacientes, mas a resistência insulínica pode estar no centro de vários destes mecanismos [36-38].

A insulina é transportada ativamente pela barreira hematoencefálica e pode também ser produzida localmente. Os receptores de insulina são distribuídos por todo o cérebro, mas estão em maior número nas regiões do hipocampo e córtex cerebral. No cérebro humano, a insulina tem participação em diferentes funções: fornecimento de energia, regulação da ingesta de alimentos e da homeostase de energia, regulação da plasticidade sináptica, aprendizagem e memória, motivação e regulação da sobrevivência das células neuronais. Em pacientes com DM2, e também com DA, ocorre alteração na função dos receptores cerebrais de insulina, caracterizando um estado de resistência insulínica [39, 40].

Este estado de resistência à insulina, à nível cerebral, não só modifica a função da insulina e de seu receptor, mas também aumenta a produção de PFGE, afetando o metabolismo da amilina, dos peptídeos A β e da proteína tau à nível cerebral [39, 41, 42].

Os peptídeos A β e proteína tau estão associados à patogênese da DA. Amiloides são fibrilas proteicas que, no espaço extracelular cerebral, se agregam e formam as chamadas placas senis. A proteína tau é uma proteína relacionada aos microtúbulos presentes principalmente no cérebro e relacionados ao transporte intracelular, divisão celular e morfogênese cerebral. A hiperinsulinemia e o estado de resistência insulínica aumentam a produção de A β , o que resulta em maior acúmulo de placas senis e aumenta a fosforilação da proteína tau, resultando em aumento de emaranhados de neurofibrilas e perda da função sináptica. A degradação destas placas senis por intermédio da enzima degradadora da insulina funciona como um mecanismo de compensação, porém esse processo está prejudicado nos estados de resistência insulínica [38, 39, 42, 43]. Estudos recentes sugerem

que o DM2 em si não aumenta o depósito de peptídeos A β , apesar do seu aumento detectado na Tomografia por Emissão de Pósitrons ou sua dosagem no líquido em pacientes com DM2. Por outro lado, pacientes com DM2, que tem aumento de peptídeo A β e proteína tau no líquido e/ou no exame tomográfico, tendem a ter pior evolução da função cognitiva. Os mecanismos desta associação ainda não são bem elucidados [44-46].

A amilina é um hormônio produzido pelas células beta-pancreáticas, co-secretado com a insulina e participa da regulação da ingestão alimentar e da homeostase da glicose. Nos estados de resistência à insulina, pré-DM e DM2, ocorre acúmulo de agregados de amilina nas células beta-pancreáticas, o que causa morte ou falência celular. A amilina é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e formar placas mistas com peptídeos A β que se depositam no parênquima cerebral. Pode também se depositar nas paredes dos vasos sanguíneos, contribuindo para doença microvascular e, consequentemente, para lesão hipóxico-isquêmica cerebral [41]. Esses depósitos cerebrovasculares estão relacionados à disfunção cognitiva em pacientes com DM2 [46].

Apesar destas evidências, não existe ainda nenhum biomarcador ou conjunto de biomarcadores para determinação do risco de DCM e demência na população geral e nem na população com DM2 e mais estudos são necessários para esclarecer a validade do seu uso na prática clínica [46].

2.3 DISFUNÇÃO COGNITIVA E INFLAMAÇÃO

A inflamação é uma via patogênica importante e grande foco de estudos relacionados às disfunções cognitivas em pacientes com DA e DM2. No sistema nervoso central os astrócitos e a microglia são capazes de serem ativados em situações pró-inflamatórias. Estas células ativadas são capazes de produzir citocinas inflamatórias e inflamação no Sistema Nervoso Central, associado a sinalização deficiente da insulina e

disfunção neuronal. Essa ativação pode ocorrer em decorrência de um processo inflamatório sistêmico e crônico periférico, como o que ocorre em pacientes com obesidade, síndrome metabólica e DM2, bem como dos danos neuronais locais [38, 47].

O DM2 pode levar a alterações na barreira hematoencefálica. A hiperglicemia crônica promove espessamento da membrana basal, aumento da produção de células endoteliais e aumento da permeabilidade vascular. Essa quebra na barreira torna o cérebro suscetível a várias agressões e compromete o fornecimento de nutrientes [48]. Um estudo *in vivo* com modelos animais de DM Tipo 1 e 2 demonstrou que a quebra desta barreira esteve associada ao aumento da expressão de genes inflamatórios à nível cerebral [49].

Pacientes com resistência insulínica, pré-DM e DM2 apresentam ativação do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), resultando em inibição da fosforilação da enzima tirosina kinase nos receptores de insulina na periferia, e este é um dos mecanismos principais de resistência insulínica periférica [50]. De forma similar, a inflamação pode interferir na função cerebral através de sua capacidade de induzir a resistência a ação da insulina no cérebro, o que resulta em deterioração de processos vitais cerebrais, como a sobrevivência dos neurônios, a plasticidade dendrítica e a densidade e função sináptica. Ocorre também deterioração de processos que envolvem o aprendizado e a memória [40, 51, 52]. Um estudo em modelo animal demonstrou que os peptídeos A β funcionam como uma toxina cerebral que induz a fosforilação da tirosina kinase do receptor de insulina através de uma via dependente de TNF- α , resultando no substrato eIF2 α -P (*eukaryotic translation initiation factor 2*) e inibindo o substrato 1 do receptor de insulina, com consequente perda das sinapses e deterioração da memória [47].

Outro fator a ser considerado é que a própria idade está relacionada a um estado inflamatório crônico. Isso pode ser resultado de falta de um ajuste fino entre citocinas pró e anti-inflamatórias ou incapacidade de restaurar um novo ponto de equilíbrio após algum

insulto externo ou na periferia, como o que acontece nos estados de resistência insulínica. Ambas as situações podem levar a este estado crônico de inflamação de baixo grau [53].

Uma meta-análise de 40 estudos confirmou a associação entre as citocinas inflamatórias encontradas no sangue periférico de pacientes com DA. As mais encontradas foram: interleucina-6, TNF- α , interleucina-1 β , TGF- β , interleucina-12 e interleucina-8 [54]. No entanto, ainda é necessário estudar melhor o papel fisiopatológico destas várias citocinas inflamatórias, bem como seu uso como marcador ou preditor de deterioração cognitiva.

2.4 DISFUNÇÃO COGNITIVA E RETINOPATIA DIABÉTICA

O DM2 cursa com complicações microvasculares em longo prazo, relacionadas ao tempo de DM2, controle glicêmico e às morbidades. Uma meta-análise de 35 estudos com 22.896 pessoas com DM Tipo 1 e 2 nos Estados Unidos da América, Austrália, Europa e Ásia, avaliadas entre 1980 e 2008, encontrou prevalência global de Retinopatia Diabética (RD) de 34,6% e de perda crítica da acuidade visual de 10,2%. Para DM2 isoladamente, a prevalência de RD foi de 25,2% e de perda crítica da acuidade visual de 6,9% [55].

A disfunção microvascular é bem reconhecida como parte das complicações do DM2, incluindo a disfunção microvascular cerebral. A gênese das disfunções microvasculares está associada a hipertensão arterial sistêmica, hiperglicemia, obesidade e resistência insulínica [56]. Dentre as complicações microvasculares clássicas do DM2, a RD tem sido apontada em estudos de corte transversais e longitudinais como um fator de risco para presença de demência e/ou disfunção cognitiva no DM Tipo 1 e 2 [57-60].

Como a retina e o cérebro tem mecanismos fisiopatológicos e de envelhecimento semelhantes, esta pode ser uma fonte de informações de fácil acesso sobre processos neurodegenerativos cerebrais. A comunicação do cérebro com a retina ocorre através das células ganglionares da retina, conectando-se com o córtex através do nervo óptico. Outra

similaridade está na barreira que separa o sistema nervoso do circulatório, chamado de barreira hematoencefálica, que na retina se chama barreira hemato-retiniana. Esta barreira regula a oferta de oxigênio e glicose para os neurônios e impede a exposição a moléculas de modo a proteger o microambiente do sistema nervoso central e da retina, respectivamente. Portanto, é esta barreira que tenta proteger os neurônios de citocinas inflamatórias comumente circulantes em pacientes com DM2 e suas comorbidades [61, 62].

A Tomografia de Coerência Óptica é um exame não invasivo, de rápida avaliação e que pode produzir imagens em três dimensões da retina permitindo a mensuração acurada da espessura da retina e seus componentes. A *Retinal Nerve Fiber Layer* é a parte mais interna da retina e é formada pelas células ganglionares retinianas que fazem a conexão com o córtex da visão. Alterações nesta região estão associadas a neurodegeneração [59, 63, 64]. Ainda, em relação à neurodegeneração, a microscopia confocal da córnea é um exame não invasivo que permite quantificar a densidade de fibras nervosas na córnea e pode servir como um marcador potencial para neurodegeneração. Tem sido utilizada para estudar pacientes com doenças neurológicas e neuropatia diabética [65, 66]. Alguns estudos têm observado associação entre os achados de neurodegeneração na córnea e exame de microscopia com alterações cognitivas e alterações de imagem relacionadas a DCM e demência [67-69].

A microcirculação da retina também pode ser visualizada de forma não invasiva através da arteriografia da retina [70]. Uma revisão dos estudos que avaliaram a relação das alterações retinianas vasculares e demência ou deterioração cognitiva, encontrou associação entre elas, bem como com alterações nos exames de imagem cerebrais. Essa associação foi maior conforme eram mais graves as alterações retinianas e sugere fisiopatologia vascular, mas o tamanho do efeito é modesto, possivelmente pela concorrência de outros fatores de risco associados [71].

Tanto alterações na microcirculação quanto as neurodegenerativas da retina estão associadas a alterações cognitivas e demência, mas os mecanismos ainda não foram totalmente elucidados. A coorte de Rotterdam encontrou associação entre alterações neurodegenerativas da retina detectadas na TCO com atrofia cerebral, mas não com microhemorragias ou infartos lacunares na RNM [72]. Alterações dos vasos da retina também foram associadas ao DCM na população com DM Tipo 1 de longa duração [59, 73].

A redução na acuidade auditiva é considerada como um fator de risco para demência [10]. Fazendo uma analogia, a perda visual também pode ser fator de risco ou estar associada a DCM e/ou demência. Uma meta-análise de estudos prospectivos na população geral demonstrou que perda moderada e grave de acuidade visual está associada a disfunção cognitiva [74]. No entanto, a qualidade da evidência é baixa e outros estudos são discordantes neste tema [75-79]. Sendo assim, ainda é necessário confirmar esta possível associação, mas mesmo considerando que ela exista, são necessários mais estudos para identificar se o diagnóstico precoce e correção do déficit visual pode mitigar o risco de disfunção cognitiva e demência.

Os mecanismos destas associações não são ainda totalmente elucidados e mais estudos são necessários para entender melhor a fisiopatologia desta relação e identificar se marcadores vasculares e/ou de neurodegeneração da retina podem ser utilizados como marcadores e/ou preditores de disfunção cognitiva nesta população [46, 62].

2.5 FATORES DE RISCO

Na população com DM2 vários fatores de risco têm sido estudados como fatores mediadores, moduladores ou de confusão na gênese das disfunções cognitivas. Esses fatores são: tabagismo, etilismo, inatividade física, obesidade, HAS, aterosclerose, depressão na meia idade e na idade avançada, doença microvascular, aterosclerose, uso de medicamentos

benzodiazepínicos e baixo nível de contatos sociais. Além disso, fatores genéticos relacionados à apolipoproteína e sociodemográficos, como sexo e escolaridade podem contribuir [36, 80].

No DM1, o início da doença mais precoce e cetoacidose diabética ao diagnóstico estão associados a disfunção cognitiva no decorrer da vida. Variabilidade glicêmica e hipoglicemia também são fatores predisponentes para disfunção cognitiva em crianças e adolescentes [81-83].

Em revisões da literatura mundial, pesquisou-se o potencial de modificação de sete fatores de risco para demência na redução da sua prevalência na população geral. Os fatores de risco estudados foram: DM2, HAS, obesidade, tabagismo, depressão, baixa escolaridade e sedentarismo. Juntos estes fatores contribuíram para quase metade dos casos de DA globalmente. Estima-se que uma redução de 10 a 25% nestes fatores de risco pode potencialmente prevenir até 1,1 a 3,0 milhões de casos de DA pelo mundo [29]. Em 2017, o relatório da Comissão do Lancet para Prevenção, Intervenção e Cuidado para Demência já incluía mais dois fatores de risco: baixa acuidade auditiva e baixo convívio social. Em 2020, esta mesma comissão incluiu mais três fatores de risco: trauma cerebral, consumo excessivo de álcool e poluição ambiental. Eles consideram que juntos, estes 12 fatores de risco são responsáveis por pelo menos 40% das demências existentes no mundo no momento [10, 11].

Um estudo recente avaliou os mesmos sete fatores de risco citados acima na população geral brasileira, de Moçambique e de Portugal e sugeriu que 32,3% das demências no Brasil estão relacionadas a eles. Segundo este estudo, a redução destes fatores em 20% por década poderia reduzir potencialmente em 16,2% os casos de demência no Brasil [84].

Com o intuito de estratificar o risco, especificamente em pacientes com DM2, investigadores elaboraram uma calculadora de risco de demência em 10 anos numa coorte populacional de pacientes com DM2, a *Kaiser Permanent Northern California Diabetes*

Mellitus Registry. Dentre todos os fatores de risco analisados, os que tiveram maior contribuição para o risco de demência foram: idade, escolaridade, depressão, eventos metabólicos agudos, doença microvascular, doença cerebrovascular, doença cardiovascular e pé diabético [85].

Poucos estudos até hoje exploraram diferenças no risco de demência em relação ao sexo na população de pessoas com DM2. Um destes estudos observou uma chance 19% maior de desenvolvimento de demência vascular em mulheres comparada aos homens. Não houve diferença na comparação do risco de demências não vasculares [86].

Nestas revisões, um dos fatores de risco mais prevalentes foi a baixa escolaridade. Em uma das revisões com 146 estudos, 14,8% dos indivíduos não tinham nenhuma escolaridade e 25,2% tinham apenas o ensino básico. Baseado nestes dados, 19% dos casos de DA no mundo podem ter baixa escolaridade como um dos fatores de risco [10-13].

Reserva cognitiva é a capacidade do cérebro de resistir aos efeitos patológicos recrutando vias ou processos neurológicos alternativos. Essa reserva se dá através da vida e está relacionada aos anos de escolaridade, quociente de inteligência, tempo em atividades mentais de lazer e tempo em ocupações que exijam trabalho mental. A baixa escolaridade está associada a menor reserva cognitiva e maior risco de demência e disfunção cognitiva [87-89]. Estudos apontam que o risco de desenvolvimento de demência na população geral em indivíduos com baixa escolaridade foi 1,6 vezes maior do que naqueles com escolaridade completa [10, 11, 29, 84].

O controle metabólico do DM2, baseado nos níveis de hemoglobina glicada, bem como na variabilidade glicêmica, tem mostrado relação com o risco de disfunção cognitiva e demência na população com DM2, mas esta associação é fraca e contabiliza menos de 10% da variação da cognição [90-94]. Em pacientes com DM1, onde normalmente não há interferência da resistência insulínica e de comorbidades na fase inicial, níveis mais altos de

hemoglobina glicada foram relacionados a pior desempenho cognitivo no estudo EDIC (*Epidemiology of Diabetes Mellitus Interventions and Complications*) que acompanhou por 32 anos paciente com DM1 recém diagnosticados [95]. No outro extremo, episódios de hipoglicemia grave foram apontados como fatores de risco para disfunção cognitiva, demência e DA em pacientes com DM2 e disfunção cognitiva em DM1, mas o efeito das hipoglicemias leves e moderadas recorrentes ainda é controverso [96-99].

A aterosclerose diagnosticada por eventos clínicos ou marcadores, bem como seus fatores de risco clássicos, está diretamente relacionada ao DCM e demência em DM2. Não é possível afirmar se a aterosclerose em si é responsável por esta relação causal ou é resultado dos fatores de risco a ela associados. Da mesma forma, ainda não é possível afirmar que haja um fator mais importante que outro [85]. Um estudo demonstrou que o número de fatores de risco para Doença Cardiovascular (DCV) presentes aos 50 anos pode ser preditor de risco de demência no futuro, falando a favor de que um conjunto de fatores pode ser mais importante do que um ou outro individualmente [100].

A depressão é um marcador de risco para demência, mas também um sintoma clínico que precede em curto prazo o aparecimento da mesma. Vários estudos demonstraram que a depressão na fase tardia da vida é um preditor de DV e DA [101-103]. Estudos longitudinais demonstraram que a depressão em fases mais precoces da vida também tiveram correlação com demência posterior, que não se manteve, entretanto, com o seguimento em longo prazo [104]. Em pacientes com DM2, a depressão também está associada ao aumento do risco de demência [105]. Além disso, existe aqui uma associação bilateral, onde o DM2 está associado a um aumento de 20% no risco de depressão e a depressão associada a um aumento de 60% no risco de DM2 [106, 107].

A disfunção microvascular é bem reconhecida como parte das complicações do DM2, incluindo a disfunção microvascular cerebral. A gênese das disfunções

microvasculares está associada a HAS, hiperglicemia, obesidade e resistência insulínica [56].

2.6 INTERVENÇÕES PREVENTIVAS E TRATAMENTOS

Várias intervenções têm sido estudadas para prevenir o desenvolvimento de DCM e demência e/ou sua evolução, tais como modificações no estilo de vida e outros fatores de risco como atividade física, dieta, tabagismo e alcoolismo, atividades sociais, cognitivas, perda auditiva, manejo do peso corporal, HAS, DM2 e depressão.

Em 2019, a OMS publicou uma diretriz com revisão e evidências destas intervenções na prática clínica [12] (Quadro 1).

Recentemente, três grandes Estudos Randomizados Controlados (ERC) foram conduzidos para avaliar o efeito da intervenção em múltiplos fatores de risco em adultos em risco para desenvolver demência: FINGER (*Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*), MAPT (*Multidomain Alzheimer Preventive Trial*) e PreDIVA (*Dutch Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care*). No estudo FINGER, os participantes de 60 a 77 anos com escore de risco de demência > 6 [escore de risco do estudo CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging And Dementia*)] [108], foram randomizados para terapia padrão ou intervenção múltipla ofertada por profissionais treinados, em sessões individuais e em grupo, para aconselhamento dietético, de atividade física, treinamento cognitivo, encontros sociais e monitoramento do manejo dos fatores de risco vasculares e metabólicos. Em dois anos houve melhora dos escores cognitivos nas baterias de testes neuropsicológicos globais e em domínios específicos, independente de idade, escolaridade, sexo e risco vascular [109]. O estudo MAPT acompanhou pacientes por 3 anos, com 70 anos ou mais, que tinham queixa de memória, limitação nas atividades diárias ou velocidade lenta da marcha. Os pacientes foram randomizados em 4 braços: 1)

acompanhamento padrão; 2) aconselhamento múltiplo para dieta, atividade física e treinamento cognitivo; 3) aconselhamento múltiplo para dieta, atividade física e treinamento cognitivo acompanhado de suplementação com ômega-3; 4) apenas suplementação com ômega-3. Não houve melhora do desfecho primário, a não ser em uma subanálise de pacientes de maior risco para demência, quando submetido ao aconselhamento múltiplo [110]. O terceiro estudo, PreDIVA, recrutou aleatoriamente pacientes de 70 a 78 anos e acompanhou por 6 anos. Em um braço do estudo os pacientes receberam o tratamento padrão e no outro acompanhamento individualizado de um profissional da enfermagem, que fazia aconselhamento de estilo de vida e cuidado intensivo cardiovascular e de seus fatores de risco, incluindo organização e modificação das medicações para HAS, dislipidemia, DM2 e antitrombóticas. Também não houve redução do risco de demência no grupo que sofreu a intervenção, exceto no subgrupo de pacientes que passaram a aderir ao tratamento da HAS após o início do estudo. A diferença do FINGER para os outros ERC foi a seleção de pacientes com maior risco de demência e a intensidade da intervenção, o que pode ter interferido nos resultados [111].

QUADRO 1 – INTERVENÇÕES NA PRÁTICA CLÍNICA PARA PREVENÇÃO DE DISFUNÇÃO COGNITIVA MÍNIMA

INTERVENÇÃO	RESULTADO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA	GRAU DE RECOMENDAÇÃO
Atividade Física	Em adultos normais pode reduzir o risco de DCM Em adultos com DCM pode reduzir o risco de DCM	Moderado	Forte
Cessação do tabagismo	Em adultos pode reduzir o risco de DCM e demência, além de outros benefícios � saúde	Baixo	Condicional
Interven�es Nutricionais	Dieta mediterr�nea em adultos normais ou com DCM pode reduzir o risco de DCM e/ou demência e o risco de outras doenças	Baixo	Forte
	Não há evidências que o uso de vitaminas B e E, �cidos graxos poli-insaturados e poli suplementações possam reduzir o risco de DCM	Moderado	Condicional
Redução ou Cessação do Consumo de �lcool	A redução ou cess��o do consumo de álcool abusivo em adultos normais ou com DCM � saúde.	Moderado	Forte
Treino Cognitivo	Treinamento cognitivo em adultos normais ou com DCM pode reduzir o risco de DCM e/ou demência	Moderado	Condicional
Atividades Sociais	Não houve evidência suficiente para suporte de atividades sociais para reduzir o risco de DCM e/ou demência	Muito baixa a baixa	Condicional
Manejo do Peso	Manejo do sobrepeso e/ou obesidade na meia idade pode reduzir o risco de DCM e/ou demência	---	---
Manejo da Hipertensão	Manejo da HAS em adultos pode reduzir o risco de DCM e/ou demência	Baixa a Moderada	Condicional
Manejo do <i>Diabetes Mellitus</i>	Manejo do DM2 em adultos pode reduzir o risco de DCM e/ou demência	Muito baixa	Condicional
Manejo da Dislipidemia	Manejo da Dislipidemia na meia idade em adultos pode reduzir o risco de DCM e/ou demência	Muito baixa	Condicional
Manejo da Perda Auditiva	Não há evidências suficientes para recomendar o uso de aparelhos auditivos para reduzir o risco de DCM e/ou demência	Baixa	Condicional
		---	---

Fonte: Adaptado da Organização Mundial da Saúde, 2019 [12]

Uma revisão da Cochrane avaliou os efeitos do tratamento do DM2 no desenvolvimento do DCM e demência. O tratamento rigoroso da glicemia não se mostrou vantajoso em relação ao tratamento tradicional do ponto de vista do DCM e incidência de demência, bem como causou mais episódios de hipoglicemia. Os poucos estudos que compararam diferentes drogas não mostraram evidência suficiente de diferenças no que tange à cognição [112]. Em uma revisão sistemática e meta-análise que analisou o impacto do tratamento farmacológico para o DM2 no risco de demência, o uso de insulina mostrou risco 21% maior de desenvolvimento de demência e o uso de glitazonas 29% menor. Nesta análise não foram avaliadas as classes terapêuticas de inibidores da dipeptil dipeptidase-IV, agonistas dos receptores do peptídeo similar ao glucagon-1 e nem dos Inibidores do Transportador de Glicose e Sódio-2. O mesmo estudo também encontrou maior risco nos pacientes que tiveram hipoglicemia como efeito colateral dos tratamentos [113].

Posteriormente foram publicados dois coortes que indicaram que o uso da metformina pode reduzir o risco de DCM e/ou demência [114, 115], com mecanismo ainda não completamente esclarecido, mas possivelmente associado com a via da proteína quinase ativada por adenosina monofostato, inibição da via mTOR, redução da resistência insulínica, redução de estresse oxidativo e inflamação à nível cerebral [115].

O estudo CARMELINA, um estudo clínico randomizado que avaliou como desfecho secundário a cognição em pacientes em uso de Linagliptina, um antidiabético oral da classe dos inibidores da dipeptil dipeptidase-IV *versus* placebo, não identificou interferência da medicação na cognição em 2,5 anos de acompanhamento [116].

Os efeitos neuronais da proteína similar ao Glucagon-1 têm sido estudados há anos. Tanto os seus análogos (exendina-4), como os seus agonistas de longa duração (Liraglutida, Dulaglutida e Semaglutida) são usados para o tratamento do DM2 por seu efeito a nível pancreático, estimulando a secreção de insulina e suprimindo a secreção de glucagon. Estas

drogas atravessam a barreira hematoencefálica e agem no hipotálamo, reduzindo a ingesta calórica e aumentando o gasto energético, promovendo assim perda de peso. Além destes efeitos cerebrais, em estudos *in vivo*, *in vitro* e em animais apontaram sua capacidade de reduzir a formação de placas senis e inflamação no cérebro, aumentar o estímulo nas células do hipocampo, bem como aumentar a neurogênese [117]. Dois pequenos ERC, um com 40 pacientes obesos com pré-DM ou DM2 recém-diagnosticado tratados com Liraglutida ou placebo [118], e o outro com 50 pacientes com DM2 que usaram Liraglutida ou placebo por 12 semanas, demonstraram melhora cognitiva e da ativação de certas áreas no cérebro, independente do efeito metabólico da medicação [119]. Baseados nestes achados estão sendo conduzidos dois ERC com Liraglutida e Semaglutida em pacientes com DA [*Evaluating Liraglutide in Alzheimer's Disease* (ELAD)] e [*Effect and Safety of Oral Semaglutide in Subjects with Early Alzheimer's Disease* (EVOKE)] [120]. Recentemente, uma análise exploratória de um desfecho primário cognitivo de um grande ERC com seguimento de 5,4 anos [*Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes Mellitus* (REWIND)], para análise de segurança cardiovascular da Dulaglutida, demonstrou redução de 14% no desfecho cognitivo no grupo tratado comparado ao placebo [121].

O uso de insulina intranasal tem sido aventada como possibilidade terapêutica para o tratamento de DCM e DA. No entanto, até o momento não há evidências do benefício desta intervenção. Recentemente um estudo clínico randomizado, utilizando insulina nasal aplicada com dois dispositivos diferentes, não demonstrou mudança nos parâmetros cognitivos comparados com placebo após 12 meses [122].

Em relação ao tratamento da HAS, um estudo avaliando a intensidade do controle pressórico e o risco de demência, mostrou que redução da Pressão Arterial Sistólica (PAS) para menos de 120 mmHg comparado com 140 mmHg não foi eficaz em reduzir o risco de DCM em pacientes idosos não diabéticos [123]. Uma análise *post-hoc* do estudo PreDIVA

analisou o risco de demência com as diferentes classes de anti-hipertensivos e concluiu que o uso de diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio dihidropiridínicos e bloqueadores dos receptores de angiotensina II, reduzem o risco de demência em comparação com o uso de beta-bloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores de canais de cálcio não dihidropiridínicos. Os resultados foram consistentes para os subgrupos de pacientes com DM2 e histórico de acidente vascular cerebral, mas específicos para pacientes sem DCV [124]. No entanto, uma meta-análise de estudos avaliando diferentes anti-hipertensivos e seu efeito na cognição, não conseguiram mostrar diferença entre as diferentes classes [125]. Portanto, mais estudos são necessários para concluir se há ou não benefício entre as diferentes intervenções, visto que, no sistema público de saúde há uma restrição importante no acesso especialmente no que diz respeito aos medicamentos para tratamento do diabetes e suporte para assegurar aderência as terapias.

3 OBJETIVOS

Considerando a hipótese de que pode ocorrer um declínio cognitivo nesta população com DM2 no decorrer de 12 a 24 meses e que pode haver fatores de risco modificáveis e não modificáveis entre os indivíduos com maior risco deste declínio, os seguintes objetivos foram elaborados.

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o desempenho cognitivo e seus padrões de mudança ao longo de 12 a 24 meses, numa população de adultos com DM2.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar preditores demográficos, clínicos e laboratoriais de declínio do desempenho cognitivo nesta população.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ASPECTOS ÉTICOS DA EXPERIMENTAÇÃO EM HUMANOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná sob o CAAE número 693897172.0000.0020 e parecer número 2.224.283/2017 (Anexo 3). Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido após esclarecidas as dúvidas, antes de iniciar qualquer procedimento relacionado a esta pesquisa.

4.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO, LOCAL E DATA DE REALIZAÇÃO

Trata-se de um estudo observacional, analítico e prospectivo.

Os pacientes foram recrutados aleatoriamente pelo investigador responsável de acordo com o comparecimento dos pacientes às consultas de rotina no ambulatório acadêmico do Hospital Nossa Senhora da Luz, em Curitiba, Paraná.

Esse recrutamento foi realizado por conveniência nos dias de atendimento do ambulatório de endocrinologia, por ordem de chegada dos pacientes às consultas de rotina já previamente agendadas nos dias e horários de funcionamento.

O estudo foi conduzido de setembro de 2017 a setembro de 2020 (Admissão dos pacientes) e setembro de 2018 a dezembro de 2020 (Seguimento dos pacientes).

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com DM2, com mais de 18 anos, de ambos os sexos e que concordaram em participar do estudo, assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. Foram considerados pacientes com DM2 aqueles que não necessitaram de insulina nos primeiros 3 anos de doença e não tiveram história de cetonúria ou cetonemia ao diagnóstico [126].

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes com:

- a) histórico de uso de medicamentos que alteram a cognição: benzodiazepínicos, hipnóticos, antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, anticolinérgicos e anti-histamínicos;
- b) não aptos a realizar os testes cognitivos por analfabetismo, deficiência visual ou auditiva (definidos por caráter subjetivo pelo paciente);
- c) com histórico de acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, Doença de Parkinson, esquizofrenia ou outra situação qualquer que afeta a cognição e/ou a coordenação motora;
- d) diagnóstico de demência de qualquer etiologia.
- e) escore no Mini Exame do Estado Mental compatível com demência na avaliação inicial

4.5 COLETA DE DADOS

Na admissão ao estudo os pacientes responderam à um questionário com dados demográficos, de hábitos de vida e histórico médico (Anexo 4). Os dados coletados que não constavam no questionário foram coletados a partir dos prontuários médicos e arquivos de exames complementares do sistema hospitalar. Os seguintes dados foram coletados:

- a) Dados Demográficos: idade (em anos), sexo (feminino/masculino), escolaridade (em número de anos de escola), estado civil (casado/união estável/solteiro/separado/divorciado/viúvo), raça (branca/negra/parda/indígena/amarela), renda *per capita* (R\$/mês/pessoa);
- b) Dados Clínicos: tempo de diagnóstico do DM2 (em anos), tabagismo (atual ou prévio/nunca), etilismo (atual ou prévio/nunca), atividade física (horas/semana), inatividade

física (tempo assistindo TV + tempo em transporte em horas/semana). Foi considerado ativo fisicamente aquele que realizava no mínimo 150 minutos/semana de atividade aeróbica moderada ou 75 minutos/semana de atividade aeróbica intensa, acompanhado ou não de exercícios de resistência.[126]

c) História Pgressa ou Atual: de doenças neurológicas e/ou psiquiátricas, medicamentos em uso contínuo, HAS, dislipidemia, DCV, doença cerebrovascular ou doença vascular periférica, comprovadas por exames complementares e/ou prontuário médico e/ou exame clínico, hipotireoidismo ou hipertireoidismo e hipoglicemia grave no último um ano. O diagnóstico de HAS foi definido como PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg ou ainda se em uso de anti-hipertensivos [127]. Hipoglicemia grave foi definida como aquela em que o paciente precisou de ajuda de terceiros para tratamento e/ou teve diminuição do nível de consciência, tendo melhora dos sintomas após o tratamento [126, 128].

d) Dados de Exame Físico: Foram registrado o Índice de Massa Corporal (IMC) (kg/m^2), Circunferência Abdominal (cm) e de Pescoço (cm), PAS e pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg), exame oftalmológico e exame neurológico periférico. O exame clínico da retina foi realizado por mapeamento de retina sob midríase medicamentosa por oftalmoscopia binocular indireta e biomicroscopia em lâmpada de fenda e, quando indicado, por angiofluoresceinografia e tomografia de coerência óptica com classificação em ausência de RD, RD não proliferativa, RD proliferativa e edema macular [126, 129, 130]. Para o diagnóstico da RD foi considerado a presença de achados clínicos e/ou angiográficos de retinopatia não-proliferativa ou proliferativa e para diagnóstico de edema macular a presença de achados clínicos e/ou angiográficos/tomográficos compatíveis [53, 126].

e) Dados Laboratoriais e de Exames Complementares: relação albumina/creatinina (RAC) (mg/g creatinina), creatinina (mg/dl), hemoglobina glicada A1c (HBA1c) (%), glicemia de

jejum (mg/dl), colesterol total (mg/dl), LDL colesterol (mg/dl) (colesterol rico em lipoproteínas de baixa densidade), HDL Colesterol (mg/dl) (colesterol rico em lipoproteínas de alta densidade, triglicerídeos (mg/dl), hormônio tireoestimulante (TSH) (mU/L), tiroxina livre (T4livre) (ng/dl), vitamina B12 (pg/ml), angiofluoresceinografia da retina e Tomografia de Coerência Óptica, se indicado.

O valor da creatinina foi utilizado para cálculo da Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe) ajustada para idade e sexo através da fórmula CKD-EPI [146-148]. Foi considerado diagnóstico de Doença Renal do DM2 a presença de TFGe < 60 ml/min/1,73m² e/ou RAC > 30 mg/g creatinina persistentes por mais de 3 meses, de acordo com as recomendações da KDIGO e das Diretrizes da Sociedade Brasileira de *Diabetes Mellitus* [126, 131].

O diagnóstico de dislipidemia foi baseado nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (LDL ≥ 100 mg/dl se risco cardiovascular intermediário, ≥ 70 mg/dl se risco cardiovascular alto e ≥ 50 mg/dl se risco cardiovascular muito alto; e/ou HDL ≤ 45 mg/dl e/ou Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl) e/ou no fato de estar em tratamento com hipolipemiantes [132-134].

Foi considerado hipotireoidismo pacientes com TSH > 10 uUI/l e T4 livre abaixo do valor de referência e hipertireoidismo pacientes com TSH $< 0,4$ uUI/l e T4 livre acima do valor de referência e/ou que estivessem em tratamento para estas doenças [135-137].

f) Dados dos seguintes testes cognitivos:

Teste de Trilhas A (TTA) e Teste de Trilhas B (TTB): estes testes medem a atenção, especialmente através da avaliação da atenção sustentada (parte A) e da flexibilidade mental, quando analisada a capacidade de mudança do foco de atenção de uma tarefa para outra sem interrupção da atividade (parte B). Mede também a função executiva, organização espacial e visual e a velocidade de processamento. É realizado através da medida do tempo (em

segundos) para ligação de círculos contendo números em ordem crescente (Teste de Trilhas A) (Anexo 35 e da ligação de círculos contendo letras e números em ordem crescente e de maneira alternada (Teste de Trilhas B) (Anexo 6) [138-141].

Teste de Fluência verbal semântica: fornece informações sobre a capacidade de armazenamento da memória semântica, da habilidade de recuperação de informações da memória e do processamento das funções executivas, através da capacidade de organizar o pensamento e estratégias para a busca de palavras. É realizado através da contagem do número de palavras com nomes de animais evocados pelo participante no tempo de um minuto (Anexo 7) [127, 141-143].

Teste de Lista de Palavras: o teste de palavras do CERAD (*The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) é dividido em três partes: Teste de Lista de Palavras, Testes da Recordação de Palavras e Testes de Reconhecimento de Palavras, com o objetivo de avaliar a memória. A primeira parte, que mede a memória imediata, consiste em apresentar uma lista de dez palavras não relacionadas, de forma verbal, em uma velocidade de dois segundos por palavra, e solicitar ao participante que recorde e cite as palavras recordadas em no máximo 90 segundos. O procedimento é repetido com as palavras em ordem diferente mais duas vezes. O escore é obtido pela soma das palavras recordadas nas três tentativas, gerando um escore máximo de 30 pontos. A segunda parte, com o objetivo de medir a memória tardia, é realizada 2 minutos após a primeira parte e consiste em recordar e falar o maior número de palavras da lista apresentada na primeira parte. O escore é obtido pelo número de palavras recordadas num período de até 90 segundos, gerando um escore máximo de 10 pontos. A terceira parte, para medir a memória de reconhecimento, consiste em identificar as mesmas dez palavras em uma lista misturada a mais dez palavras novas. Se assinalado uma resposta errada, é anulada uma correta. O escore máximo obtido é 10 pontos (Anexo 8) [138,142,143]

Mini Exame do Estado Mental (MEEM): este teste visa a avaliação global da cognição, englobando aspectos de orientação, memória, atenção, cálculo, linguagem e compreensão. O escore máximo obtido é de 30 pontos. Escores com valores abaixo do corte são compatíveis com diagnóstico de demência. O valor de corte utilizado neste estudo é baseado na escolaridade e validado para população brasileira (Anexo 9) [138,144-150].

g) Dados do *Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)* (Anexo 10).

O PHQ-9 foi aplicado para detecção de sintomas de depressão PHQ-9. O questionário PHQ-9 avalia a presença de sintomas depressivos nas últimas duas semanas, com base nos critérios diagnósticos do DSM-V, através de uma escala do tipo Likert. Pode ser utilizado em estudos populacionais para rastreio de depressão, porém, é importante ressaltar que o PHQ-9 aponta os indivíduos que estão em maior risco para episódio depressivo maior, de modo que o diagnóstico definitivo só pode ser confirmado através da realização de um atendimento com um profissional da saúde mental. O questionário PHQ-9 utilizado teve sua versão validada para a língua portuguesa e valores acima de 9 foram considerados para o diagnóstico de depressão maior [151-152].

O questionário com dados demográficos, de hábitos de vida e histórico médico, os testes cognitivos e o questionário PHQ-9 foram aplicados antes da consulta de rotina, em consultório médico do próprio ambulatório, individualmente, por um dos membros da equipe de investigadores e após a realização de teste de glicemia capilar para descartar a possibilidade de hipoglicemia subclínica durante a realização do teste cognitivo. O teste foi realizado em ambiente com pouco ruído e o tempo médio necessário para aplicação de todos os testes e questionários foi de 45 minutos. A equipe que aplicou os questionários e testes foi treinada previamente por um psicólogo, depois acompanhou a realização de testes por outro investigador já treinado. Após esta etapa iniciou aplicação dos testes supervisionada

pelo investigador principal. Os testes cognitivos utilizados visaram avaliar vários domínios cognitivos diferentes [138].

Na avaliação de seguimento os pacientes responderam novamente ao questionário de hábitos de vida e histórico médico e na sequência realizaram os mesmos testes para avaliação da função cognitiva, assim como o questionário para detecção de sintomas de depressão PHQ-9. O tempo mínimo e máximo para realização desta reavaliação foi entre 12 e 24 meses, respectivamente [153].

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas como percentuais e as variáveis contínuas como médias e desvios padrão (DP), medianas e amplitudes interquartis. A condição de normalidade das variáveis quantitativas contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov.

Com o objetivo de analisar o conjunto dos diferentes testes cognitivos de modo uniforme, os resultados de todos os testes foram transformados em escore Z, somados e divididos pelo número total de testes. A partir deste resultado foi criada uma variável contínua denominada Escore Z Cognitivo Global [ECG(z)]. O cálculo deste escore foi realizado na admissão e na avaliação de seguimento, utilizando a média e o desvio padrão da avaliação inicial para cada teste. Deste modo, um ECG(z) menor que zero na admissão significa um desempenho cognitivo abaixo da média desta população e no seguimento significa um declínio no escore cognitivo global em relação à média desta população na admissão.

Para assegurar se a população que participou da fase de seguimento era representativa da população completa que realizou os testes na fase de admissão, foi realizada a comparação das características clínicas, laboratoriais, resultados dos testes

cognitivos e do ECG(z) através dos testes t de Student para amostras independentes ou Teste de Mann-Whitney de acordo com a distribuição da amostra para variáveis contínuas e o teste Qui-quadrado de Pearson para variáveis categóricas. A mesma comparação foi realizada entre a população que não participou da fase de seguimento com a que participou e em ambas as situações não houve diferença significativa entre os grupos (Apêndice1).

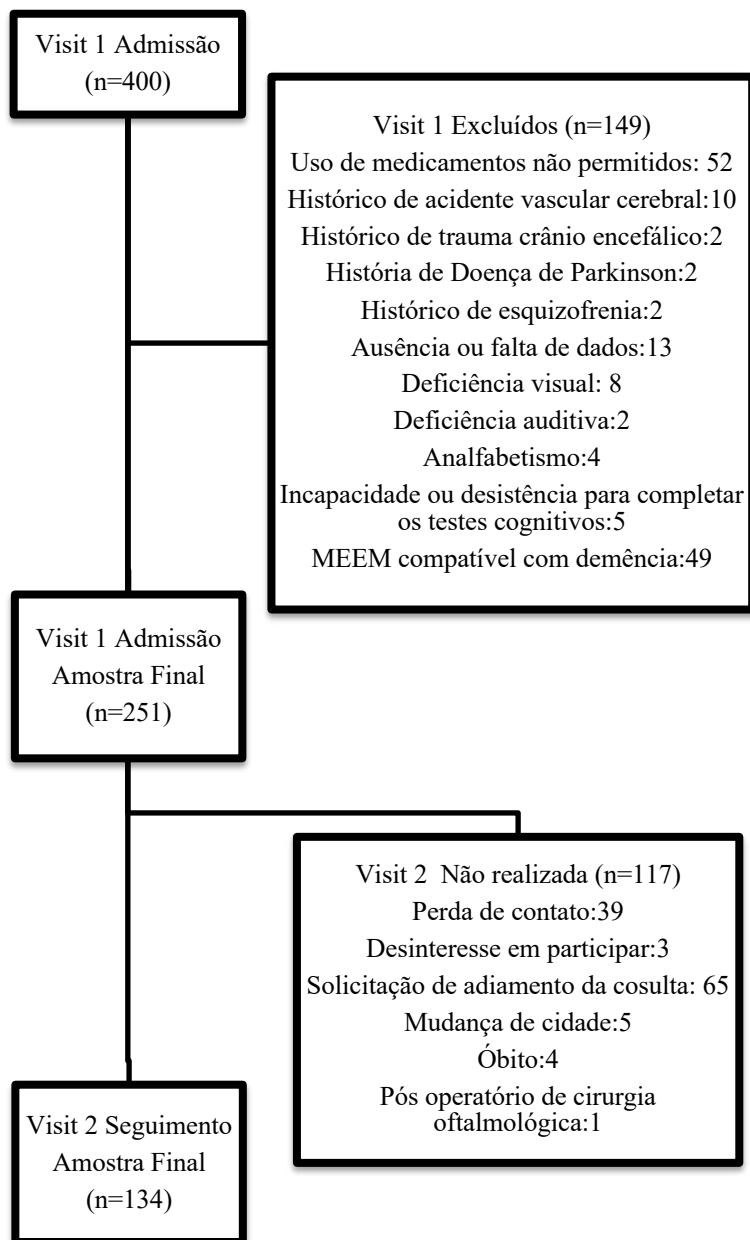
Para avaliar a evolução do desempenho cognitivo no decorrer do tempo, o grupo que participou da fase de seguimento teve os testes cognitivos e o ECG(z) comparados com o seu desempenho na admissão através do teste t de Student para amostras pareadas.

A estimativa de associação do ECG(z) nos dois momentos com os fatores de risco para disfunção cognitiva foi realizada por meio de análise de regressão linear multivariada. As variáveis, escolhidas para análise prévia por regressão linear univariada foram: idade (anos), escolaridade (anos), sexo (feminino/masculino), tempo de atividade física/semana, atividade física (sim/não), tabagismo (atual ou prévio/nunca), etilismo (atual ou prévio/nunca), hipoglicemia grave (sim/não), tempo de DM2 (anos), PHQ-9 > 9 (sim/não), escore no PHQ-9, IMC (kg/m²), CA (cm), HAS (sim/não), PAS e PAD (mmHg), diagnóstico de depressão/ansiedade (sim/não), DCV (sim/não), hipotireoidismo (sim/não), uso de insulinas (sim/não), RD (sim/não), edema macular (sim/não), neuropatia diabética (sim/não), doença renal do DM2 (sim/não), relação albumina/creatinina na urina (mg/g creatinina), TFG_e (ml/min/1,73 m²), HbA1c(%), TSH(uUI/l), LDL colesterol (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl) e vitamina B12 (pg/ml). As variáveis com valor de $p < 0,25$ na análise univariada foram utilizadas para construção dos modelos de regressão linear multivariada. Para todos os demais testes o nível de significância utilizado foi de 5% (SPSS versão 22. IBM Corporation, Armonk, NY®).

5 RESULTADOS

Dentre os 400 pacientes que foram avaliados, 149 foram excluídos por motivos diversos (Figura 1).

FIGURA 1 - DIAGRAMA DO FLUXO DA AMOSTRA



A amostra final na admissão foi composta por 251 pacientes, 56,6 % do sexo feminino, com média de idade de $61,1 \pm 9,8$ anos, $12,6 \pm 8,9$ anos de DM e $7,6 \pm 4,2$ anos de escolaridade. Duzentos e seis pacientes (82,4%) eram hipertensos e 89% tinham

dislipidemia. Pelo menos 54% apresentavam uma das complicações microvasculares do diabetes. Retinopatia diabética esteve presente em 46,5% e 35,2% apresentavam DCV. Na triagem de sintomas de depressão pelo PHQ-9, 37,1 % apresentavam escore compatível com risco de depressão maior e 21,3% havia apresentado pelo menos um episódio de hipoglicemia grave no ano anterior. A medida da PAD estava dentro dos parâmetros preconizados em 36% dos pacientes e da PAS em 65%. A amostra final no seguimento foi composta de 134 pacientes, 52,2 % do sexo feminino, com média de idade de $61,5 \pm 9,9$ anos, $12,6 \pm 8,9$ anos de DM e $7,5 \pm 4,3$ anos de escolaridade. Cento e seis pacientes (79,1%) eram hipertensos e 92,5% tinham dislipidemia. Pelo menos 47,7% apresentavam uma das complicações microvasculares do diabetes, sendo que retinopatia esteve presente em 44,4% e 28,4% apresentavam DCV (Tabela 1). O tempo médio de realização da reavaliação no seguimento foi de $18,4 \pm 5,0$ meses.

Na admissão e no seguimento, a mediana dos dados de exames laboratoriais estava dentro dos valores de normalidade, com exceção do lipidograma, glicemia de jejum e HbA1c, sendo que apenas 30% apresentavam HbA1c $< 7\%$. Os níveis de LDL estavam dentro do indicado em cerca de 21% dos pacientes e de HDL em 40%, de acordo com a estratificação individual do risco individual [126] (Tabela 1).

Não se observou diferença significativa nos aspectos demográficos, clínicos, laboratoriais e cognitivos na admissão entre a amostra de pacientes que não participou da fase de seguimento ($n = 117$) e a amostra que participou da fase de seguimento ($n = 134$), com exceção de doença renal do diabetes que foi mais prevalente no grupo que não compareceu ao seguimento, bem como níveis de vitamina B 12 que foram discretamente menores no grupo de que não compareceu ao seguimento (Tabela 1). Também não houve diferença entre completo ($n = 251$) comparado com o que participou da fase de seguimento ($n = 134$) (Apêndice 1).

Dos 251 pacientes na admissão, quarenta e nove (19,5%) apresentavam escore no MEEM compatível com demência e 46,6 % tinham $ECG(z) < 0$. O resumo dos resultados dos testes cognitivos e do $ECG(z)$ na admissão e seguimento estão descritos na Tabela 1.

Embora não tenha havido diferença significativa entre os escores dos testes cognitivos e do $ECG(z)$ nos dois momentos de avaliação (Tabela 2), onze (14,1%) pacientes com $ECG(z) \geq 0$ na admissão apresentaram $ECG(z) < 0$ no período de seguimento de 18 meses, com redução média do escore z de $-0,439 \pm 0.255$.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS (continua)

CARACTERÍSTICAS	AMOSTRA sem SEGUIMENTO (n = 117) média ± DP / % / mediana (IIQ)	AMOSTRA com SEGUIMENTO (n = 134) média ± DP / % / mediana (IIQ)
Idade (anos)	60,8 ± 9,7	61,5 ± 9,9
Escolaridade (anos)	7,7 ± 4,2	7,5 ± 4,3
Tempo de DM (anos)	12,8 ± 9,6	12,5 ± 8,3
Sexo feminino (%)	61,5	52,2
Raça Branca (%)	78,9	79,1
Estado Civil Casado/União Estável (%)	68,4	61,9
Ativo Fisicamente (%)	24,8	30,6
Tabagista/Ex-tabagista (%)	51,8	42,5
Etilista/Ex-etilista (%)	23,6	33,6
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	81,5 ± 10,1	79,6 ± 11,3
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	133,3 ± 17,5	129,4 ± 17,8
IMC (Kg/m ²)	31,1 ± 5,8	30,6 ± 4,9
Circunferência abdominal (cm)	104,2 ± 14,1	103,7 ± 12,2
Circunferência do pescoço (cm)	39,2 ± 4,7	39,4 ± 4,2
HAS (%)	86,2	79,1
Dislipidemia (%)	85,8	92,5
Hipotireoidismo (%)	22,6	28,4
Hipertireoidismo (%)	0,9	3,7
Doença Cardiovascular (%)	37,1	28,4
Retinopatia Diabética (%)	51,4	44,4
Edema macular (%)	18,3	11,1
Neuropatia Diabética (%)	11,4	19,4
Doença renal do DM2 (%)	62,8	47,7
Hipoglicemia grave (%)	19,8	21,6

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS (conclusão)

CARACTERÍSTICAS	AMOSTRA COMPLETA (n = 251) média ± DP / % / mediana (IIQ)	AMOSTRA DO SEGUIMENTO (n = 134) média ± DP / % / mediana (IIQ)
Depressão/ Ansiedade (%)	27,6	17,9
Escore no PHQ-9 > 9 (%)	33,3	39,6
Uso de Insulina (%)	55,2	61,9
Uso de Estatinas (%)	73,0	79,7
Uréia (mg/dl)	41,5(30,0)	39,0(17,0)
Creatinina (mg/dl)	0,9(0,5)	0,9(0,4)
TFGe (ml/min/1.73m ²)	84,7(45,5)	83,3(31,8)
Glicose em jejum (mg/dl)	134,0(70,0)	147,0(71,2)
HbA1c (%)	8,2(2,9)	7,8(2,3)
RAC (mg/g creatinina)	40,4(322,2)	17,7(49,6)
TSH (mU/L)	2,3(1,8)	2,1(1,7)
T4 livre(ng/dl)	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,3
Triglicerídeos (mg/dl)	142,0(106,0)	153,0(119,0)
HDL colesterol (mg/dl)	44,0(16,0)	42,0(13,0)
Colesterol total (mg/dl)	162,0(56,0)	160,0(57,0)
LDL colesterol (mg/dl)	92,0(40,5)	84,0(39,5)
Vitamin B 12 (pg/ml)	297,0(118,0)	340,0(286,0)
MEEM (escore)	27,2 ± 2,0	27,2 ± 2,0
Teste de Fluência verbal (escore)	16,4 ± 4,7	16,7 ± 5,0
TTA (segundos)	57,7 ± 29,9	55,3 ± 26,4
TTB (segundos)	164,7 ± 108,3	162,6 ± 109,6
Teste de memória imediata (escore)	16,1 ± 4,9	16,5 ± 4,1
Teste de memória tardia (escore)	5,0 ± 2,0	5,1 ± 1,9
Teste de memória de reconhecimento (escore)	7,9 ± 2,3	8,4 ± 1,7
ECG(z) (escore)	-0,062 ± 0,689	0,092 ± 0,631
ECG(z) < 0 (%)	47,0	41,8

Nota: DP = Desvio-padrão IIQ = Intervalo interquartilico

DM = *Diabetes Mellitus*, IMC = Índice de massa corporal, HAS = Hipertensão arterial sistêmica, PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire-9*, TFGe = Taxa de Filtração Glomerular estimada, HbA1c = Hemoglobina glicada A1c, RAC = Relação Albumina /Creatinina na urina, TSH = hormônio tireoestimulante, T4 = tiroxina, HDL = colesterol rico em lipoproteína de alta densidade, LDL = colesterol rico em lipoproteína de baixa densidade, MEEM = Mini Exame do Estado Mental, TTA = Teste de Trilhas A, TTB = Teste de Trilhas B, ECG(z) = Escore Cognitivo Global (escore z)

TABELA 2 - COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DOS TESTES DOS COGNITIVOS E DO ESCORE COGNITIVO GLOBAL(Z) NA ADMISSÃO E SEGUIMENTO

TESTES	ADMISSÃO (n = 134)	SEGUIMENTO (n = 134)	p ¹
	Média ± DP	Média ± DP	
MEEM	27,2 ± 2,0	27,1 ± 2,1	0,57
Fluência verbal	16,7 ± 5,0	16,4 ± 5,0	0,28
TTA (segundos)	55,2 ± 26,5	55,8 ± 30,4	0,71
TTB (segundos)	154,9 ± 109,40	152,5 ± 121,6	0,77
Memória Imediata	16,5 ± 4,2	16,5 ± 4,2	0,95
Memória Tardia	5,1 ± 1,9	5,0 ± 2,0	0,68
Memória Reconhecimento	8,4 ± 1,7	8,4 ± 1,7	0,96
ECG(z)	0,092 ± 0,631	0,068 ± 0,699	0,51

Nota: DP = desvio-padrão. ¹ Teste t de Student para amostras pareadas

MMEM = Mini Exame do Estado Mental, TTA = Teste de Trilhas A, TTB = Teste de Trilhas B, ECG(z) = Escore Cognitivo Global (escore z)

A análise de regressão linear univariada selecionou doze variáveis significativamente associadas ao ECG(z) na admissão: idade, escolaridade, tempo de DM2, tempo de atividade física por semana, escore no questionário PHQ-9 > 9, HAS, Pressão arterial diastólica, DCV, RD, edema macular, TFG e relação albumina/creatinina (Apêndice 2). Estas variáveis foram aplicadas aos modelos de regressão linear multivariada que testaram a associação destas com o ECG(Z) e resultaram em 3 modelos com quatro variáveis explicativas: idade, escolaridade, RD e escore no questionário PHQ-9 > 9 (Tabela 3, Apêndice 3).

TABELA 3 – MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA NA ADMISSÃO: ASSOCIAÇÃO DO ECG(Z) COM FATORES DE RISCO

Associação do Log(2) com Fatores de Risco			IC95%	
	Beta	P	Mínimo	Máximo
MODELO 1				
Idade	-0,020	0,000	-0,027	-0,013
Escolaridade	0,079	0,000	0,063	0,094
MODELO 2				
Idade	-0,021	0,000	-0,028	-0,014
Escolaridade	0,072	0,000	0,056	0,088
Retinopatia diabética	-0,211	0,003	-0,349	-0,074
MODELO 3				
Idade	-0,023	0,000	-0,030	-0,015
Escolaridade	0,070	0,000	0,054	0,086
Retinopatia diabética	-0,205	0,003	-0,342	-0,069
PHQ9 > 9	-0,162	0,026	-0,305	-0,019

PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9

ECG(Z) = Escore cognitivo global

No seguimento, seguindo a mesma lógica, a análise de regressão linear univariada testou a associação entre o ECG(z) do seguimento e as possíveis variáveis preditivas e selecionou como significativas: idade, escolaridade, tempo de atividade física por semana, tempo de DM, escore no questionário PHQ-9 > 9, HAS, Pressão arterial diastólica, DCV, RD, edema macular, TFG_e, relação albumina/creatinina e LDL colesterol (Apêndice 4). Estas variáveis foram aplicadas aos modelos de regressão linear multivariada que testaram a associação destas com o ECG(Z) e resultaram em 3 modelos com quatro variáveis explicativas: idade, escolaridade, DCV e escore no questionário PHQ-9 > 9 (Tabela 4, Apêndice 5).

TABELA 4 – MODELOS DE REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA NO SEGUIMENTO: ASSOCIAÇÃO DO ECG(Z) COM FATORES DE RISCO

SEGUIMENTO: ASSOCIAÇÃO DO ECG(2) COM FATORES DE RISCO				
	Beta	P	IC95%	
			Mínimo	Máximo
MODELO 1				
Idade	-0,018	0,000	-0,027	-0,008
Escolaridade	0,075	0,000	0,053	0,097
MODELO 2				
Idade	-0,016	0,000	-0,026	-0,006
Escolaridade	0,074	0,000	0,052	0,095
DCV	-0,235	0,022	-0,436	-0,034
MODELO 3				
Idade	-0,017	0,001	-0,026	-0,007
Escolaridade	0,071	0,000	0,049	0,092
DCV	-0,257	0,012	-0,456	-0,058
PHQ9 > 9	-0,209	0,025	-0,391	-0,026

PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire-9*, DCV = Doença cardiovascular
ECG(Z) = Escore cognitivo global

6 DISCUSSÃO

A DCM pode ser considerada como mais uma complicação crônica do DM2 e tem sua incidência aumentando cada vez mais na medida em que estes têm morrido menos de DCV e aumentado sua expectativa de vida [155]. O risco de demência na população diabética é de 1,73 e de DCM é de 1,39 [7]. As alterações cognitivas no DM2 têm duas manifestações que diferem na sua evolução. A primeira ocorre em qualquer idade e se manifesta por disfunções cognitivas muito sutis, que evoluem lentamente e que normalmente não impactam nas atividades diárias. A segunda forma, que se apresenta como DCM ou demência, acomete frequentemente pessoas de 60 anos ou mais e tende a evoluir para formas mais graves [156]. Neste contexto, a DCM, que é considerada a fase inicial do estado de demência e por definição não impacta nas atividades diárias, é comumente subdiagnosticada e pouco acompanhada [157]. A taxa de conversão de DCM para demência é de menos de 5 até 20% na população geral, dependendo dos fatores de risco associados. Considerando que o DM2 pode funcionar como fator acelerador neste processo, esta taxa é maior nesta população [158]. Em uma revisão sistemática, o risco de conversão de DCM para demência na população com DM2 é de 1,65 [36, 37].

Os mecanismos pelos quais o DM2 funciona como um fator acelerador no processo de demência não são totalmente conhecidos. Vários mecanismos patogênicos têm sido postulados, entre eles: hiperglicemia e seus PFGE, resistência insulínica, hipoglicemia, doença micro e macrovascular, inflamação, estresse oxidativo, além de alterações no metabolismo dos peptídeos A β , da amilina e da proteína tau. O mais provável é que estes mecanismos sejam concorrentes e ocorram em proporções diferentes, mas a resistência insulínica e a inflamação podem ser a conexão de vários destes mecanismos [36-38]. O DM2 cursa com alterações na barreira hematoencefálica, o que torna o cérebro suscetível às várias agressões e compromete o fornecimento de nutrientes. Um estudo *in vivo* com modelos

animais de DM Tipo 1 e 2 demonstrou que a quebra desta barreira esteve associada ao aumento da expressão de genes inflamatórios à nível cerebral [49]. Pacientes com resistência insulínica, pré-diabetes e diabetes apresentam ativação do TNF- α resultando em inibição da fosforilação da enzima tirosina kinase nos receptores de insulina na periferia, e este é um dos mecanismos principais de resistência insulínica periférica [50]. De forma similar, produção ou ativação de citocinas inflamatórias à nível cerebral pode levar à resistência à ação da insulina no cérebro, o que resulta em deterioração de processos cerebrais, como a sobrevivência dos neurônios, plasticidade dendrítica e função sináptica, aprendizagem e memória [40, 51, 52].

Na população aqui estudada, 16,3% apresentavam inicialmente critérios para demência no MEEM e após uma média de 18 meses, 7,5%. Além disso, 14% dos pacientes que tinham um ECG(z) ≥ 0 na admissão passaram a ter este escore menor que zero depois de 18 meses. No entanto, apesar destes dados, não foi encontrada diferença significativa nos escores dos testes cognitivos individualmente e nem no ECG(z) entre a admissão e o seguimento. Isso pode ser explicado, em parte, pelo efeito de aprendizagem que os pacientes podem desenvolver após a realização da primeira bateria de testes cognitivos [153], e também porque a evolução do DCM em pacientes com DM2 pode ser lenta, especialmente em pacientes abaixo dos 60-65 anos e, portanto, pode ser necessário acompanhamento por mais tempo para encontrar diferenças no desempenho com os testes cognitivos. Já entre os pacientes com mais de 65 anos esta evolução pode ser mais rápida [156, 159].

Idade e a escolaridade são fatores de risco para DCM bem conhecidos e esperados [88]. Na presente amostra a escolaridade foi o fator de risco que mais conferiu chance de ECG(z) abaixo da média, seguido da idade. O *Brazilian Longitudinal Study of Adult Health* (ELSA-Brasil) identificou que a escolaridade, mais que a idade, interfere nos resultados dos testes cognitivos na população brasileira. Outro estudo regional, que avaliou o desempenho

cognitivo em uma população de pacientes com DM2, encontrou a mesma associação entre o resultado no MEEM, escolaridade e idade [139]. No último Relatório da Comissão de Prevenção, Intervenção e Cuidado da Demência do Lancet, em 2020, a escolaridade, se menor ou igual a 4 anos, foi apontada como um risco relativo de 1,6 para desenvolvimento de demência e previu que se apenas este fator de risco pudesse ser eliminado, a prevalência de demência reduziria em 7% [10]. Esses achados reforçam a necessidade de avaliação dos resultados dos testes de acordo com a escolaridade e idade ou pelo menos ajuste para estas variáveis.

O envelhecimento, apesar de ser um fator de risco não modificável, pode ser atenuado com algumas intervenções já bem documentadas. Um estudo chinês, que acompanhou um grupo grande de pacientes com mais de 65 anos por 5 anos, identificou que atividades como leitura de livros ou revistas, jogos de tabuleiro ou de cartas e jogos de apostas, estavam relacionadas a menor DCM com a idade [160]. Outros estudos avaliaram quais atividades na meia idade poderiam refletir em melhor função cognitiva independente da escolaridade, da ocupação profissional e das atividades da vida tardia. As atividades relacionadas a melhor função cognitiva futura foram: aprender a tocar instrumentos, falar uma segunda língua, viajar, ler, ter atividades sociais e intelectuais e fazer atividades físicas [161]. Interessante ressaltar que estes achados foram independentes dos achados estruturais cerebrais avaliados na RNM, demonstrando que estas atividades podem colaborar com o conceito de reserva cognitiva. Recentemente dois estudos que avaliaram uma coorte sueca de idosos por 10 e 12 anos, mostraram que indicadores de estilo de vida ativo composto por escolaridade, atividade laboral complexa durante a vida, envolvimento na idade tardia em atividades mentais, sociais e físicas e ampla rede social de apoio pode reduzir o risco de demência em pacientes com DM2 em até 30% [162, 163]. Esses estudos têm especial importância no sentido de sugerirem que o investimento na saúde cognitiva dos idosos por

parte das políticas públicas de saúde devem começar com a promoção de atividades culturais, sociais e físicas já na meia idade, além do atendimento médico.

Os estudos que avaliaram o efeito da atividade física na prevenção de demência ou evolução de DCM para demência demonstraram que a atividade física ou um estilo de vida ativo tem efeito positivo. As evidências são bem menores em pacientes que já tem DCM, com o intuito de postergar ou reduzir este declínio [10-12].

Na população diabética poucos estudos exploraram a diferença de disfunções cognitivas e demência em relação ao sexo. Uma meta-análise identificou uma chance 19% maior de demências vasculares entre as mulheres comparada aos homens, mas não de demências não vasculares [86]. No presente estudo, não foi encontrada associação entre sexo e ECG(z).

Já foi demonstrado que a HAS na meia-idade está associada à demência e ao DCM na vida tardia [164-166]. Estudos foram discordantes em relação ao efeito do tratamento e da intensidade do tratamento anti-hipertensivo na prevenção do DCM [167, 168]. Uma recente meta-análise reavaliou estas questões e concluiu que o tratamento anti-hipertensivo reduz a incidência de demência e DCM em longo prazo [169]. O estudo *Sprint Mind* demonstrou redução de risco de DCM em pacientes tratados adequadamente da HAS [123]. Apesar de alguns estudos sugerirem melhor desempenho cognitivo com o uso de classes específicas de anti-hipertensivos, recente revisão não conseguiu evidenciar benefício de uma classe anti-hipertensiva sobre a outra [125]. No presente estudo, a presença da HAS conferiu maior chance de pior desempenho cognitivo, mesmo após ajustes para idade, escolaridade e tempo de DM2. Mesmo não tendo sido o foco deste estudo, o efeito do controle adequado da pressão arterial e nem do tipo de anti-hipertensivo utilizado no desempenho cognitivo, a presença da HAS como um dos fatores de risco que persistiram no modelo de regressão logística multivariada indica a importância desta comorbidade. Sendo assim, a busca do

diagnóstico precoce de HAS e de tratamento adequado na meia idade pode ter um impacto protetivo para a cognição.

Ainda em relação a fatores de risco cardiovasculares, o uso de estatinas não apresentou associação com pior desempenho cognitivo. Esse achado vem de encontro com uma revisão recente na base Cochrane que não identificou associação entre o uso de estatinas e prevenção de demência [170].

Hipoglicemias graves foram associadas com piora da cognição e/ou demência ao longo do tempo em vários estudos de corte transversais e longitudinais [96]. Este aumento do risco de piora da cognição subsequente pode acontecer após um único episódio, mas é proporcional ao número de episódios anuais, aumentando o risco com o aumento no número de episódios [97]. Existe também uma relação bidirecional entre hipoglicemia e demência. Pacientes que apresentam hipoglicemia grave tem risco quase três vezes maior de apresentar demência, ao mesmo tempo que um paciente com demência tem risco três vezes maior de apresentar hipoglicemia [9, 171, 172]. As hipoglicemias graves normalmente são mais facilmente identificadas, porém acontecem em menor número. Já as hipoglicemias leves e moderadas, que tem sua incidência e prevalência maior, geralmente são subestimadas por depender de registro comprobatório. Talvez por isso, ainda são poucas as evidências da relação de hipoglicemias leves e moderadas recorrentes com disfunções cognitivas e demência e seus mecanismos [98]. Por esse motivo, algumas diretrizes orientam que pacientes com DCM devem evitar o uso de medicamentos com alto potencial hipoglicemiante, mesmo em detrimento do controle glicêmico. Neste estudo não foi encontrada associação entre hipoglicemia grave e o desempenho no ECG(z). Não se pode descartar, entretanto, que isso seja decorrente de falta de registro sistemático das hipoglicemias, desde que este foi um dado autorrelatado.

A depressão está intimamente associada a disfunção cognitiva e demência. Ainda não está claro até onde ela é um fator de risco ou se é um sintoma prodromático de demência. Alguns estudos associam a presença de depressão como fator de risco quando se inicia na vida jovem ou na meia idade e um sintoma preditor de demência quando se inicia na vida tardia [101-104]. Um destes estudos, que acompanhou 4.922 idosos por 14 anos, observou associação entre depressão e risco posterior de demência apenas quando considerados os últimos 5 anos antes do aparecimento de demência, reforçando a hipótese de que a depressão pode ser mais um sintoma do que um fator de risco modificável [173]. Esses mesmos autores identificaram que o tratamento com antidepressivos não é eficaz em mitigar este risco. Sendo assim, a apresentação de sintomas depressivos na idade tardia deve ser vista como um sinal de alerta para o desenvolvimento posterior de demência. Um estudo australiano, por outro lado, mostrou que o tratamento de depressão pode atenuar o risco de demência em pacientes com DCM e indicou que o uso por quatro anos de Citalopran®, um inibidor da receptação de serotonina, retardou a evolução para demência em 3 anos [174]. Por outro lado, em pacientes com demência instalada, existe grande dificuldade de diagnóstico de depressão, o que pode piorar os sintomas de demência e, por este motivo, a importância de identificar e tratar estes pacientes [175]. Neste estudo houve associação significativa do escore do PHQ-9 e pior desempenho cognitivo nos dois momentos de avaliação, mesmo quando ajustado para idade, escolaridade e outros fatores de risco. Não é possível saber se se trata de um sintoma ou fator de risco. Cabe aqui ressaltar a importância da monitorização dos pacientes nesta amostra no sentido de confirmação e tratamento da depressão e de monitorização de DCM nos pacientes com escore elevado para sintomas de depressão.

A DCV e seus fatores de risco são preditores de DCM e demência. Em uma grande coorte de Taiwan, o desenvolvimento de algum evento vascular, em especial nos primeiros anos após o diagnóstico do DM2, mostraram risco de demência de até duas vezes maior

[176]. Vários dos fatores de risco modificáveis que previnem DCV já são preconizados como parte do tratamento do DM2. No entanto, a realidade mundial e brasileira em termos de controle adequado destes fatores está bem longe do que preconizam as Diretrizes Nacionais e Internacionais, apesar de elas serem amplamente divulgadas e difundidas pelas Sociedades Médicas e pelos Órgãos Gestores da Saúde [142, 177-180]. Neste estudo também se identificou elevada porcentagem de pacientes com fatores de risco cardiovasculares não controlados, o que ressalta a necessidade de identificar as barreiras que impedem o alcance destas metas, do ponto de vista dos profissionais de saúde, dos gestores e dos pacientes.

Outro fator associado ao pior desempenho cognitivo aqui identificado foi a RD. A retina e o cérebro têm mecanismos patológicos e de envelhecimento semelhantes e, portanto, pode ser uma fonte de informações de fácil acesso sobre processos neurodegenerativos cerebrais. A comunicação do cérebro com a retina ocorre através das células ganglionares da retina, conectando-se com o córtex através do nervo óptico. Assim como a barreira hematoencefálica, a barreira hemato-retiniana tem papel de regulação da oferta de oxigênio e glicose e proteção do microambiente da retina contra a exposição a moléculas, em especial as citocinas inflamatórias comumente circulantes em pacientes com DM2 e suas comorbidades [61, 62]. A produção ou ativação de citocinas inflamatórias à nível cerebral pode levar à resistência à ação da insulina no cérebro, o que resulta em deterioração de processos cerebrais como a sobrevivência dos neurônios, plasticidade dendrítica e função sináptica, aprendizagem e memória [40, 51, 52]. Tanto as alterações na microcirculação quanto as neurodegenerativas da retina e córnea estão associadas à alterações cognitivas e demência, mas os mecanismos por trás desta associação não estão totalmente elucidados [59, 67-69, 73].

Outro ponto a ser discutido é se a perda visual por si só também pode ser fator de risco ou estar associada a DCM e/ou demência. Uma meta-análise de estudos prospectivos

na população geral demonstrou que perda moderada e grave de acuidade visual está associada a disfunção cognitiva [74]. No entanto, a qualidade da evidência é baixa e outros estudos são discordantes neste tema. Portanto, ainda é necessário confirmar esta possível associação [75-79].

As diretrizes da Sociedade Brasileira e Americana de Diabetes e da *Endocrine Society* preconizam a individualização das metas e escolhas do tratamento do DM2 em idosos baseado na sua capacidade de autocuidado[126, 181, 182]. Segundo estas diretrizes, pacientes com DM2 e com mais de 65 anos devem ter sua função cognitiva avaliada periodicamente e, em caso de haver disfunção, almejar meta de HbA1c < 8,0%, controle da pressão arterial < 140/90 mmHg, uso de estatinas, se tolerável, e privilegiar o uso de medicamentos que cursem com baixo risco de hipoglicemia e esquemas de tratamento simplificados [181, 182].

Algumas limitações podem ser apontadas no presente estudo e uma delas é o fato de não terem sido dosados biomarcadores e nem realizados exames de imagem. Além disso o grande número de participantes perdidos no seguimento e o tempo de seguimento pequeno podem ter prejudicado a análise e portanto, será necessário resgatar o pacientes que perderam o seguimento desta população para confirmação dos achados iniciais. A grande influência da escolaridade no desempenho cognitivo, encontrada neste estudo, fala a favor também da necessidade de privilegiar testes cognitivos que sofram a menor influência possível da escolaridade. No entanto, reproduzimos dados de um cenário da vida real no ambiente de saúde pública que poderia ser generalizado para serviços de saúde semelhantes nos países em desenvolvimento.

7 CONCLUSÃO

Num período médio de 18 meses de acompanhamento de pacientes com DM2 assistidos em um hospital público, o ECG(z) na admissão e no seguimento esteve associado a idade mais avançada, baixa escolaridade, retinopatia diabética, sintomas de depressão e doenças cardiovasculares.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há poucos estudos no Brasil avaliando cognição, declínio cognitivo, demência e fatores de risco relacionados na população geral e menos ainda na população com DM2. Este é, possivelmente, o primeiro estudo nacional longitudinal prospectivo avaliando clinicamente o desempenho cognitivo na população de pacientes com DM2 e seus fatores de risco.

A implementação de políticas de saúde pública que focam na educação adequada do jovem, mantendo-o na escola por mais anos e estimulando o hábito de estilo de vida saudável, bem como políticas voltadas para o adulto de meia idade no sentido de controle de fatores de risco cardiovasculares e estímulo para atividades físicas, atividades de lazer, de socialização e atividades de lazer intelectuais, podem ser o início de uma política de longo prazo para o envelhecimento saudável.

Dentre os fatores de risco identificados, a DCV reforça a necessidade de melhor controle dos fatores de risco metabólicos e vasculares nesta população.

A relação entre RD e DCM é um campo interessante a ser explorado, visto que tem um potencial de selecionar pacientes de risco através de exames mais simples, mais baratos e não invasivos durante a avaliação de uma complicação que já faz parte da rotina médica das pacientes com DM2, evitando mais custos e mais procedimentos.

A identificação de DCM e demência na população com DM2 é fundamental para focar no acompanhamento da sua evolução, com o intuito de promover tratamentos simplificados e com menor risco de hipoglicemias, enquanto não há tratamentos específicos. Mesmo que algumas diretrizes já sugiram a necessidade de triagem de disfunções cognitivas na população com DM2 e mais de 60 anos de idade, na prática clínica isso não acontece por dificuldade de execução de baterias de testes que consomem tempo e necessitam de

treinamento para sua realização, mas a identificação daqueles com maior risco de DCM e demência podem ajudar a concentrar os esforços nos cuidados destes pacientes.

A evolução da ciência no sentido de encontrar biomarcadores ou marcadores de imagem que auxiliem na previsão da evolução cognitiva em pacientes na meia idade com DM2 deve ser o futuro da avaliação da cognição nesta população. Do mesmo modo, a descoberta de novas vias fisiopatológicas abre portas para identificação de novas propostas terapêuticas para pacientes com DCM e demência de todas as causas. Enquanto isso, os marcadores clínicos podem auxiliar na identificação precoce de pacientes de maior risco.

Dentro da declaração de intenções, preconizadas pela OMS para a década de 2020-2030 como a década do envelhecimento saudável, faz parte do papel dos profissionais de saúde, junto aos gestores e a comunidade, a discussão da implementação de medidas com a finalidade de propiciar para a população mundial o envelhecimento saudável.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organization WH: Decade of healthy ageing: baseline report. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017900>.
2. Idosos indicam caminhos para uma melhor idade. Disponível em: <https://censo2021.ibge.gov.br/2012-agencia-de-noticias/noticias/24036-idosos-indicam-caminhos-para-uma-melhor-idade.html>.
3. IBGE: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/habitacao/17270-pnad-continua.html>.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-1222.
5. Federation ID: IDF Diabetes Mellitus Atlas, 10th edn. Brussels. Disponível em: <https://www.DMatlas.org/>.
6. Nichols E, Szeke CEI, Vollset SE, Abbasi N, Abd-Allah F, Abdela J, et al. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019;18:88-106.
7. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes Mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J DM Investig* 2013;4:640-650.
8. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, et al. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes Mellitus and risk of Alzheimer's disease. *DM Res Clin Pract* 2017;124:41-47.
9. Munshi MN. Cognitive Dysfunction in Older Adults with Diabetes Mellitus: What a Clinician Needs to Know. *DM Care* 2017;40:461-467.

10. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al: Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020;396:413-446.
11. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafrada SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;390:2673-2734.
12. Organization WH: Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/risk-reduction-of-cognitive-decline-and-dementia>.
13. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/>.
14. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol* 2008;7:818-826.
15. Burdorf FCA. Reliability of Nationwide Prevalence Estimates of Dementia: A Critical Appraisal Based on Brazilian Surveys. *Plos One* 2015;10:1-15.
16. Melo SC, Champs APS, Goulart RF, Malta DC, Passos VMA. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2020;78:762-771.
17. McKhanna GM, Knopman DS, Chertkow HC, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging/Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
18. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza OV, Dias-Tosta E, Silva AB, et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the Scientific

- Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dement Neuropsychol* 2011;5:146-152.
19. Grinberg LT, Nitrini R. Clinicopathological correlates of Alzheimer's disease in a general autopsy series from Brazil. *Dement Neuropsychol* 2007;1:356-360.
 20. Boyle PA, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS, Brookmeyer R, Schneider JA, et al. Attributable risk of Alzheimer's dementia attributed to age-related neuropathologies. *Ann Neurol* 2019;85:114-124.
 21. Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol* 2018;83:74-83.
 22. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in Diabetes Mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:591-604.
 23. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20:484-496.
 24. Biessels GJ, Nobili F, Teunissen CE, Simó R, Scheltens P. Understanding multifactorial brain changes in type 2 Diabetes Mellitus: a biomarker perspective. *Lancet Neurol* 2020;19:699-710.
 25. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB. Diabetes Mellitus and the risk of dementia. *Neurology* 1999, 53:1973-1942.
 26. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Honolulu-Asia Aging Study. Type 2 Diabetes Mellitus, APOE Gene, and the Risk for Dementia and Related Pathologies:The Honolulu-Asia Aging Study. *DM Care* 2002;51:1256-1262.

27. Rawlings AM, Sharret AR, Schneider ALC, Coresh J, Albert M, Couper D, et al. Diabetes Mellitus in midlife and cognitive change over 20 years: the Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Ann Intern Med* 2014;161(11):785-793.
28. Roberts RO, Knopman DS, Geda YE, Cha RH, Pankratz VS, Baertlein L et al. Association of Diabetes Mellitus with amnestic and nonamnestic mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement* 2014;10:18-26.
29. Barnes D, Yaffe K. The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819-828.
30. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in Diabetes Mellitus - systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-2469.
31. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC et al. Increased Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Alzheimer Disease. *DM* 2008;53:474-481.
32. Whitmer RA, Biessels GT, Quesenberry C, Liu JY, Karter AJ, Beeri MS. Type 1 Diabetes Mellitus and risk of dementia in late life: The kaiser Diabetes Mellitus & cognitive aging study. *Alzheimer's and Dementia* 2015;11:P179-P180.
33. Nunley KA, Rosano C, Ryan CM, Jennings JR, AizensteinHJ, Zgibor JC, et al. Clinically Relevant Cognitive Impairment in Middle-Aged Adults With Childhood-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *DM Care* 2015;38:1768-1776.
34. Kodl CT, Seaquist ER. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews* 2008;29:494-511.
35. Brands MA, Biessels GJ, Haan EHF, Kappelle LJ, Kessels RPC. The Effects of Type 1 Diabetes Mellitus on Cognitive Performance. *DM Care* 2005;28:726-735.
36. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in Diabetes Mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.

37. Simó R, Ciudin A, Simó-Servat O, Hernández C. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 Diabetes Mellitus - The diabetologist's perspective. *Acta Diabetol* 2017;54:417-424.
38. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014;10:S76-S83.
39. Felice FG, Ferreira ST. How does brain insulin resistance develop in Alzheimer's disease? *Alzheimer Dement* 2014;10:S26-S32.
40. Ferrario CR, Reagan LP. Insulin-mediated synaptic plasticity in the CNS: Anatomical, functional and temporal contexts. *Neuropharmacol* 2018;136:182-191.
41. Ly H, Verma N, Sharma S, Kotiya D, Despa S, Abner EL, et al. The association of circulating amylin with β -amyloid in familial Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2021;7:e12130.
42. Wijesekara N, Gonçalves RA, Felice FG, Fraser PE. Impaired peripheral glucose homeostasis and Alzheimer's disease. *Neuropharmacol* 2018;136:172-181.
43. Hölscher C, Felice FG, Greig NH, Ferreira ST. Are Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders caused by impaired signalling of insulin and other hormones? *Neuropharmacol* 2018;136:159.
44. Takenoshita N, Fukasawa R, Ogawa Y, Shimizu S, Umahara T, Ishii K, et al. Amyloid and Tau Positron Emission Tomography in Suggested Diabetes Mellitus related Dementia. *Curr Alzheimer Res* 2018;15:1062-1069.
45. Takenoshita N, Shimizu S, Kanetaka H, Sakurai H, Suzuki R, Miwa T, et al. Classification of Clinically Diagnosed Alzheimer's Disease Associated with Diabetes Mellitus Based on Amyloid and Tau PET Results. *J Alzheimers Dis* 2019;71:261-271.

46. Gasecka A, Siwik D, Gajewska M, Jaguszewski MJ, Mazurek T, Filipiak KJ, et al. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes Mellitus. *J Clin Med* 2020;9:2807.
47. Lourenco MV, Clarke JR, Frozza RL, Bomfim TR, Forny-Germano L, Batista AF, et al. TNF- α mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's β -amyloid oligomers in mice and monkeys. *Cell Metab* 2013;18:831-843.
48. Bogush M, Heldt NA, Persidsky Y. Blood Brain Barrier Injury in Diabetes Mellitus: Unrecognized Effects on Brain and Cognition. *J Neuroimmune Pharmacol* 2017;12:593-601.
49. Rom S, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S, Seliga A, Winfield M, Heldt NA, et al. Hyperglycemia-Driven Neuroinflammation Compromises BBB Leading to Memory Loss in Both Diabetes Mellitus (DM) Type 1 and Type 2 Mouse Models. *Mol Neurobiol* 2019;56:1883-1896.
50. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-Diabetes Mellitus. Central role of tumor necrosis factor- α . *J Clin Invest* 1994;94:1543-1549.
51. Zhao W-Q, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Europ J Pharmacol* 2004;490:71-81.
52. Chiu S-L, Chen C-M, Cline HT. Insulin Receptor Signaling Regulates Synapse Number, Dendritic Plasticity, and Circuit Function In Vivo. *Neuron* 2008;58:708-719.
53. Salvioli S, Capri M, Valensin S, Tieri P, Monti D, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging, cytokines and aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from systems biology. *Curr Pharm Des* 2006;12:3161-3171.

54. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A Meta-Analysis of Cytokines in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry* 2010;68:930-941.
55. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *DM care* 2012;35:556-564.
56. Van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 Diabetes Mellitus: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet DM Endocrinol* 2020;8:325-336.
57. Heringa SM, Bouvy WH, van den Berg E, Moll AC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:983-995.
58. Crosby-Nwaobi RR, Sivaprasad S, Amiel S, Forbes A. The Relationship Between Diabetic Retinopathy and Cognitive Impairment. *DM Care* 2013;36:3177-3186.
59. Fickweiler W, Wolfson EA, Paniagua SM, Yu MG, Adam A, Bahnam V, Sampani K, et al. Association of Cognitive Function and Retinal Neural and Vascular Structure in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:1139-1149.
60. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Quesenberry CP, Whitmer RA. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 Diabetes Mellitus. *J Alzheimers Dis* 2014;42:S109-117.
61. Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res* 2017;139:123-137.

62. Blazes M, Lee CS. Understanding the Brain through Aging Eyes. *Adv Geriatr Med Res* 2021;3:e210008.
63. Ko F, Muthy ZA, Gallacher J, Sudlow C, Rees G, Yang Q, et al. Association of Retinal Nerve Fiber Layer Thinning With Current and Future Cognitive Decline: A Study Using Optical Coherence Tomography. *JAMA Neurol* 2018;75:1198-1205.
64. Khawaja AP, Chan MP, Yip JL, Broadway DC, Garway-Heath DF, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Measures and Cognitive Function in the EPIC-Norfolk Cohort Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:1921-1926.
65. Hafner J, Zadrazil M, Grisold A, Ricken G, Krenn M, Kitzmantl D, et al. Retinal and Corneal Neurodegeneration and Their Association with Systemic Signs of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Ophthalmol* 2020;209:197-205.
66. Ferdousi M, Kalteniece A, Azmi S, Petropoulos IN, Ponirakis G, Alam U, et al. Diagnosis of Neuropathy and Risk Factors for Corneal Nerve Loss in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Corneal Confocal Microscopy Study. *DM Care* 2021;44:150-156.
67. Ponirakis G, Al Hamad H, Sankaranarayanan A, Khan A, Chandran M, Ramadan M, et al. Association of corneal nerve fiber measures with cognitive function in dementia. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:689-697.
68. Al-Janahi E, Ponirakis G, Al Hamad H, Vattoth S, Elsotouhy A, Petropoulos IN, et al. Corneal Nerve and Brain Imaging in Mild Cognitive Impairment and Dementia. *J Alzheimers Dis* 2020;77:1533-1543.
69. Ponirakis G, Elsotouhy A, Al Hamad H, Vattoth S, Petropoulos IN, Khan A, et al. Association of Cerebral Ischemia With Corneal Nerve Loss and Brain Atrophy in MCI and Dementia. *Front Neurosci* 2021;15:690896.

70. Cheung CY-I, Ikram MK, Chen C, Wong TY. Imaging retina to study dementia and stroke. *Prog Retin Eye Res* 2017;57:89-107.
71. Cheng D, Zhao X, Yang S, Wang G, Ning G. Association Between Diabetic Retinopathy and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci* 2021;13:692911.
72. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 2017;60:183-191.
73. Lee CS, Larson EB, Gibbons LE, Lee AY, McCurry SM, Bowen JD, et al. Associations between recent and established ophthalmic conditions and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2019;15:34-41.
74. Shang X, Zhu Z, Wang W, Ha J, He M. The Association between Vision Impairment and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128:1135-1149.
75. Chen SP, Bhattacharya J, Pershing S. Association of Vision Loss With Cognition in Older Adults. *JAMA Ophthalmol* 2017;135:963-970.
76. Paik J-S, Ha M, Jung YH, Kim G-H, Han K-D, Kim H-S, et al. Low vision and the risk of dementia: a nationwide population-based cohort study. *Scientific Reports* 2020;10:9109.
77. Michalowsky B, Hoffmann W, Kostev K. Association Between Hearing and Vision Impairment and Risk of Dementia: Results of a Case-Control Study Based on Secondary Data. *Front Aging Neurosci* 2019;11:1-9.
78. Hong T, Mitchell P, Burlutsky G, Liew G, Wang JJ. Visual Impairment, Hearing Loss and Cognitive Function in an Older Population: Longitudinal Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Plos One* 2016;11:e0147646.

79. Naël V, Pérès K, Dartigues J-F, Letenneur L, Amieva H, Arleo A, et al. Vision loss and 12-year risk of dementia in older adults: the 3C cohort study. *Europ J Epidemiol* 2019;34:141-152.
80. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement* 2017;13:406-418.
81. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of Diabetes Mellitus early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric DM* 2006;7:289-297.
82. Schwartz DD, Axerlrud ME, Anderson BJ. Neurocognitive Functioning in Children and Adolescents at the Time of Type 1 Diabetes Mellitus Diagnosis: Associations With Glycemic Control 1 Year After Diagnosis. *DM Care* 2014;37:2475-2482.
83. McCrimmon RJ. Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 2021;64:971-977.
84. Oliveira D, Jun Otuyama L, Mabunda D, Mandlate F, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, et al. Reducing the Number of People with Dementia Through Primary Prevention in Mozambique, Brazil, and Portugal: An Analysis of Population-Based Data. *J Alzheimers Dis* 2019;70:S283-S291.
85. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 Diabetes Mellitus: a cohort study. *Lancet DM Endocrinol* 2013;1:183-190.
86. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With

- Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *DM Care* 2016;39:300-307.
87. Valenzuela MJ. Brain reserve and the prevention of dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2008;21:296-302.
 88. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and Dementia: A Meta-Analytic Study. *Neuroepidemiology* 2006;26:226-232.
 89. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, et al. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *Lancet* 2012;380:50-58.
 90. Zheng F, Yan L, Yang Z, Zhong B, Xi W. HbA1c, Diabetes Mellitus and cognitive decline: the English Longitudinal Study of Ageing. *Diabetologia* 2018;61:839-848.
 91. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose Levels and Risk of Dementia. *N Engl J Med* 2013;369:540-548.
 92. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, Lazar RM, Lovato L, Miller ME, et al. Relationship Between Baseline Glycemic Control and Cognitive Function in Individuals With Type 2 Diabetes Mellitus and Other Cardiovascular Risk Factor. *DM Care* 2009;32:221-226.
 93. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 Diabetes Mellitus: a systematic review. *Lancet DM Endocrinol* 2015;3:75-89.
 94. Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, Ballew SH, Deal JA, Selvin E. Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline. *DM Care* 2017;40:879-886.

95. Jacobson AM, Ryan CM, Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Lorenzi GM, Luchsinger JA, et al. Cognitive performance declines in older adults with type 1 Diabetes Mellitus: results from 32 years of follow-up in the DCCT and EDIC Study. *Lancet DM Endocrinol* 2021;9:436-445.
96. Sheen YJ, Sheu WHH. Association between hypoglycemia and dementia in patients with type 2 Diabetes Mellitus. *DM Reas Clin Pract* 2016;116:279-287.
97. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby JV. Hypoglycemic Episodes and Risk of Dementia in Older Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-1572.
98. McNay EC, Cotero VE. Mini-review: impact of recurrent hypoglycemia on cognitive and brain function. *Physiol Behav* 2010;100:234-238.
99. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis* 2017;57:29-36.
100. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, Schnitzler A, Empana J-P, Ebmeier KP, et al. Association of ideal cardiovascular health at age 50 with incidence of dementia: 25 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ* 2019;366:l4414.
101. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimäki M, et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry* 2017;74:712-718.
102. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329-335.
103. Steffens DC. Late-Life Depression and the Prodromes of Dementia. *JAMA Psychiatry* 2017;74:673-674.

104. World Alzheimer Report 2014 Dementia and Risk Reduction: An Analysis of Protective and Modifiable Factors. Disponível em: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2014.pdf>.
105. Sullivan MD, Katon WJ, Lovato LC, Miller ME, Murray AM, Horowitz KR, et al. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 Diabetes Mellitus in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry* 2013;70:1041-1047.
106. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 Diabetes Mellitus mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2010;53:2480-2486.
107. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and type 2 Diabetes Mellitus over the lifespan: a meta-analysis. *DM Care* 2008;31:2383-2390.
108. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006;5:735-741.
109. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255-2263.
110. Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16:377-389.

111. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis* 2020;7:29-36.
112. Areosa Sastre A, Vernooij RW, González-Colaço Harmand M, Martínez G. Effect of the treatment of Type 2 Diabetes Mellitus mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:Cd003804.
113. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of Diabetes Mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open DM Res Care* 2018;6:e000563.
114. Samaras K, Makkar S, Crawford JD, Kochan NA, Wen W, Draper B, et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: The Sydney Memory and Ageing Study. *DM Care* 2020;43:2691-2701.
115. Chin-Hsiao T. Metformin and the Risk of Dementia in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Aging Dis* 2019;10:37-48.
116. Biessels GJ, Verhagen C, Janssen J, van den Berg E, Zinman B, Rosenstock J, et al. Effect of Linagliptin on Cognitive Performance in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiorenal Comorbidities: The CARMELINA Randomized Trial. *DM Care* 2019;42:1930-1938.
117. Perry T, Lahiri DK, Sambamurti K, Chen D, Mattson MP, Egan JM, et al. Glucagon-like peptide-1 decreases endogenous amyloid-beta peptide (Abeta) levels and protects hippocampal neurons from death induced by Abeta and iron. *J Neurosci Res* 2003;72:603-612.

118. Vadini F, Simeone PG, Boccatonda A, Guagnano MT, Liani R, Tripaldi R, et al. Liraglutide improves memory in obese patients with pre-Diabetes or early type 2 Diabetes Mellitus: a randomized, controlled study. *Int J Obes* 2020;44:1254-1263.
119. Li Q, Jia M, Yan Z, Li Q, Sun F, He C, et al. Activation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Ameliorates Cognitive Decline in Type 2 Diabetes Mellitus Through a Metabolism-Independent Pathway. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e020734.
120. Femminella GD, Frangou E, Love SB, Busza G, Holmes C, Ritchie C, et al. Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials* 2019;20:191.
121. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM, Diaz R, García-Pérez LE, et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 Diabetes Mellitus: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Neurol* 2020;19:582-590.
122. Craft S, Raman R, Chow TW, Rafii MS, Sun CK, Rissman RA, et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020;77:1099-1109.
123. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, Cheung AK, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;321:553-561.
124. Van Dalen JW, Marcum ZA, Gray SL, Barthold D, Moll van Charante EP, van Gool WA, et al. Association of Angiotensin II-Stimulating Antihypertensive Use and Dementia Risk: Post Hoc Analysis of the PreDIVA Trial. *Neurology* 2021;96:e67-e80.

125. Peters R, Yasar S, Anderson CS, Andrews S, Antikainen R, Arima H, et al. Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline: A meta-analysis. *Neurology* 2020;94:e267-e281.
126. Oliveira JEP, Vencio S: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes Mellitus 2017-2018. In. São Paulo, Brazil: Clannad Editora Científica; 2017. Disponível em: <https://diabetes.org.br/e-book/diretrizes-da-sociedade-brasileira-de-diabetes-2017-2018/>.
127. Barroso WKS RC, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brand OAA, Feitosa ADM, et al: Brazilian Guidelines of Hypertension - 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021;116:516-658.
128. Seaquist ER, Anderson J, Chils B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes Mellitus: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Mellitus Association and The Endocrine Society. *DM Care* 2013;36:1384-1395.
129. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110:1677-1682.
130. Ting DS, Cheung GC, Wong TY. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44:260-277.
131. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2013;3:136-150.
132. Zanocco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race Adjustment for Estimating Glomerular Filtration Rate Is Not Always Necessary. *Nephron Extra* 2012, 2(293-302).

133. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
134. Faludi AA, Izar COM, Saraiva JFK, Bianco HT, Afiune Neto A, Bertolani A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017;109:1-76.
135. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid* 2014, 24(12):1670-1751.
136. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireóide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013;57:205-232.
137. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013, 57(4):265-299.
138. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil - Avaliação Cognitiva e Funcional : Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;73:720-727.
139. Campanholo KR, Machado MAR, Serrão VT, Coutinho DGC, Benute GRG, Miotto EC, Lucia MCS. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol* 2014;8:26-31.
140. Hamdan AC, Hamdam EMLR. Effects of age and education level on the Trail Making Test in A healthy Brazilian sample. *Psychol Neurosci* 2009;2:199-203.

141. Martins IP, Maruta C, Freitas V, Mares I. Executive Performance in Older Portuguese Adults With Low Education. *Clinical Neuropsychol* 2013;27:410-425.
142. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:532-536.
143. Fillenbaum GG, Belle GV, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimer Dement* 2008;4:96-109.
144. Marshal F, Folstein SEF, Paul R. McHugh: "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res* 1975;12:189-198.
145. Almeida OP. Mini Exame do Estado Mental e o Diagnóstico de Demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:605-612.
146. Bertolucci PHF, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma População Geral: Impacto da Escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:1-7.
147. Sonia MD, Brucki RN, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IK. Sugestões Para o Uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:777-781.
148. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol* 2010;4:35-41.
149. Passos VMA, Giatti L, Bensenor IJM, Tiemeier H, Ikram MA, Figueiredo RC, 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* 2015;15:1-9.

150. Alencar RC, Cobas RA, Gomes MB. Assessment of cognitive status in patients with type 2 Diabetes Mellitus through the mini-mental status examination: a cross-sectional study. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:2-6.
151. Monteiro S, Torres A, Pereira A, Albuquerque E, Morgadinho R. Preliminary Validation Study Of a Portuguese Version Of The Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *Europ Psychiatry* 2013;28:1.
152. Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, Almeida LSP, Silva NTB, Tams BD, et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cad Saúde Pública* 2013;29:1533-1543.
153. Zucchella C, Federico A, Martini A, Tinazzi M, Bartolo M, Tamburin S. Neuropsychological testing. *Pract Neurol* 2018;18:227-237.
154. Hosmer DW. Applied logistic regression. 2 nd Edition. Wiley-Interscience Publication. 2000.
155. Gregg EW, Sattar N, Ali MK. The changing face of Diabetes Mellitus complications. *Lancet DM Endocrinol* 2016;4:537-547.
156. Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GEHM, Biessels GJ. Cognitive function in patients with Diabetes Mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol* 2015;14:329-340.
157. Ronald C, Petersen OL, Armstrong MJ. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2018;90:126-135.
158. Langa KM, Levine DA. The Diagnosis and Management of Mild Cognitive Impairment: A Clinical Review. *JAMA* 2014;312:2551–2561.

159. Biessels GJ, Strachan MW, Visseren FL, Kappelle LJ, Whitmer RA. Dementia and cognitive decline in type 2 Diabetes Mellitus and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet DM Endocrinol* 2014;2:246-255.
160. Lee ATC, Richards M, Chan WC, Chiu HFK, Lee RSY, Lam LCW. Association of Daily Intellectual Activities With Lower Risk of Incident Dementia Among Older Chinese Adults. *JAMA Psychiatry* 2018;75:697-703.
161. Chan D, Shafto M, Kievit R, Matthews F, Spink M, Valenzuela M, et al. Lifestyle activities in mid-life contribute to cognitive reserve in late-life, independent of education, occupation, and late-life activities. *Neurobiol Aging* 2018;70:180-183.
162. Marseglia A, Darin-Mattsson A, Kalpouzos G, Grande G, Fratiglioni L, Dekhtyar S, et al. Can active life mitigate the impact of Diabetes Mellitus on dementia and brain aging? *Alzheimers Dement* 2020;16:1534-1543.
163. Marseglia A, Wang HX, Rizzuto D, Fratiglioni L, Xu W. Participating in Mental, Social, and Physical Leisure Activities and Having a Rich Social Network Reduce the Incidence of Diabetes Mellitus-Related Dementia in a Cohort of Swedish Older Adults. *DM Care* 2019;42:232-239.
164. Launer LJ, Hugues T, Yu B, Masaki K, Petrovich H, Ross GW, et al. Lowering mid-life levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: Perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2010;55:1352–1359.
165. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001;322:1447-1451.

166. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, Greenberg SM, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 2017;89:2447-2454.
167. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:Cd004034.
168. Bosch J, O'Donnell M, Swaminathan B, Lonn EM, Sharma M, Dagenais G, et al. Effects of blood pressure and lipid lowering on cognition: Results from the HOPE-3 study. *Neurology* 2019;92:e1435-e1446.
169. Hughes D, Judge C, Murphy R, Loughlin E, Costello M, Whiteley W, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020;323:1934-1944.
170. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:Cd003160.
171. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, Harris TB, Simonsick EM, Strotmeyer ES, et al. Association Between Hypoglycemia and Dementia in a Biracial Cohort of Older Adults with Diabetes Mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1300-1306.
172. Aung PP, Strachan MWJ, Frier BM, Butcher I, Price JF, Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigations. Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 Diabetes Mellitus: the Edinburgh Type2 Diabetes Mellitus Study. *Diabet Med* 2012;29:328-336.
173. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1117.
174. Bartels C, Wagner M, Wolfsgrubner S, Ehrenreich H, Schneider A, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Impact of SSRI Therapy on Risk of Conversion

- From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Dementia in Individuals With Previous Depression. *American Journal of Psychiatry* 2018;175:232-241.
175. Rubin R. Exploring the Relationship Between Depression and Dementia. *JAMA* 2018;320:961-962.
 176. Chang PY, Wang, II, Chiang CE, Chen CH, Yeh WY, Henderson VW, et al. Vascular complications of Diabetes Mellitus: natural history and corresponding risks of dementia in a national cohort of adults with Diabetes Mellitus. *Acta Diabetol* 2021;58:859-867.
 177. Khunti K, Chen H, Cid-Ruzafa J, Fenici P, Gomes MB, Hammar N, et al. Glycaemic control in patients with type 2 Diabetes Mellitus initiating second-line therapy: Results from the global DISCOVER study programme. *DM Obes Metab* 2020;22:66-78.
 178. Sousa ALL, Batista SR, Sousa AC, Pacheco JAS, Vitorino PVO, Pagotto V. Hypertension Prevalence, Treatment and Control in Older Adults in a Brazilian Capital City. *Arq Bras Cardiol* 2019;112:271-278.
 179. Coelho JC, Guimarães M, Campos CL, Florido CF, Silva GVD, Pierin AMG. Blood pressure control of hypertensive patients followed in a high complexity clinic and associated variables. *J Bras Nefrol* 2021;43:207-216.
 180. Précoma DB, Oliveira GMM, Simão AF, Dutra OP, Coelho OR, Izar MCO, et al. Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019. *Arq Bras Cardiol* 2019;113:787-891.
 181. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, et al. Treatment of Diabetes Mellitus in Older Adults: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1520-1574.

182. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes Mellitus - 2021. DM Care 2021;44:S168-S179.

APÊNDICE 1 - COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS NA ADMISSÃO

TABELA: COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS NA ADMISSÃO

(continua)

CARACTERÍSTICAS	AMOSTRA COMPLETA (n = 251)		AMOSTRA COM SEGUIMENTO (n = 134)		AMOSTRA SEM SEGUIMENTO (n = 117)		p [#]	p ^{&}
	n	média ± DP % mediana (IIQ)	n	média ± DP % mediana (IIQ)	n	média ± DP % mediana (IIQ)		
Idade (anos)	251	61,1 ± 9,8	134	61,5 ± 9,9	117	60,8 ± 9,7	0,76 ²	0,61 ²
Escolaridade (anos)	251	7,6 ± 4,2	134	7,5 ± 4,3	117	7,7 ± 4,2	0,38 ²	0,65 ²
Tempo de DM (anos)	251	12,6 ± 8,9	134	12,5 ± 8,3	117	12,8 ± 9,6	0,87 ²	0,77 ²
Sexo feminino (%)	251	56,6	134	52,2	117	61,5	0,41 ³	0,14 ³
Raça Branca (%)	248	79,4	134	79,1	114	78,9	0,78 ³	0,27 ³
Estado Civil Casado/União Estável (%)	251	64,9	134	61,9	117	68,4	0,90 ³	0,57 ³
Ativo Fisicamente (%)	251	27,9	117	30,6	117	24,8	0,58 ³	0,31 ³
Tabagista/Ex-tabagista (%)	244	47,1	110	42,5	110	51,8	0,39 ³	0,15 ³
Etilista/Ex-etilista (%)	244	29,5	110	33,6	110	23,6	0,41 ³	0,09 ³
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	249	80,4 ± 10,8	134	79,6 ± 11,3	115	81,5 ± 10,1	0,50 ²	0,17 ²
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	249	131,2 ± 17,8	134	129,4 ± 17,8	115	133,3 ± 17,5	0,35 ²	0,85 ²
IMC (Kg/m2)	249	30,8 ± 5,3	134	30,6 ± 4,9	116	31,1 ± 5,8	0,48 ²	0,48 ²
Circunferência abdominal (cm)	251	103,9 ± 13,1	134	103,7 ± 12,2	115	104,2 ± 14,1	0,87 ²	0,75 ²
Circunferência do pescoço (cm)	250	39,3 ± 4,4	134	39,4 ± 4,2	116	39,2 ± 4,7	0,82 ²	0,77 ²
HAS (%)	250	82,4	134	79,1	116	86,2	0,43 ³	0,14 ³
Dislipidemia (%)	246	89,0	133	92,5	114	85,8	0,28 ³	0,09 ³
Hipotireoidismo (%)	249	26,1	134	28,4	115	22,6	0,63 ³	0,30 ³
Hipertireoidismo (%)	249	2,0	134	3,7	115	0,9	0,31 ³	0,14 ³
Doença Cardiovascular (%)	250	35,2	126	28,4	116	37,1	0,17 ³	0,14 ³
Retinopatia Diabética (%)	200	46,5	126	44,4	74	51,4	0,72 ³	0,35 ³
Edema macular (%)	19	13,8	134	11,1	71	18,3	0,48 ³	0,16 ³

	6							
Neuropatia Diabética (%)	24 8	16,1	130	19,4	11 4	11,4	0,42 ³	0,08 ³
Doença renal do DM2 (%)	22 4	54,0	134	47,7	94	62,8	0,25 ³	0,03 ³
Hipoglicemia (%)	24 0	21,3	134	21,6	10 6	19,8	0,93 ³	0,73 ³
Depressão/ Ansiedade (%)	25 0	22,8	134	17,9	11 6	27,6	0,26 ³	0,67 ³

TABELA: COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS AMOSTRAS NA ADMISSÃO (conclusão)

CARACTERÍSTICAS	AMOSTRA COMPLETA (n = 251)		AMOSTRA COM SEGUIMENTO (n = 134)		AMOSTRA SEM SEGUIMENTO (n = 117)		p [#]	p ^{&}
	n	média ± DP/%/mediana (IIQ)	n	média ± DP/%/mediana (IIQ)	n	média ± DP/%/mediana (IIQ)		
Escore no PHQ-9 > 9 (%)	251	37,1	134	39,6	117	33,3	0,63 ³	0,31 ³
Uso de Insulina (%)	250	58,8	134	61,9	116	55,2	0,55 ³	0,28 ³
Uso de Estatinas (%)	248	76,2	133	79,7	115	73,0	0,44 ³	0,22 ³
Uréia (mg/dl)	203	39,0(20,0)	119	39,0(17,0)	84	41,5(30,0)	0,41 ¹	0,12 ¹
Creatinina (mg/dl)	243	0,9(0,5)	133	0,9(0,4)	110	0,9(0,5)	0,88 ¹	0,75 ¹
TFGe (ml/min/1.73m ²)	243	84,8(36,3)	133	83,3(31,8)	110	84,7(45,5)	0,99 ¹	0,92 ¹
Glicose em jejum (mg/dl)	237	141,0(69,5)	132	147,0(71,2)	105	134,0(70,0)	0,73 ¹	0,60 ¹
HbA1c (%)	239	8,0(2,4)	133	7,8(2,3)	106	8,2(2,9)	0,49 ¹	0,19 ¹
RAC (mg/g creatinina)	205	21,4(80,6)	120	17,7(49,6)	85	40,4(322,2)	0,33 ¹	0,05 ¹
TSH (mU/L)	204	2,2(1,7)	128	2,1(1,7)	76	2,3(1,8)	0,83 ¹	0,59 ¹
T4 livre(ng/dl)	179	1,1 ± 0,3	121	1,1± 0,3	58	1,1± 0,2	0,81 ²	0,47 ²
Triglicerídeos (mg/dl)	223	147,0(112,0)	131	153,0(119,0)	92	142,0(106,0)	0,79 ¹	0,62 ¹
HDL colesterol (mg/dl)	222	42,0(14,0)	131	42,0(13,0)	91	44,0(16,0)	0,52 ¹	0,62 ¹
Colesterol total (mg/dl)	222	160,5(54,0)	131	160,0(57,0)	91	162,0(56,0)	0,65 ¹	0,35 ¹
LDL colesterol (mg/dl)	218	87,0(40,1)	128	84,0(39,5)	89	92,0(40,5)	0,39 ¹	0,07 ¹
Vitamina B 12 (pg/ml)	178	315,5(217,0)	119	340,0(286,0)	59	297,0(118,0)	0,39 ¹	0,03 ¹
MEEM (escore)	251	27,2 ± 1,9	134	27,2 ± 2,0	117	27,2 ± 2,0	0,95 ²	0,89 ²
Teste de Fluência verbal (escore)	250	16,5 ± 4,9	133	16,7± 5,0	117	16,4 ± 4,7	0,72 ²	0,61 ²
TTA (segundos)	241	56,3 ± 27,9	133	55,3 ±26,4	108	57,7± 29,9	0,72 ²	0,50 ²
TTB (segundos)	207	162,8 ± 107,7	116	162,6 ±109,6	91	164,7 ± 108,3	0,98 ²	0,89 ²
Teste de memória imediata (escore)	229	16,3 ± 4,7	133	16,5 ± 4,1	117	16,1 ± 4,9	0,76 ²	0,56 ²
Teste de memória tardia (escore)	250	5,1 ± 1,9	133	5,1 ± 1,9	117	5,0 ± 2,0	0,74 ²	0,56 ²
Teste de memória reconhecimento (escore)	250	8,1 ± 2,0	133	8,4 ± 1,7	117	7,9 ± 2,3	0,27 ²	0,05 ²
ECG(z) (escore)	251	-0,015 ±0,671	134	0,092± 0,631	117	-0,062 ±0,689	0,12 ²	0,06 ²
ECG(z) < 0	251	46,6	134	41,8	117	47,0	0,36 ³	0,41 ³

Nota: DM = *Diabetes Mellitus*, IMC = Índice de massa corporal, HAS = Hipertensão arterial sistêmica, PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire-9*, TFGe = Taxa de Filtração Glomerular estimada, HbA1c = Hemoglobina glicada A1c, RAC = Relação Albumina /Creatinina na urina, TSH = hormônio tireoestimulante, T4 = tiroxina, HDL = colesterol rico em lipoproteína de alta densidade, LDL = colesterol rico em lipoproteína de baixa densidade, MEEM = Mini Exame do Estado Mental, TTA = Teste de Trilhas A ,TTB = Teste de Trilhas B, ECG(z) = Escore Cognitivo Global (escore z)

Comparação da amostra completa(n=251) com amostra que compareceu ao seguimento (n=134)

& Comparação da amostra que compareceu ao seguimento (n=134) com amostra que não compareceu ao seguimento (n=117)

¹Teste de Mann-Whitney para amostras independentes

²Teste t de Student para amostras independentes

³Teste do Qui-Quadrado de Pearson

APÊNDICE 2 - MODELO DE REGRESSÃO LINEAR UNIVARIADA NA ADMISSÃO - ECG (Z) *VERSUS* VARIÁVEIS EXPLICATIVAS

Variável	Beta	P	IC (95%)	
			Mínimo	Máximo
Idade (anos)	-0,027	0,000	-0,034	-0,019
Escolaridade (anos)	0,087	0,000	0,071	0,104
Sexo (feminino)	-0,006	0,946	-0,174	0,163
Tempo atividade física/semana	0,032	0,030	0,003	0,061
Atividade física	0,086	0,313	-0,082	0,254
Tabagismo	0,079	0,353	-0,088	0,246
Etilismo	0,074	0,423	-0,108	0,257
Tempo de DM (anos)	-0,011	0,017	-0,021	-0,002
Hipoglicemia Grave	0,001	0,994	-0,205	0,207
HAS	-0,288	0,010	-0,505	-0,071
PAS (mmHg)	0,000	0,959	-0,005	0,005
PAD (mmHg)	0,009	0,030	0,001	0,016
IMC (kg/m ²)	0,007	0,366	-0,008	0,023
CA(cm)	-0,002	0,525	-0,009	0,004
Escore do PHQ-9	-0,005	0,198	-0,017	0,007
Escore PHQ-9 > 9	-0,082	0,350	-0,255	0,091
Depressão/Ansiedade	-0,013	0,898	-0,212	0,186
Uso de insulina	-0,024	0,786	-0,194	0,147
Hipotireoidismo	-0,073	0,454	-0,264	0,118
DCV	-0,255	0,011	-0,398	-0,052
Retinopatia diabética	-0,311	0,001	-0,488	-0,133
Edema macular	-0,226	0,092	-0,488	0,037
Neuropatia diabética	-0,015	0,895	-0,244	0,214
Doença renal do diabetes	-0,004	0,966	-0,184	0,176
TFGe (ml/min/1,73m ²)	0,005	0,003	0,002	0,008
RAC (mg/g creatinina)	0,000	0,017	0,000	0,000
RAC > 30(mg/g creatinina)	0,043	0,640	-0,136	0,221
TFGe < 60(ml/min/1,73m ²)	-0,187	0,059	-0,382	0,008
HbA1c (%)	-0,019	0,410	-0,063	0,026
HbA1c > 7 (%)	-0,072	0,441	-0,256	0,112
TSH (uUI/l)	0,013	0,425	-0,049	0,076
HDL colesterol (mg/dl)	-0,005	0,136	-0,011	0,002
LDL colesterol (mg/dl)	0,001	0,238	-0,001	0,004
Vitamina B 12 (pg/dl)	0,000	0,421	-0,001	0,000

Nota: DM = *Diabetes Mellitus*, IMC = Índice de massa corporal, CA= Circunferência abdominal, HAS = Hipertensão arterial sistêmica, DCV= Doença cardiovascular, PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire-9*, TFGe = Taxa de Filtração Glomerular estimada, HbA1c = Hemoglobina glicada A1c, RAC = Relação Albumina /Creatinina na urina, TSH = hormônio tireoestimulante, HDL = colesterol rico em lipoproteína de alta densidade, LDL = colesterol rico em lipoproteína de baixa densidade, ECG(z) = Escore Cognitivo Global (escore z)

**APÊNDICE 3 - MODELO DE REGRESSÃO LINEAR MULTIVARIADA NA
ADMISSÃO - ECG (Z) *VERSUS* VARIÁVEIS EXPLICATIVAS SELECIONADAS**

	Beta	P	IC95%		Estatísticas de colinearidade	
			Mínimo	Máximo	Tolerância	VIF
MODELO 1						
Idade	-0,020	0,000	-0,027	-0,013	0,965	1,037
Escolaridade	0,079	0,000	0,063	0,094	0,965	1,037
MODELO 2						
Idade	-0,021	0,000	-0,028	-0,014	0,955	1,047
Escolaridade	0,072	0,000	0,056	0,088	0,942	1,062
Retinopatia diabética	-0,211	0,003	-0,349	-0,074	0,984	1,017
MODELO 3						
Idade	-0,023	0,000	-0,030	-0,015	0,931	1,075
Escolaridade	0,070	0,000	0,054	0,086	0,934	1,070
Retinopatia diabética	-0,205	0,003	-0,342	-0,069	0,982	1,018
PHQ9 > 9	-0,162	0,026	-0,305	-0,019	0,970	1,031

PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire-9*, ECG(Z) = Escore cognitivo global

APÊNDICE 4 - MODELO DE REGRESSÃO LINEAR UNIVARIADA NO SEGUIMENTO – ECG(Z) *VERSUS* VARIÁVEIS EXPLICATIVAS

Variável	Beta	P	IC (95%)	
			Mínimo	Máximo
Idade (anos)	-0,026	0,000	-0,037	-0,016
Escolaridade (anos)	0,086	0,000	0,064	0,108
Sexo (feminino)	-0,042	0,715	-0,270	0,186
Tempo atividade física/semana	0,018	0,241	-0,012	0,047
Atividade física	0,179	0,121	-0,048	0,405
Tabagismo	0,067	0,565	-0,164	0,298
Etilismo	-0,022	0,857	-0,263	0,219
Tempo de DM (anos)	-0,018	0,009	-0,031	-0,004
Hipoglicemia Grave	0,058	0,683	-0,222	0,338
HAS	-0,313	0,026	-0,588	-0,039
PAS (mmHg)	0,002	0,494	-0,004	0,009
PAD (mmHg)	0,008	0,109	-0,002	0,018
IMC (kg/m ²)	0,010	0,388	-0,013	0,033
CA(cm)	-0,001	0,968	-0,009	0,009
Escore do PHQ-9	-0,011	0,193	-0,028	0,006
Escore PHQ-9 > 9	-0,224	0,056	-0,455	0,006
Depressão/Ansiedade	-0,057	0,702	-0,354	0,239
Uso de insulina	-0,039	0,744	-0,196	0,273
Hipotireoidismo	-0,023	0,857	-0,276	0,230
DCV	-0,367	0,004	-0,611	-0,122
Retinopatia diabética	-0,351	0,003	-0,584	-0,118
Edema macular	-0,297	0,122	-0,674	0,080
Neuropatia diabética	0,086	0,553	-0,201	0,374
Doença renal do diabetes	0,011	0,928	-0,223	0,245
TFGe (ml/min/1,73m ²)	0,004	0,187	-0,002	0,009
RAC (mg/g creatinina)	0,000	0,028	0,000	0,000
RAC > 30(mg/g creatinina)	0,037	0,762	-0,203	0,277
TFGe < 60(ml/min/1,73m ²)	-0,127	0,372	-0,407	0,153
HbA1c (%)	0,012	0,706	-0,052	0,076
HbA1c > 7 (%)	-0,029	0,814	-0,276	0,217
TSH (uUI/l)	0,021	0,497	-0,041	0,083
HDL colesterol (mg/dl)	-0,001	0,852	-0,010	0,008
LDL colesterol (mg/dl)	0,005	0,011	0,001	0,008
Vitamina B 12 (pg/dl)	0,000	0,943	-0,001	0,001

Nota: DM = *Diabetes Mellitus*, IMC = Índice de massa corporal, CA= Circunferência abdominal, HAS = Hipertensão arterial sistêmica, DCV= Doença cardiovascular, PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire-9*, TFGe = Taxa de Filtração Glomerular estimada, HbA1c = Hemoglobina glicada A1c, RAC = Relação Albumina /Creatinina na urina, TSH = hormônio tireoestimulante, HDL = colesterol rico em lipoproteína de alta densidade, LDL = colesterol rico em lipoproteína de baixa densidade, ECG(z) = Escore Cognitivo Global (escore z)

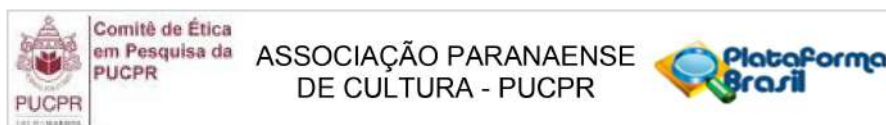
APÊNDICE 5 - MODELO DE REGRESSÃO LINEAR MULTIVARIADA NO SEGUIMENTO - ECG (Z) *VERSUS* VARIÁVEIS EXPLICATIVAS SELECIONADAS

	Beta	P	IC95%		Estatísticas de colinearidade	
			Mínimo	Máximo	Tolerância	VIF
MODELO 1						
Idade	-0,018	0,000	-0,027	-0,008	0,929	1,076
Escolaridade	0,075	0,000	0,053	0,097	0,929	1,076
MODELO 2						
Idade	-0,016	0,000	-0,026	-0,006	0,905	1,104
Escolaridade	0,074	0,000	0,052	0,095	0,926	1,079
DCV	-0,235	0,022	-0,436	-0,034	0,965	1,037
MODELO 3						
Idade	-0,017	0,001	-0,026	-0,007	0,901	1,109
Escolaridade	0,071	0,000	0,049	0,092	0,914	1,094
DCV	-0,257	0,012	-0,456	-0,058	0,956	1,046
PHQ9 > 9	-0,209	0,025	-0,391	-0,026	0,976	1,025

PHQ-9 = *Patient Health Questionnaire-9*, DCV = DOENÇA CARDIOVASCULAR

ECG(Z) = Escore cognitivo global

ANEXO 1 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – PUCPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA DOENÇA CRÔNICA NÃO TRANSMISSÍVEL SOBRE A COGNIÇÃO DE UMA POPULAÇÃO AMBULATORIAL DE REFERÊNCIA DO SUL DO BRASIL

Pesquisador: Cristina Pellegrino Baena

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 69389717.2.0000.0020

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica do Parana - PUCPR

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.224.283

Apresentação do Projeto:

O presente estudo tem como objetivo principal avaliar e quantificar população atendida em hospital de referência. Espera-se entender a prevalência destas alterações nestas populações, bem como estabelecer os possíveis fatores de risco para a disfunção subsidiando a implementação de estratégias de prevenção e tratamento.

Objetivo da Pesquisa:

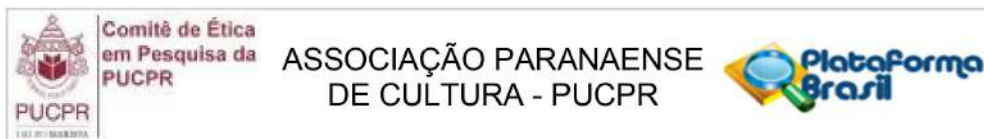
Avaliar e quantificar a prevalência de Disfunções Cognitivas numa população com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2) do complexo Hospitalar Nossa Senhora da Luz de Curitiba. • Avaliar e quantificar a prevalência de Disfunções Cognitivas numa população com Doença Renal Crônica (DRC) do Hospital Nossa Senhora da Luz de Curitiba e correlacionar com a presença de marcadores inflamatórios. • Avaliar e quantificar a prevalência de Disfunções Cognitivas numa população Hipertensa do Hospital Nossa Senhora da Luz de Curitiba e correlacionar com estilo de vida.

Objetivo Secundário: Avaliar fatores de risco clínicos e laboratoriais associados a presença de Disfunções Cognitivas na população estudada

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos relacionados a coleta de material bioquímico serão minimizados uma vez que

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 2.224.283

estes exames serão feitos em uma sub amostra, por profissional treinado e habilitado.

Os pacientes serão informados que caso sintam qualquer desconforto posterior a coleta bioquímica serão atendidos por um dos pesquisadores. A coleta de informação em prontuários não implica em risco direto aos participantes.

Benefícios: Os pacientes não terão benefícios diretos, porém o resultado desta pesquisa contribuirá para a melhora dos níveis assistenciais futuramente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Possível de ser analisada, estritamente do ponto de vista da ética, que é nosso propósito, mediante as informações e alterações que foram providenciadas, ainda que a Resolução 466/13 ampara-nos em questionar a metodologia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Suficientes e satisfatórios.

Recomendações:

Ver conclusões

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências, de maneira geral, foram todas atendidas e as informações agora contidas satisfazem ao juízo da relatoria, para emissão do parecer.

Com relação as OBS, destacadas pelos pesquisadores nas respostas as nossas indagações, do parecer anterior, cumpre-nos respeitosamente esclarecer:

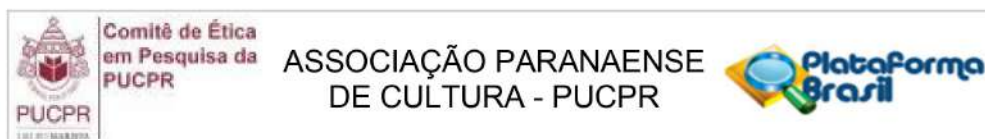
A) Na OBS 1 : "Os autores respeitosamente, questionam ao relator, a que se refere quantidade de pontos de interrogação e exclamação acrescentados aos itens pendentes".

RESPONDEMOS, Os referidos pontos de ? e de !, tiveram o exato propósito em destacar as dúvidas que foram sendo geradas, quando da análise do material postado e sua forma de apresentação;

B) Na OBS 2 : "Sobre a afirmação "Uma amostra de 600 participantes, em regime de ambulatório, não nos parece que seja possível este controle", os autores respeitosamente questionam se o relator apresenta aqui uma pergunta ou afirma que os autores desconhecem a população a ser estudada. A constatação do relator demonstra a falta de conhecimento sobre a assistência ambulatorial realizada no Hospital Nossa Senhora da Luz e extrapola as funções de um relator de Comitê de Ética, para um avaliador de metodologia".

RESPONDEMOS: nossa análise foi efetuada, exclusivamente, sob a óptica da ética, em defesa dos participantes da pesquisa, da boa prática e, inclusive, mesmo que de maneira indireta, dos

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 2.224.283

próprios pesquisadores envolvidos. Não nos cabe questionar a metodologia, diretamente, sendo que a observação se fez em função de controle de riscos aos participantes, em sua forma de mitigá-los. Estamos certos que as informações prestadas e alterações efetuadas, nesta versão, atendem aos preceitos da ética em pesquisas com seres humanos, tendo resultado em melhorias de apresentação do referido projeto.

Considerações Finais a critério do CEP:

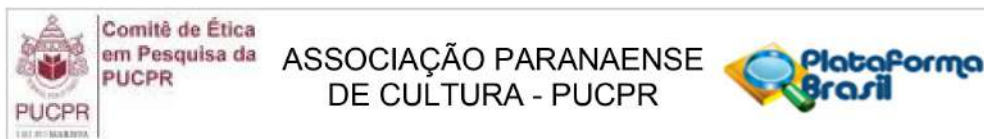
Aprovado

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_920112.pdf	26/07/2017 14:50:55		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_NOVO.pdf	26/07/2017 14:44:26	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	CONCLUSOES_PENDENCIAS.pdf	26/07/2017 09:20:33	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_NOVO.pdf	26/07/2017 09:19:42	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto.pdf	07/06/2017 10:48:42	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZACAO_INSTITUICAO.pdf	12/05/2017 14:10:42	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Outros	TCUD_.pdf	12/05/2017 14:09:54	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_.pdf	12/05/2017 14:08:35	Cristina Pellegrino Baena	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP.pdf	12/05/2017 13:55:29	Cristina Pellegrino Baena	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
 Bairro: Prado Velho CEP: 80.215-901
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3271-2103 Fax: (41)3271-2103 E-mail: nep@pucpr.br



Continuação do Parecer: 2.224.283

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 17 de Agosto de 2017

Assinado por:
NAIM AKEL FILHO
(Coordenador)

Endereço: Rua Imaculada Conceição 1155
Bairro: Prado Velho **CEP:** 80.215-901
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3271-2103 **Fax:** (41)3271-2103 **E-mail:** nep@pucpr.br

ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO DE DADOS DEMOGRÁFICOS, HÁBITOS DE VIDA E HISTÓRICO MÉDICO

Ficha nº: _____	
Pesquisador: _____ Data: ____/____/____ Ambulatório: Cardio ☐ Endocrino ☐ Nefro ☐	
INFORMAÇÕES PESSOAIS	
Paciente: _____ Idade: _____ RUP: _____ 2017: _____ Sexo: Feminino ☐ Masculino ☐	
Aceitou/pôde participar da pesquisa? Sim ☐ Não ☐ Se não, qual o motivo?	
Sem Interesse ☐ Hipoacusia ☐ Déficit Visual ☐ Medicamento Excludente ☐ AVC ou doença neurodegenerativa que afete a cognição ☐ Dificuldade motora incapacitante ☐ AVC com seqüela motora ☐ Não quis realizar coleta ☐ Outro: _____	
Estado Civil: Casado ☐ Divorciado ☐ Separado* ☐ Solteiro ☐ União estável ☐ Viúvo ☐ Escolaridade (em anos de estudo): _____	
Raça: Branca ☐ Negra ☐ Parda ☐ Asiática ☐ Indígena ☐ Renda familiar total: _____ Quantas pessoas residem na moradia? _____	
CONDIÇÕES E HÁBITOS DE VIDA	
Sono	
Você ronca? Sim ☐ Não ☐ Você acorda cansado? Sim ☐ Não ☐	
Atividade física	
Realiza atividade física? Sim ☐ Não ☐ Qual atividade? _____ Quantos dias por semana? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ Quanto tempo por dia? _____	
Televisão	
Assiste televisão? Sim ☐ Não ☐ Quanto tempo por dia? _____ Quantos dias por semana? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐	
Transporte	
Utiliza meio de transporte no dia-a-dia? *2 Sim ☐ Não ☐ Quanto tempo por dia? _____ Quantos dias por semana? 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐	
Tabagismo	
Tabagista ☐ Ex-tabagista ☐ Tabagista-passivo ☐ Não-tabagista ☐ Quantos cigarros por dia? _____ Com que idade iniciou? _____ Até quantos anos fumou? *3 _____	
Etilismo	
Faz uso de bebida alcoólica? Sim ☐ Não ☐ Ex-etilista ☐ Quantas doses por semana? cerveja _____ vinho _____ cachaça _____ vodka _____ whisky _____ Com que idade iniciou? _____ Até quantos anos fez uso? *3 _____	
[1 dose de destilado = 1 copinho (30mL) / 1 dose de vinho = 1 taça (100mL) / 1 dose de cerveja = 1 lata (330 mL)] Fonte: OMS	

COMORBIDADES	
Diabetes	
Tem diabetes?	Sim ☐ Não ☐
Há quanto tempo tem?	_____
Faz uso de medicação?	Sim ☐ Não ☐
Há quanto tempo trata?	_____
Teve algum episódio de hipoglicemia grave no último ano? ^{*4}	
	Sim ☐ Não ☐
Hipertensão	
Tem pressão alta?	Sim ☐ Não ☐
Há quanto tempo tem?	_____
Faz uso de medicação?	Sim ☐ Não ☐
Há quanto tempo trata?	_____
ADESÃO AO TRATAMENTO DE HAS	
Nos últimos sete dias, em quais dias da semana o(a) Sr.(a) não tomou ou tomou a mais pelo menos um comprimido deste remédio?	
Domingo ☐	Segunda ☐ Terça ☐ Quarta ☐ Quinta ☐ Sexta ☐ Sábado ☐
Nestes dias, quantos comprimidos o(a) Sr.(a) deixou de tomar ou tomou a mais no total?	

Como estava sua pressão na última vez que o(a) Sr.(a) mediu?	
PA: _____/_____	
USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS	
Fez uso de antiinflamatórios nos últimos 3 meses? ^{*5}	
	Sim ☐ Não ☐
Qual(is) foi(ram) o(os) medicamento(s) usado(s)? _____	
Em quantos dias da semana faz uso de antiinflamatório?	
	0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐
Há quanto tempo? _____	
EXAME FÍSICO	
Saturação de O ₂ (em ar ambiente): _____	
Pressão Arterial: _____/_____	
Peso: _____	
Estatura: _____	
Circunferência abdominal: _____	
Circunferência de pescoço: _____	

^{*1}Separado: estado civil "casado" mas afetivamente separado.

^{*2}Qualquer meio de transporte é válido, desde que a pessoa fique parada. Carro/ônibus, motorista ou não.

^{*3}Se o paciente for atualmente fumante ou alcoolista, preencher com a idade atual do paciente.

^{*4}Hipoglicemia grave: hipoglicemia que requeira atendimento de emergência ambulatorial ou hospitalar ou que não necessite de atendimento mas que requeira ajuda de terceiros para tratamento.

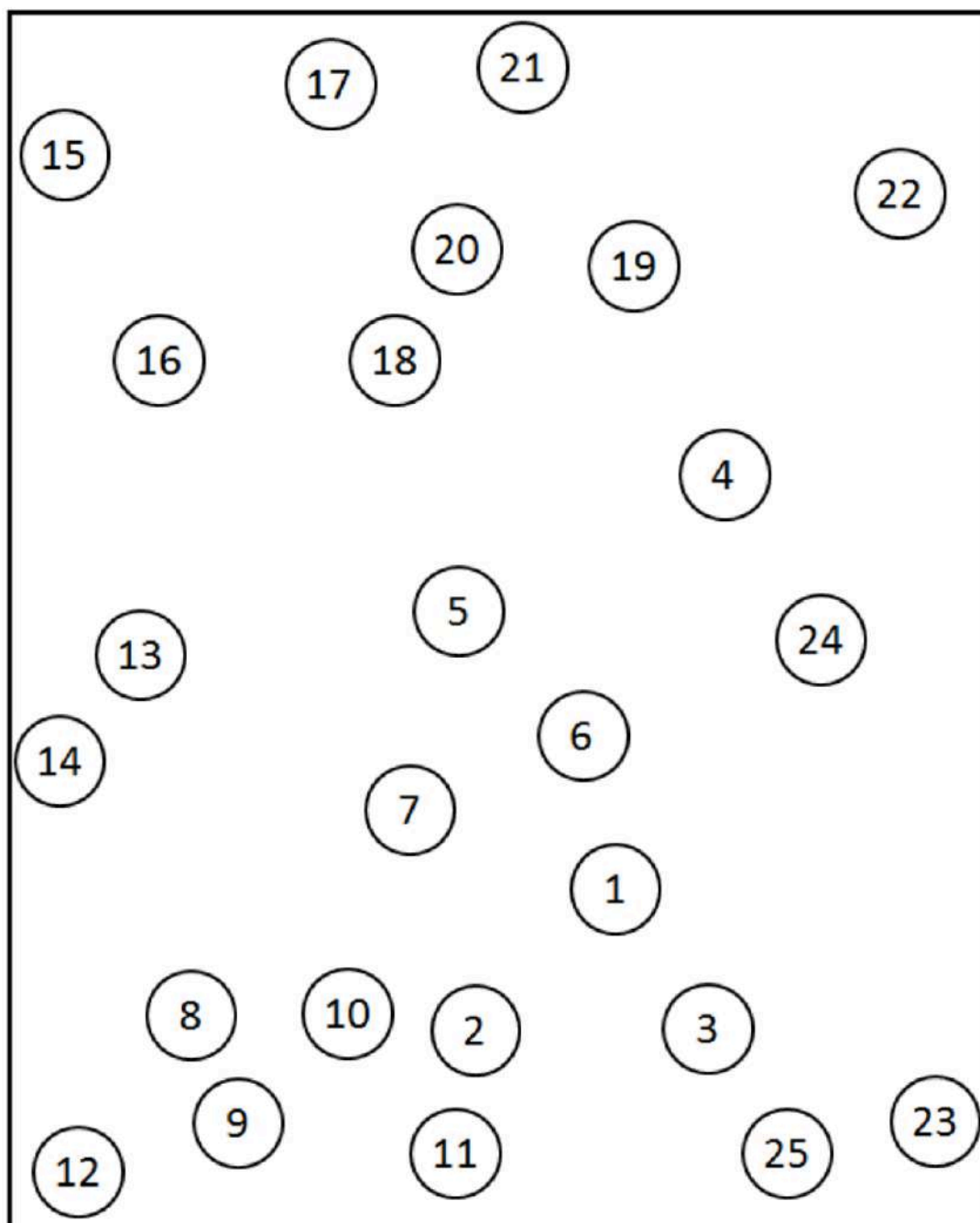
^{*5}Qualquer antiinflamatório, seja AINE ou corticoide.

ANEXO 3 – TESTE DE TRILHAS A

Trail Making Test Part A

Nome do paciente: _____

Data: _____

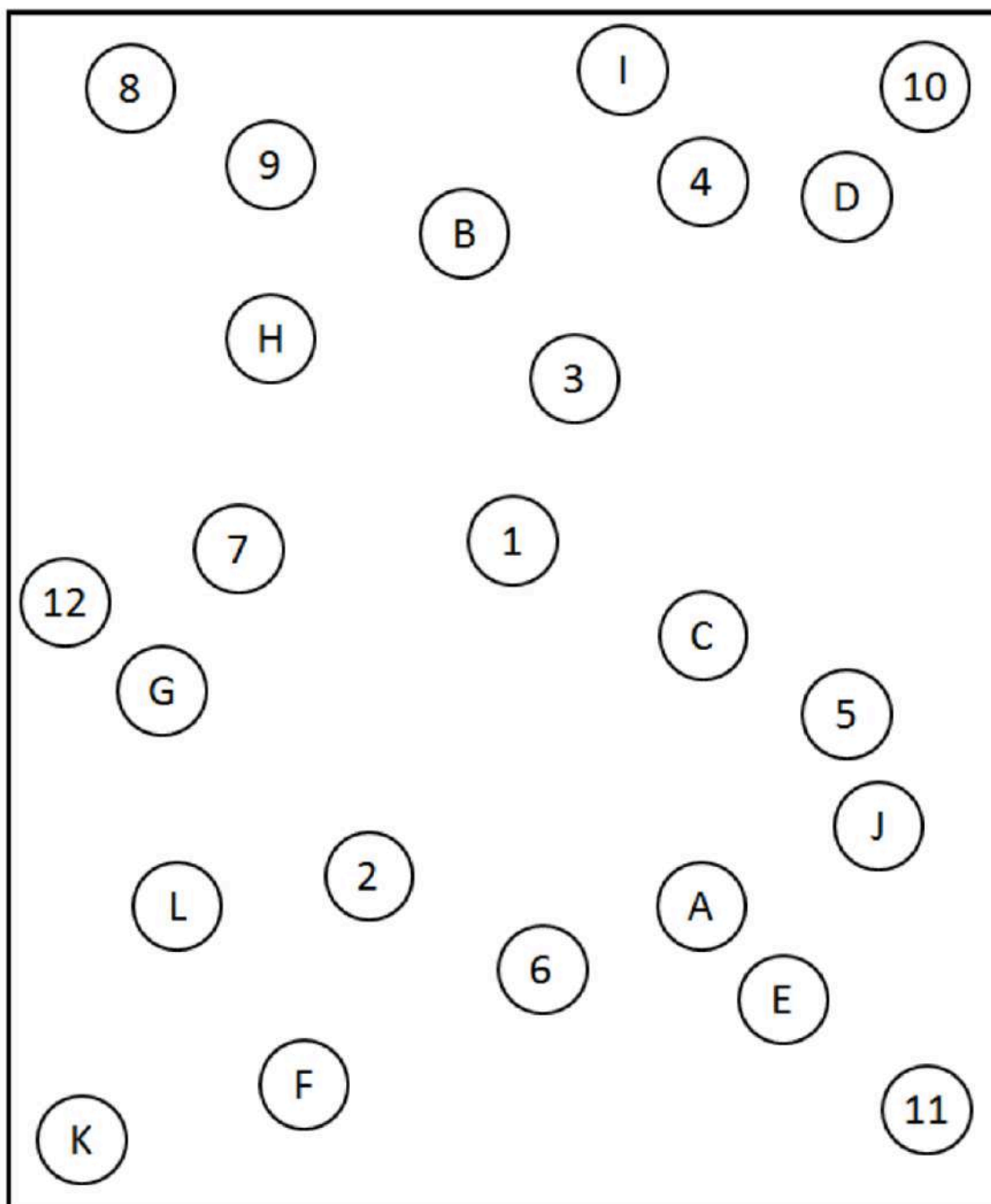


ANEXO 4 – TESTE DE TRILHAS B

Trail Making Test Part B

Nome do paciente: _____

Data: _____



ANEXO 5 – TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA

FLUÊNCIA VERBAL: ANIMAIS

- Diga ao paciente: ***“Vou marcar 1 minuto no relógio, e quero que nesse tempo você me fale o nome de todos os animais que você puder se lembrar. Vale dizer o nome de qualquer bicho ou animal”.***
- Certifique-se de que a pessoa entendeu a instrução. Se necessário, exemplifique: ***“se eu estivesse pedindo nomes de frutas, vocêalaria maçã, laranja, etc., entendeu?”.***
- Se compreendeu as instruções, diga: ***“pode começar”.*** O examinador cronometra 1 minuto e anota as respostas do paciente nesse tempo. Se houver denominações diferentes para um mesmo animal segundo o sexo (boi, vaca, etc), considere as 2 respostas.

O escore final corresponde ao número total de animais lembrados em 1 minuto.

Escore:



ANEXO 6 – TESTE DE LISTA DE PALAVRAS

Memória Imediata

Lista de Palavras para Fixação e Recordação					
1ª tentativa		2ª tentativa		3ª tentativa	
Manteiga		Praia		Cabana	
Braço		Braço		Bilhete	
Praia		Cabana		Poste	
Carta		Manteiga		Rainha	
Rainha		Poste		Motor	
Cabana		Motor		Carta	
Poste		Erva		Erva	
Bilhete		Rainha		Braço	
Erva		Bilhete		Manteiga	
Motor		Carta		Praia	
Score		Score		Score	

Seguir para o PHQ-9 e contar 5 minutos. Após os 5 minutos, solicitar ao indivíduo que recorde as 10 palavras.

Evocação das Palavras

Lista de palavras recordadas após 5 minutos	
Manteiga	
Braço	
Praia	
Carta	
Rainha	
Cabana	
Poste	
Bilhete	
Erva	
Motor	
Score	

Logo em seguida, apresentar a lista de 20 palavras para o paciente.

Lista de Palavras para Reconhecimento	
Igreja	
Rainha	
Café	
Cabana	
Manteiga	
Chinelo	
Dólar	
Poste	
Braço	
Aldeia	
Praia	
Corda	
Cinco	
Bilhete	
Carta	
Tropa	
Hotel	
Erva	
Montanha	
Motor	
Score	

ANEXO 7 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Escolaridade: _____ Estado Civil: _____

Avaliador: _____

Data da Avaliação: ____/____/____

ORIENTAÇÃO

Dia da Semana (1 ponto)..... ()

Dia do mês (1 ponto)..... ()

Mês (1 ponto)..... ()

Ano (1 ponto)..... ()

Hora aproximada (1 ponto)..... ()

Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)..... ()

Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)..... ()

Bairro ou rua próxima (1 ponto)..... ()

Cidade (1 ponto)..... ()

Estado (1 ponto)..... ()

MEMÓRIA IMEDIATA

Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente, pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta..... ()

Depois, repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois a mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto).. ()

Alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente.

EVOCAÇÃO

Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)..... ()

LINGUAGEM

Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)..... ()

Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)..... ()

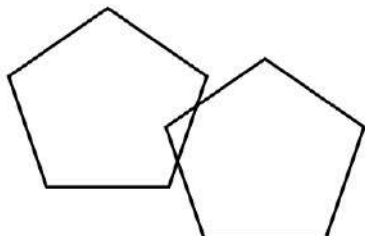
Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos)..... ()

Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)..... ()

Escrever uma frase (1 ponto)..... ()

Copiar um desenho (1 ponto)..... ()

ESCORE: (____/30)



ANEXO 8 – PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9

Versão em português do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), adaptada por Santos et al.

AGORA VAMOS FALAR SOBRE COMO O(A) SR.(A) TEM SE SENTIDO NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS.

1) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
2) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu para baixo, deprimido(a) ou sem perspectiva?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
3) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo ou dormiu mais do que de costume?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
4) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu cansado(a) ou com pouca energia?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
5) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve falta de apetite ou comeu demais?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
6) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu mal consigo mesmo(a) ou achou que é um fracasso ou que decepcionou sua família ou a você mesmo(a)?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
7) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve dificuldade para se concentrar nas coisas (como ler o jornal ou ver televisão)?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
8) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve lentidão para se movimentar ou falar (a ponto das outras pessoas perceberem), ou ao contrário, esteve tão agitado(a) que você ficava andando de um lado para o outro mais do que de costume?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
9) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) pensou em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto(a)?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
10) Considerando as últimas 2 semanas, os sintomas anteriores lhe causaram algum tipo de dificuldade para trabalhar ou estudar ou tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?	(0) Nenhuma dificuldade (1) Pouca dificuldade (2) Muita dificuldade (3) Extrema dificuldade

Pontuação Total: _____

ANEXO 9 – STROBE CHECKLIST

STROBE Statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Page No
Title and abstract	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	Folha de rosto
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	Folha de resumo
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	19-37
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	38
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	39
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	39
Participants	6	(a) Cohort study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up Case-control study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls Cross-sectional study—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	39-40
		(b) Cohort study—For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed Case-control study—For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	40-45
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	40-45
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	40-45
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	39
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	45
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	45
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	45
		(c) Explain how missing data were addressed	

		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed <i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed <i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	45
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Partici- pants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	46
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	46
		(c) Consider use of a flow diagram	47
Descrip- tive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	48-49
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Ap- pen- dice
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	48
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	50-53
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	50-53
Main re- sults	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	51-53
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	51-53 Ap- pen- dice
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key re- sults	18	Summarise key results with reference to study objectives	54-61
Limita- tions	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	61
Interpreta- tion	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limita- tions, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant ev- idence	61
Generali- sability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	61
Other information			

Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	Folha in- forma- tiva
---------	----	---	--------------------------------

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.