

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
Residência Médica em Psiquiatria

Débora Araújo Mendes Vilela

**A RELAÇÃO ENTRE DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E DOENÇA
DE ALZHEIMER**

São Paulo
2022

Débora Araújo Mendes Vilela

**A RELAÇÃO ENTRE DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E DOENÇA
DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de Residência
Médica de Psiquiatria da Universidade
de Santo Amaro – UNISA, como requisito
parcial para obtenção do título de
Especialista em Psiquiatria.

Orientadora: Dra. Cláudia Martins
Santana

São Paulo

2022

V775r Vilela, Débora Araújo Mendes

A relação entre declínio cognitivo subjetivo e doença de alzheimer
/ Débora Araújo Mendes Vilela. – São Paulo, 2022.

48 f.: il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em
Psiquiatria) - Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientador: Profa. Me. Claudia Martins Santana

1. Disfunção cognitiva. 2. Doença de Alzheimer. 3.
Biomarcadores. I. Santana, Claudia Martins, orient. II. Universidade
Santo Amaro. III. Título.

Débora Araújo Mendes Vilela

**A RELAÇÃO ENTRE DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO E DOENÇA
DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica de Psiquiatria da Universidade de Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Psiquiatria.

São Paulo, 17 de fevereiro de 2022.

Banca Examinadora

Profa Dra. Jane de Eston Armond

Prof. Dr. Júlio Cesar Massonetto

Profa Dra. Patricia Colombo de Souza

Profa. Dra. Sonia Maria Motta Palma

Conceito Final: _____

Em primeiro lugar a Deus e à minha família, em especial a meu pai Ronnie e minha mãe Maria da Piedade, que através do seu amor e parceria consegui realizar esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me concedido coragem e força para persistir nos momentos difíceis e nos obstáculos presentes ao longo do caminho.

À minha família maravilhosa pelo seu apoio incondicional. Em especial à minha mãe Maria da Piedade pelo exemplo de força e fé, pelo seu carinho e exemplo de mulher forte e batalhadora. Ao meu pai Ronnie, exemplo de homem, marido e pai, que está presente em todos os momentos me dando força e me incentivando e que me inspira a ser uma pessoa melhor todos os dias. A minha irmã Raquel pelo seu carinho. E a Eva, alegria da nossa família. Amo muito vocês!

Agradeço ao Rogê, por estar ao meu lado durante todos estes anos e por me acolher tão bem em São Paulo.

Aos meus amigos por todo apoio, em especial a Simone e Ana Luiza, que participaram de todos os momentos da minha formação, mesmo à distância.

Aos professores e preceptores, exemplos de profissionais íntegros e competentes, obrigada por todos os ensinamentos, e por fazerem da UNISA a melhor residência de Psiquiatria.

À minha orientadora Dra. Claudia Martins Santana, sempre dedicada e exemplo de profissional, que me inspira no amor ao cuidado da população idosa e sem a qual não seria possível a realização deste trabalho.

Aos pacientes por me ensinarem tanto e me ajudarem a evoluir profissionalmente.

Aos meus colegas de residência, com quem tive o prazer de dividir o ambulatório e fizeram parte desta caminhada. Em especial, à Edda, Karina e Ricardo, que estão comigo desde o início desta jornada. Edda, obrigada por se fazer presente e companheira, principalmente nesta reta final.

Aos funcionários da UNISA, em especial à dona Emília, por todo o seu carinho.

Muito obrigada!

RESUMO

Os indivíduos com queixas cognitivas subjetivas foram classificados como pessoas preocupadas por muitos anos, visto que suas queixas foram relatadas no contexto da função clínico-neuropsicológica normal. Foi a partir da década de 80 que o conceito de declínio cognitivo subjetivo (DCS) foi introduzido pela primeira vez e, desde o início, foi sugerido que ele pudesse ser uma apresentação precoce de uma doença neurodegenerativa. Jessen e colaboradores, em 2014, evidenciaram que a incidência de Doença de Alzheimer (DA) em indivíduos com queixas cognitivas subjetivas foi 1,5 vezes maior do que no grupo controle e que quando os sujeitos com queixas de memória relataram preocupação com seu declínio cognitivo, essa taxa de conversão aumentou para 2,44 vezes. Até 2014, inúmeras nomenclaturas foram utilizadas para denominar este quadro e foi com o grupo de trabalho conhecido como Iniciativa de Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS-I) que o termo declínio cognitivo subjetivo foi consagrado e critérios diagnósticos padronizados foram elaborados. Um outro objetivo deste trabalho foi listar características específicas associadas ao DCS que aumentam a probabilidade de um estágio de DA pré-clínica, conhecidas como DCS *plus*. Com o envelhecimento da população torna-se imperativo a detecção precoce da DA, visto que ela é a causa mais importante de demência na população idosa, tornando possível uma intervenção precoce antes que os sintomas clínicos significativos se manifestem.

Palavras-chave: Disfunção cognitiva. Doença de Alzheimer. Biomarcadores.

ABSTRACT

Individuals with subjective cognitive complaints were classified as worried people for many years, as their complaints were reported in the context of normal clinical-neuropsychological function. It was from the 1980s that the concept of subjective cognitive decline (DCS) was first introduced and from the beginning it was suggested that it may be an early presentation of a neurodegenerative disease. Jessen et al., in 2014, showed that the incidence of Alzheimer's Disease (AD) in subjects with subjective cognitive complaints was 1.5 times higher than in the control group and that when subjects with memory complaints reported concern about their cognitive decline, that conversion rate increased to 2.44 times. Until 2014, numerous nomenclatures were used to name this framework and it was with the work group known as the Subjective Cognitive Decline Initiative (DCS-I) that the term subjective cognitive decline was enshrined and standardized diagnostic criteria developed. Another objective of this work was to list specific features associated with DCS that increase the probability of a preclinical stage of AD, known as DCS plus. As the population ages, early detection of AD becomes imperative, as it is the most important cause of dementia in the elderly population, making early intervention possible before significant clinical symptoms appear.

Keywords: Cognitive dysfunction. Alzheimer's disease. Biomarkers.

LISTA DE SIGLAS

DCS	Declínio cognitivo subjetivo
DA	Doença de Alzheimer
CCL	Comprometimento cognitivo leve
AIVD's	Atividades instrumentais da vida diária
LCR	Líquido cefalorraquidiano
DCS-I	Iniciativa de Declínio Cognitivo Subjetivo
CDR	Clinical Dementia Rating
NMDA	N-metil-D-aspartato
NIA-AA	National Institute on Aging and Alzheimer's Association
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
CF	Conectividade funcional
RMP	Rede de modo padrão
HHA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. RESULTADOS	15
5. DISCUSSÃO	23
5.1 Histórico e definição do DCS e sua relação com a DA	23
5.2 Etiologia do DCS	30
5.3 Avaliação e diagnóstico do DCS	32
5.4 Relação do DCS com os biomarcadores da DA e sua progressão	35
5.5 Intervenções.....	40
6. CONCLUSÃO.....	43
REFERÊNCIAS.....	44

1. INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população, as preocupações com o declínio cognitivo estão se tornando um tema cada vez mais relevante durante as consultas médicas, estando associadas a diferentes níveis objetivos de comprometimentos cognitivo e funcional, que são revelados por exames clínicos e neuropsicológicos. O transtorno neurocognitivo maior é o nível mais grave desse comprometimento e é definido por déficits cognitivos que prejudicam o funcionamento diário e levam à perda de independência. Semelhante à demência, o comprometimento cognitivo leve (CCL) também é caracterizado por um comprometimento cognitivo objetivo, no entanto, em contraste com o quadro demencial, o funcionamento diário de indivíduos com CCL permanece sem alterações e a independência preservada (JESSEN et al., 2020). Alguns indivíduos experimentam preocupações sobre um declínio na função cognitiva, mas realizam testes cognitivos dentro dos limites normais e preservam as atividades instrumentais da vida diária (AIVDs). Na prática clínica, esses indivíduos geralmente são considerados saudáveis. Independentemente da ausência de evidências de comprometimento cognitivo objetivo, o declínio subjetivo da função cognitiva experimentado pelos indivíduos pode se tornar cada vez mais importante para os médicos, porque o número de indivíduos com essas preocupações que procuram ajuda e aconselhamento médico está aumentando (JESSEN et al., 2020; SMART et al., 2017).

O declínio cognitivo subjetivo (DCS) é relativamente comum, especialmente em pessoas idosas. Os relatos de sua prevalência em várias populações variam de aproximadamente 10% a até 88% (DARDENNE et al., 2017). Nos últimos anos, ele ganhou atenção como um preditor chave para distúrbios neurocognitivos incidentes. Conforme mostrado em uma meta-análise recente, aqueles com DCS tiveram uma taxa de conversão anual de 6,6% para comprometimento cognitivo leve e 2,3% para demência (em contraste com 1% naqueles sem DCS) ao longo de um período de 4 anos (LIEW, 2020). No entanto, apesar do fato de que o DCS pode realmente ser considerado como um estágio clínico com alto valor preditivo para o desenvolvimento futuro de declínio cognitivo ou demência, até agora, o seu diagnóstico é amplamente baseado em queixas auto-relatadas e ausência de qualquer sinal clínico (LAZAROU et al., 2019).

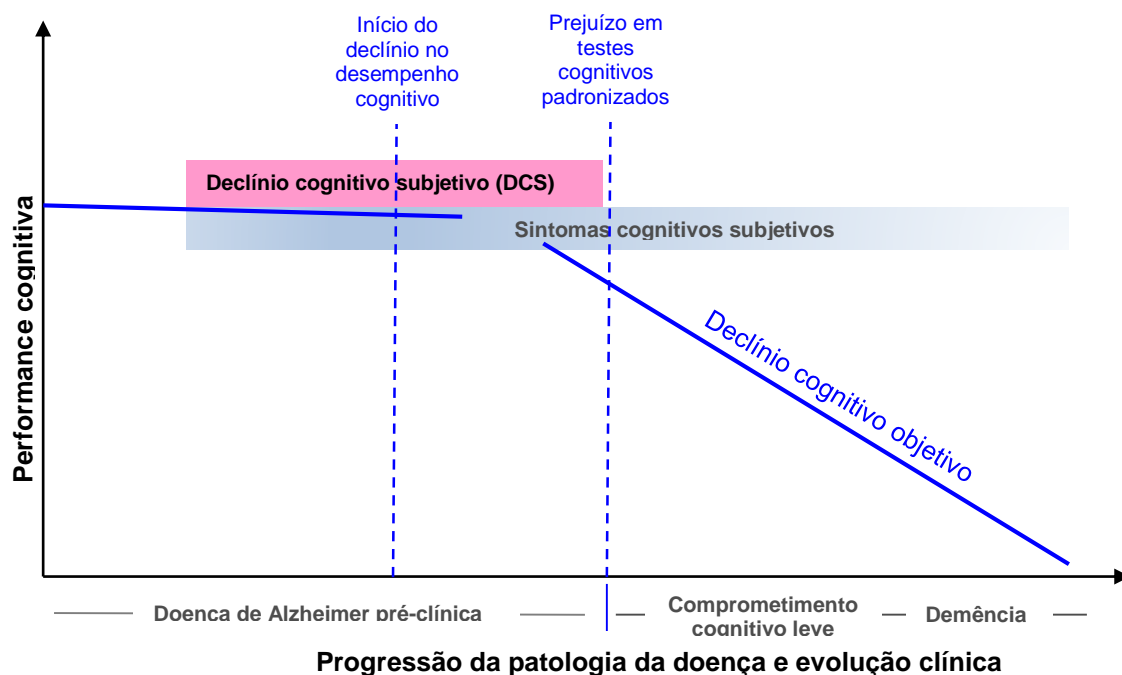


Figura 1 - Curso do declínio cognitivo em relação à progressão da patologia da doença de Alzheimer (DA). Conforme o modelo proposto por Rabin, Smart e Amariglio (2017), o declínio cognitivo subjetivo (DCS) como entidade diagnóstica é representado pelo sombreado vermelho e ocorre na fase tardia da DA pré-clínica. Aqueles com DCS experimentam declínio cognitivo sutil (linha pontilhada azul à esquerda) não detectável em testes padronizados. Em algum ponto crítico, a carga da doença subjacente contribui para um nível de declínio cognitivo que o indivíduo não pode mais compensar, deflagrando comprometimento cognitivo leve (CCL) e o prejuízo em testes padronizados (linha pontilhada azul à direita). No estágio de CCL, o DCS como uma entidade diagnóstica não está mais presente (extremidades das barras vermelhas), mas auto-relatos de dificuldades/declínio cognitivos estão presentes e esses sintomas cognitivos subjetivos são representados por um gradiente sombreado de cinza claro a escuro ao longo dos estágios da doença. Nos estágios iniciais, o indivíduo não relata queixas cognitivas até que a patologia subjacente comece a afetar a função cognitiva percebida e à medida que o comprometimento cognitivo objetivo (linha sólida azul) progride, a barra cinza desaparece lentamente, sugerindo que os auto-relatos de dificuldade cognitiva diminuem à medida que o CCL tardio e a demência ocorrem, consistente com anosognosia.

Fonte: Adaptado de (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017)

O envelhecimento normal, de acordo com Harada e colaboradores (2013), está associado a declínios em certas habilidades cognitivas, como a velocidade de processamento e certas habilidades de memória, linguagem, habilidades visuoespaciais e funções executivas. No entanto, essas mudanças são pequenas e não devem resultar em prejuízo na funcionalidade. Além disso, os indivíduos não apresentam um sentimento auto percebido de esquecimento ou qualquer outro prejuízo em qualquer função cognitiva. Suas pontuações de corte nos testes neuropsicológicos padronizados e validados, bem como nas respectivas ferramentas

de triagem (ou seja, Escala de Deterioração Global, CDR, etc.) estão dentro da faixa da normalidade. Em suma, a única diferenciação entre o DCS e envelhecimento normal é que o primeiro tem uma sensação consistente de piora gradual da memória cognitiva sutil em comparação com o passado, mas sem declínio objetivo medido por testes neuropsicológicos em comparação ao CCL ou a doença de Alzheimer (LAZAROU et al., 2019).

Historicamente, muitos idosos com DCS podem ter sido considerados pelos profissionais de saúde como pessoas preocupadas. De fato, as queixas subjetivas relacionadas à cognição estão frequentemente associadas a fatores de humor, ansiedade e personalidade, bem como doenças clínicas. No entanto, evidências emergentes de estudos longitudinais de envelhecimento indicam que adultos com DCS são mais propensos do que seus pares saudáveis a apresentar biomarcadores da DA, como depósito amiloide e neurodegeneração. Isso sugere que, para alguns idosos, o DCS pode representar uma fase pré-clínica da doença de Alzheimer (SMART et al., 2017).

Em 2015, aproximadamente 46,8 milhões de pessoas em todo o mundo viviam com quadros demenciais, e esse número deve quase dobrar a cada 20 anos, chegando a 74,7 milhões em 2030. A doença de Alzheimer continua a ser a causa mais comum de demência, com uma incidência dramaticamente crescente nos últimos anos que deve chegar a 115 milhões em 2050, de acordo com o World Alzheimer Report, 2018 (SMART et al., 2017). Pesquisas significativas e esforços clínicos têm sido direcionados para encontrar agentes modificadores da doença para diminuir ou atrasar a taxa de progressão do envelhecimento cognitivo normal para a demência. Apesar desses esforços, até o momento, não há intervenção conhecida para curar ou mesmo afetar de forma confiável o curso da DA (SMART et al., 2017; WANG et al., 2020).

A doença de Alzheimer é um distúrbio progressivo com uma fase assintomática de longa duração seguida por uma fase de pré-demência sintomática e, finalmente, pelo estágio de demência. Com base no modelo dinâmico conduzido pela cascata amilóide, os processos fisiopatológicos da DA começam vários anos antes do início dos sintomas clínicos. Esses processos fisiopatológicos que ocorrem no cérebro são detectáveis de forma confiável in vivo pelo líquido cefalorraquidiano (LCR) ou por

biomarcadores de imagem, que são necessários para o diagnóstico de DA na fase de pré-demência (PARNETTI et al., 2019). Ter como alvo indivíduos no estágio assintomático da DA em estudos de prevenção pode ser a abordagem mais eficaz, portanto, há um interesse crescente em detectar o mais cedo possível os primeiros sinais da patologia da DA. Essa fase pré-clínica tem sido mencionada com diferentes termos na literatura, mas foi recentemente nomeada como Declínio Cognitivo Subjetivo e uma estrutura conceitual comum foi estabelecida para pesquisa pelo DCS-Initiative (LAZAROU et al., 2019; LÓPEZ-SANZ et al., 2016).

2. OBJETIVOS

Avaliar a correlação entre o Declínio Cognitivo Subjetivo e a Doença de Alzheimer em sua evolução longitudinal e os possíveis determinantes para a sua progressão. Como trata-se de um assunto relativamente recente, este trabalho procurou aprofundar-se no tema, explorando também o seu aspecto histórico, os possíveis diagnósticos diferenciais e tratamentos desta condição.

3. METODOLOGIA

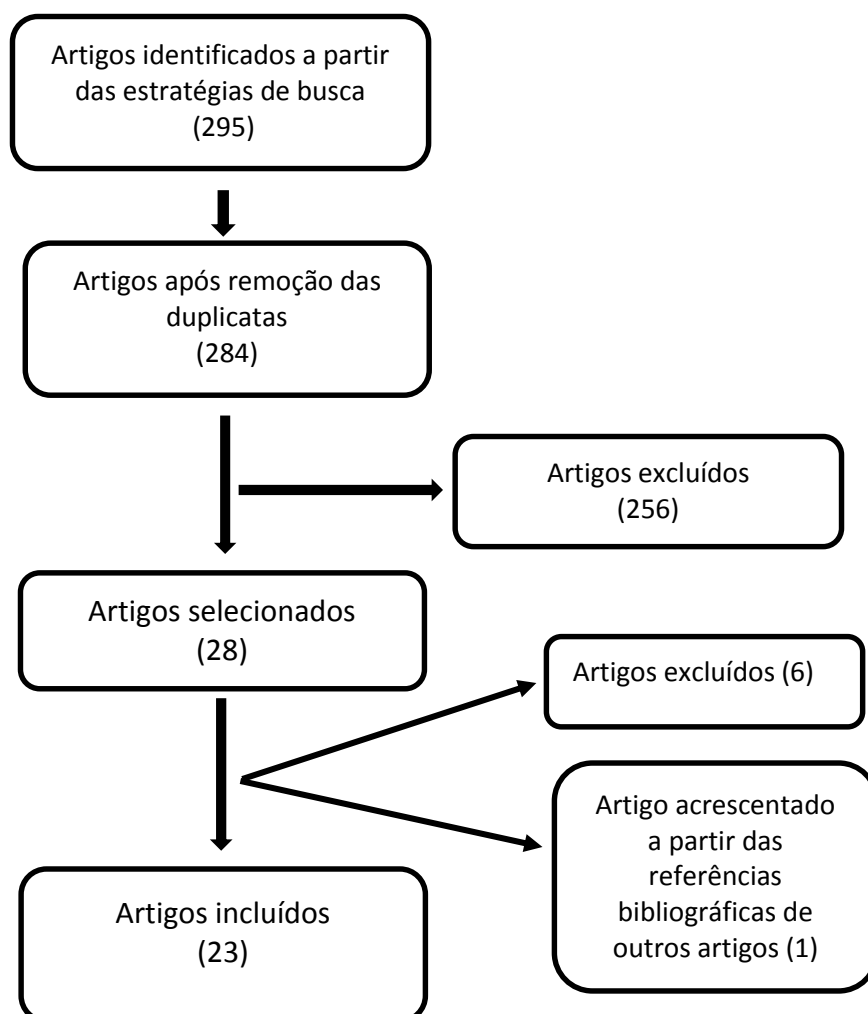
Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, um método que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa bibliográfica foi realizada nas plataformas eletrônicas Pubmed e Cochrane, utilizando os seguintes descritores: *Subjective Cognitive Decline* AND *Alzheimer dementia* AND *Association*. Foram selecionados artigos publicados entre os anos de 2016 e 2021. Os seguintes critérios de inclusão foram considerados: artigos em português e inglês; estudos prospectivos e retrospectivos observacionais, ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises e artigos que correlacionassem as variáveis propostas. Os seguintes tipos de estudos foram excluídos: relatos de caso, resumos de congressos, resumos de artigos em andamento, estudos que não correlacionassem o declínio cognitivo subjetivo a Doença de Alzheimer e artigos anteriores a 2016.

4. RESULTADOS

A partir das estratégias de buscas elucidadas na metodologia foram encontrados 295 artigos, sendo 267 excluídos e 28 selecionados para o estudo. As razões para exclusão foram: 3 não estavam em língua portuguesa ou inglesa (japonês), 11 estavam duplicados, 12 não se enquadravam nos tipos de estudos escolhidos, 5 eram resumos de pôsteres de congressos, 1 artigo foi publicado anteriormente a 2016 e 235 não correlacionavam os descritores e não atendiam aos objetivos do trabalho. Após a leitura dos artigos, 5 não se aprofundavam na correlação dos temas propostos e foram excluídos e um artigo descrevia um estudo em andamento ainda sem resultados e por este motivo, também foi excluído. Um artigo foi acrescentado pela sua importância sobre o tema e por ter sido utilizado como referência bibliográfica para a maioria dos artigos selecionados.

A figura 1 resume as estratégias de busca utilizadas:



Quadro 1 – Análise de artigos e resultados

Autor	Periódico e ano	Título	Objetivo	Resultado
Rabin LA, Smart CM, Amariglio RE.	Annual Review of Clinical Psychology 2017	Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease	Analisar as características essenciais do declínio cognitivo subjetivo associadas a Demência de Alzheimer pré-clínica e abordagens de medição atuais.	Há evidências de que idosos com DCS têm uma probabilidade aumentada de anormalidades de biomarcadores consistentes com a patologia da DA e um risco aumentado de demência.
Jessen F, et al.	Lancet Neurol. 2020	The characterisation of subjective cognitive decline	Avaliar estudos que examinem a associação do DCS e DA pré-clínica dentro das estruturas de pesquisa atuais.	O risco de comprometimento cognitivo leve e demência é aumentado em indivíduos com declínio cognitivo subjetivo.
Wang X, et al	Molecular Neurodegeneration 2020	Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease	Avaliar as principais características de imagem e os principais achados em relação ao declínio cognitivo subjetivo relacionada à DA.	As técnicas de neuroimagem têm grande potencial para identificar as alterações patológicas subjacentes associadas ao DCS.
Lautenschlager NT, Cox KL, Ellis KA.	Dialogues in Clinical Neuroscience 2019	Physical activity for cognitive health: what advice can we give to older adults with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment?	Destacar as evidências acumuladas sobre os benefícios da atividade física para o declínio cognitivo subjetivo e o comprometimento cognitivo leve na prevenção dos quadros demenciais.	Pesquisas futuras são necessárias para ajudar a informar conselhos específicos sobre o tipo de exercício, intensidade, "dose" e estratégias eficazes para encorajar a mudança de comportamento.

Muñoz N, et al.	Behavioural Neurology 2020	Personality Factors and Subjective Cognitive Decline: The FACEHBI Cohort	Verificar se as dimensões e traços definidos pelo Questionário de Personalidade de Zuckerman-Kuhlman diferenciam os indivíduos com DCS da população geral.	Indivíduos com DCS têm baixo nível de energia e não gostam de uma vida ativa e ocupada. (N =187)
Ebenau JL, et al	Neurology 2020	ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline	Investigar a relação entre o sistema de classificação ATN e o risco de demência e declínio cognitivo objetivo em indivíduos com DCS.	Entre os indivíduos que apresentam DCS, aqueles com um perfil de alterações dos biomarcadores ATN (A – T + N +, A + T – N–, A + T + N– e A + T + N +) estavam em maior risco para o desenvolvimento de demência. (N=693)
Liew TM.	Liew Alzheimer's Research & Therapy 2020	Trajectories of subjective cognitive decline, and the risk of mild cognitive impairment and dementia	Avaliar o risco de progressão do DCS para o comprometimento cognitivo leve e quadros de demência.	O DCS intermitente previu um maior risco de distúrbios neurocognitivos, mas apenas na faixa etária >75 anos, enquanto DCS persistente previu o maior risco de forma consistente entre os grupos de idade mais jovens e mais velhos. (N=5661)
Corlier FW, et al.	Alzheimer Dis Assoc Disord. 2020	Association between cognitive test performance and subjective cognitive decline in a diverse cohort of older adults:	Avaliar a relação entre o DCS, medido pelo declínio autoavaliado nas atividades cotidianas de base cognitiva e	O DCS diferiu por idade, nível de escolaridade e sintomas depressivos, com participantes mais velhos, com menor tempo de educação formal

		findings from the KHANDLE study	os fatores sociodemográficos e psicológicos.	e com sintomas depressivos mais graves percebendo maior prejuízo da cognição. (N=1615)
Dufouil C, et al.	Alzheimer's Research & Therapy 2017	Cognitive and imaging markers in nondemented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort	Analisar entre os participantes com queixas cognitivas subjetivas isoladas ou com CCL as alterações observadas na RNM crânio.	A carga de lesões de substância branca foi maior nos participantes com CCL. N=2233
Parnetti L, et al.	Alzheimer's Research & Therapy 2019	Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis	Estimar a prevalência da positividade de biomarcadores fisiopatológicos da DA no LCR e PET amiloide.	A prevalência geral estimada de DA pré-clínica foi de 22% (IC 95% = 18–26%), com a taxa de positividade do biomarcador sobreposta em indivíduos cognitivamente normais e pessoas com declínio cognitivo subjetivo.
Chen J, et al.	Aging 2021	rTMS modulates precuneus-hippocampal subregion circuit in patients with subjective cognitive decline	Investigar se a estimulação magnética transcraniana repetitiva (rTMS) poderia melhorar a conectividade de sub-regiões hipocampais que estão alteradas em indivíduos com DCS.	A manipulação de rTMS do circuito pré-cuneiforme-hipocampal pode prevenir a progressão da doença, melhorando a memória. (N=99)
Dardenne S, et al.	Journal of Alzheimer's Disease 2017	Memory Complaints and Cognitive Decline: Data from the	Examinar se a escala de McNair e Kahn pode prever declínio cognitivo e, se	Houve uma relação significativa entre o escore da Escala de McNair

		GUIDAGE Study	houver, rastrear quais das questões desta escala seriam melhor prever este declínio cognitivo.	e Kahn e o declínio no desempenho cognitivo. (N=1307)
Lazarou I, et al.	Clinical Neurophysiology 2019	Is brain connectome research the future frontier for subjective cognitive decline? A systematic review	Analisar se há semelhança do conectoma cerebral e as alterações de conectividade funcional (CF) no DCS em relação ao CCL e a DA.	Conexões e interrupções da CF aparentes foram observadas nas redes de substância branca, rede de modo padrão e de substância cinzenta em DCS com relação ao CCL e DA.
Smart CM, et al.	Neuropsychol Rev 2017	Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations	Examinar os benefícios da intervenção não farmacológica (INF) em pessoas com DCS.	A INF pode beneficiar a função cognitiva atual em pessoas com DCS.
Lin Y, et al.	Neurological Sciences 2018	Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease	Discutir a evolução conceitual do DCS como uma entidade e elucidar o papel do líquido cefalorraquidiano e biomarcadores de neuroimagem no seu acompanhamento.	As técnicas de neuroimagem são as mais promissoras, dado sua não invasão, acessibilidade e relativo baixo custo.
Cheng YW, Chen TF, Chiu MJ.	Neuropsychiatric Disease and Treatment 2017	From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline:	Avaliar a correlação de biomarcadores da DA em indivíduos com DCS e sua relação com o	Os biomarcadores podem ajudar a especificar indivíduos com patologia de Alzheimer

		conceptual and methodological evolution	prejuízo cognitivo futuro.	subjacente. Enquanto isso, o DCS pode fornecer uma oportunidade de estudar como diferentes processos patológicos interagem para influenciar os resultados cognitivos.
López-Sanz D, et al.	Scientific Reports 2016	Alpha band disruption in the AD continuum starts in the Subjective Cognitive Decline stage: a MEG study	Avaliar a atividade da banda alfa medida com MEG em idosos com DCS e CCL	As alterações relacionadas à DA podem começar no estágio de DCS, com uma redução na potência relativa alfa. (N=131)
Gagliardi G, et al.	Journal of Alzheimer's Disease 2019	Which Episodic Memory Performance is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers in Elderly Cognitive Complainers? Evidence from a Longitudinal Observational Study with Four Episodic Memory Tests	Determinar quais medidas da memória episódica, entre três testes usados clinicamente e um teste de pesquisa, seriam ideais para uso para detecção de declínio precoce em idosos com queixas cognitivas.	Os participantes tiveram um desempenho significativamente pior em dois de quatro testes de memória episódica (Teste de Ligação à Memória e o Teste de Amostra com Correspondência Retardada 48 itens) conforme seu nível de carga amilóide cerebral aumentou.
Venkatraman VK, et al.	Neurobiology of Aging 2019	Effect of a 24-month physical activity program on brain changes in older adults at risk of Alzheimer's disease: the AIBL active trial	Determinar se um programa de atividade física por 24 meses pode atrasar a progressão das alterações da substância branca na ressonância	Não houve efeito da intervenção na medida de desfecho primário. (N=108)

			magnética em participantes com queixas subjetivas de memória com ou sem CCL e pelo menos um fator de risco vascular.	
Stuart Neto AS, Nitrini R.	Dement Neuropsychol 2016	Subjective cognitive decline - The first clinical manifestation of Alzheimer's disease?	Avaliar a associação entre DCS, a presença de biomarcadores para DA e o risco de conversão para demência.	Indivíduos com declínio cognitivo subjetivo apresentam risco aumentado de progressão para demência da DA. Além disso, há evidências de que esse grupo apresenta maior prevalência de biomarcadores positivos para amiloidose e neurodegeneração.
McMaster M, et al.	J Am Geriatr Soc. 2020	Lifestyle Risk Factors and Cognitive Outcomes from the Multidomain Dementia Risk Reduction Randomized Controlled Trial, Body Brain Life for Cognitive Decline (BBL-CD)	Avaliar a eficácia e a viabilidade de uma intervenção no estilo de vida de vários domínios (alfabetização em demência e risco de estilo de vida, dieta mediterrânea, envolvimento cognitivo e atividade física) para pessoas com DCS e CCL.	Melhorias nos fatores de risco relacionados ao estilo de vida para demência podem levar a melhorias na cognição em um curto período de tempo em uma população em declínio cognitivo. (N=119)

McEwen SC, et al.	Journal of Alzheimer's Disease 2018	Simultaneous Aerobic Exercise and Memory Training Program in Older Adults with Subjective Memory Impairments	Determinar a eficácia relativa do desempenho simultâneo de treinamento de memória e exercícios aeróbicos para o funcionamento da memória em idosos com queixas subjetivas de memória.	Um treinamento de memória simultâneo de 4 semanas e um programa de exercícios aeróbicos são suficientes para melhorar a memória, a atenção e as habilidades de raciocínio em adultos mais velhos. (N=55)
Jessen F, et al.	<i>Alzheimers Dement.</i> 2014	A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease	Formar um grupo de trabalho, que incluísse pesquisadores da ciência clínica e populacional sobre DA, para se aprofundar no tema DCS.	Elaboração de um conjunto de características que, de acordo com o conhecimento atual, aumenta a probabilidade da presença de DA pré-clínica em indivíduos com DCS. Esta lista é referida como SCD <i>plus</i> .

Fonte: elaborado pelo autor.

5. DISCUSSÃO

5.1 Histórico e definição do DCS e sua relação com a DA

O conceito de declínio cognitivo subjetivo (DCS) foi introduzido pela primeira vez no início dos anos 1980 por Reisberg e colaboradores, utilizando a Escala de Deterioração Global, para definir um estágio inicial da Doença de Alzheimer (DA). Através desta escala, o comprometimento cognitivo pode ser dividido em sete estágios baseados nas características clínicas e psicométricas de pacientes com DA, com a gravidade dos sintomas aumentando gradualmente entre os estágios. O estágio 2 refere-se a um declínio cognitivo sutil, no qual os pacientes apresentam queixas de déficits de memória, esquecendo-se de nomes de objetos familiares ou de pessoas conhecidas. No entanto, esses pacientes não apresentam comprometimento cognitivo nas testagens, e esse estágio foi, portanto, inicialmente descrito como declínio cognitivo subjetivo (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017; LIN et al., 2018; WANG et al., 2020). Em 1986, Reisberg teorizou que este declínio precedia o comprometimento cognitivo leve (CCL) em aproximadamente 15 anos (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

Jessen e colaboradores (2014), durante um acompanhamento de seis anos, evidenciaram que a incidência de DA em indivíduos com queixas cognitivas subjetivas foi 1,5 vezes maior do que no grupo controle. E quando os sujeitos com queixas de memória relataram preocupação com seu declínio cognitivo, essa taxa de conversão aumentou para 2,44 vezes. Em outro estudo envolvendo a mesma coorte e com duração de 8 anos, a presença de declínio cognitivo subjetivo no início do estudo previu um aumento mais acelerado no declínio nos testes de memória episódica (memória verbal imediata e de evocação) no grupo de indivíduos com preocupações associadas (STUDART NETO; NITRINI, 2016).

Vários termos foram utilizados para caracterizar esta condição, como comprometimento cognitivo subjetivo, queixas cognitivas subjetivas, queixas subjetivas de memória, prejuízo cognitivo subjetivo, declínio subjetivo da memória, comprometimento da memória subjetiva, queixas de memória, entre outras terminologias. Além disso, diferentes estratégias são aplicadas para a sua avaliação,

desde uma única pergunta ou um pequeno número de itens de conteúdos variados e propriedades de medição desconhecidas até questionários mais abrangentes e validados (JESSEN et al., 2014; CHENG; CHEN; CHIU, 2017; PARNETTI et al., 2019; WANG et al., 2020).

Desde o início foi sugerido que o DCS possa ser uma apresentação precoce de uma doença neurodegenerativa. No entanto, estudos sobre a sua relação com o desempenho cognitivo também apresentaram resultados inconclusivos, tendo em vista a heterogeneidade dos estudos anteriores. Os resultados dos estudos atuais são altamente variáveis, em função de (DARDENNE et al., 2017):

1. A avaliação das queixas de memória carece de um padrão comum, os métodos variam de perguntas simples, a escalas visuais analógicas e a testes instrumentais específicos.

2. As populações dos estudos são heterogêneas e estudadas em diferentes ambientes de pesquisa.

3. Fatores não cognitivos, em particular ansiedade e depressão, nem sempre são avaliados.

4. A duração do acompanhamento nem sempre é suficiente para avaliar o declínio cognitivo subsequente ou a incidência de demência.

5. Muitos estudos usam questões especificamente relacionadas à memória episódica, sem avaliação de outros domínios cognitivos.

6. E, finalmente, há uma ausência de terminologia comum e conceitos de pesquisa viáveis sobre este tópico (DARDENNE et al., 2017).

É difícil determinar as taxas de prevalência exatas para o DCS devido à heterogeneidade entre os estudos na caracterização da condição. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos usou uma pesquisa telefônica em 49 estados para avaliar as taxas de DCS na população e descobriu que 9,9% dos adultos de 64 a 74 anos e 14,3% dos adultos com 75 anos ou mais experimentavam o DCS. As taxas de prevalência foram maiores em um estudo chinês recente de 2.689 participantes, com o DCS observado em 18,8% dos adultos com 60

a 80 anos. Claramente, a prevalência do DCS é maior do que a do comprometimento cognitivo leve (CCL), e ambos são mais comuns do que demência. Estima-se que 47 milhões de pessoas vivam com demência em todo o mundo e que esse número aumentará para 47,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050 (LAUTENSCHLAGER; COX; ELLIS, 2019).

Quando o julgamento clínico é utilizado sozinho, pode haver uma sobreposição diagnóstica entre o DCS o CCL, pois a distinção entre estas duas condições é baseada principalmente na realização de testagens neurocognitivas, como o Mini-exame do Estado Mental (MEEM) e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), em que os indivíduos com queixas cognitivas subjetivas pontuam acima da nota de corte e os indivíduos com CCL exibem pior desempenho aos testes. Em particular, os indivíduos com DCS e sem DCS são apenas distinguidos por sentimentos relatados de declínio cognitivo subjetivo (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017; JESSEN et al., 2020).

Em 2014, um grupo de trabalho internacional de pesquisadores e clínicos, conhecido como Iniciativa de Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS-I), propôs uma estrutura comum para a pesquisa sobre o assunto, o que unificou a terminologia, sendo declínio cognitivo subjetivo o termo consagrado, e elaborou critérios diagnósticos padronizados (JESSEN et al., 2014; JESSEN et al., 2020). É importante ressaltar que o DCS não é uma categoria diagnóstica da Classificação Estatística Internacional de Doenças-10, da Classificação Internacional de Doenças-11 e nem do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-5 (JESSEN et al., 2020).

O fundamento lógico para a escolha do termo declínio cognitivo subjetivo se deve ao significado de cada palavra, pois: Subjetivo refere-se à autopercepção do desempenho cognitivo e nenhuma “validação” da experiência subjetiva da capacidade cognitiva por meio de testes é necessária. Cognitivo se refere a qualquer domínio cognitivo e não está restrito à memória. Este termo foi escolhido pelas seguintes razões: (1) os primeiros sintomas da DA não se limitam ao declínio da memória e (2) os leigos podem relatar declínio da memória quando na verdade experimentam declínio em outros domínios cognitivos, como função executiva e vice-versa (por exemplo, relatando um “problema de fala” quando a dificuldade é realmente a recuperação da memória). No entanto, a evidência disponível para uma associação

da DA pré-clínica com questões relacionadas ao prejuízo do funcionamento da memória pode ser mais forte até o momento. O termo declínio refere-se a uma piora experimentada subjetivamente das capacidades cognitivas e foi escolhido porque reflete a natureza progressiva da deterioração cognitiva na DA. Os estudos sobre o DCS costumam usar o termo comprometimento ao invés de declínio, porém este termo não reflete o curso temporal da mudança cognitiva subjetiva porque o comprometimento também pode ser de natureza crônica e estável (JESSEN et al., 2014; STUDART NETO; NITRINI, 2016).

É reconhecido que qualquer definição de DCS requer um equilíbrio entre ser superinclusivo (apresentar alta sensibilidade e altas taxas de falsos positivos) e ser restritivo (com alta especificidade, altos valores de falsos negativos e altas taxas de falha na triagem). No cenário atual, foi proposto pela DCS-I uma definição sensível e potencialmente superinclusiva, uma vez que as características específicas do DCS na DA pré-clínica ainda não são bem conhecidas. Um outro objetivo deste trabalho foi listar características específicas associadas ao DCS que aumentam a probabilidade de um estágio de DA pré-clínica. Esta lista de recursos é conhecida como DCS *plus* (DA pré-clínico) e está representado no quadro 2 (JESSEN et al., 2014).

Quadro 2 - Características que aumentam a probabilidade de DA pré-clínica em indivíduos com DCS de acordo com os dados atuais: DCS plus (DA pré-clínica):

- Declínio subjetivo na memória, ao invés de outros domínios da cognição.
- Início do DCS nos últimos 5 anos.
- Idade no início da DCS \geq 60 anos.
- Preocupações associadas ao DCS.
- Sensação de pior desempenho do que outros da mesma faixa etária.

Se disponível ou possível obter:

- Confirmação de declínio cognitivo por um informante.
- Presença do genótipo APOE ϵ 4.
- Evidência de biomarcador para DA (define DA pré-clínica).

Fonte: Adaptado de (JESSEN et al., 2014)

O primeiro critério é o declínio subjetivo na memória de um indivíduo, independentemente do declínio em outros domínios. É importante ressaltar que esse recurso do DCS *plus* baseia-se no fato de que a maioria dos estudos sobre DCS enfoca relatos de memória. A segunda característica é o aparecimento do DCS nos últimos 5 anos. Essa característica é baseada em estudos longitudinais que mostraram que o início do DCS ocorre aproximadamente 10 anos antes do diagnóstico de demência. Considerando que os indivíduos com declínio cognitivo poderão primeiro passar pelo estágio de CCL, o seu início por mais de 5 anos tem menor probabilidade de estar relacionado a uma demência futura do que o seu início dentro de 5 anos (JESSEN et al., 2020).

Nenhuma idade de início é definida como um critério central do DCS, porque diferentes configurações de pesquisa podem exigir diferentes faixas etárias. Para a categoria do DCS *plus*, em estudos de DA pré-clínica que não estão relacionados a

mutações genéticas autossômicas dominantes, uma idade relatada de início aos 60 anos ou mais é proposta. A justificativa para esse ponto de corte é o aumento da prevalência de alterações neuropatológicas relacionadas à DA a partir da meia-idade, que podem desencadear o DCS após a disfunção neuronal afetar as habilidades cognitivas. Em cortes de idades mais jovens, a probabilidade de DCS devido a outras causas, além da DA aumenta. É reconhecido que esse limite de idade é arbitrário e pode não ser apropriado para todos os estudos (JESSEN et al., 2014).

A quarta característica do DCS *plus* é a expressão de preocupações associadas ao DCS. Há evidências de que os indivíduos que expressam preocupação com o declínio percebido na função cognitiva têm um risco aumentado de desenvolver declínio cognitivo objetivo ou demência no futuro (JESSEN et al., 2020).

O DCS se refere conceitualmente à autopercepção do declínio cognitivo e não requer confirmação por observação externa, por esse motivo, a confirmação por um informante não é um critério central diagnóstico. Há evidências sugerindo que o relato do informante está associado a uma maior probabilidade de declínio cognitivo objetivo e isso pode ser considerado particularmente em estágios avançados de DA pré-clínica, próximo da evolução para CCL. Em contraste, dados recentes sugerem que as primeiras mudanças na cognição são melhor percebidas pelo indivíduo do que por um observador e esse achado pode estar relacionado à compensação funcional ainda bem-sucedida na fase inicial do DCS (JESSEN et al., 2014; RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017; JESSEN et al., 2020). Finalmente, existem indivíduos no estágio inicial da DA com declínio cognitivo observado por terceiros, mas sem DCS auto-relatado, estes indivíduos não se enquadram na categoria do DCS e podem representar um grupo com anosognosia muito precoce ou negação no curso da doença e podem ser de particular interesse de pesquisa (JESSEN et al., 2014).

Propõe-se codificar se o DCS é confirmado ou não por um informante e deve-se considerar que a observação e o relato de terceiros podem ser afetados por diversos aspectos, como a natureza da relação entre os participantes, a frequência de contato, a qualidade do relacionamento, as expectativas, o estado afetivo do indivíduo ou do informante, entre outros aspectos. Pode haver uma tendência a negar ou ampliar os problemas ou julgamento incorreto do grau de deficiência. Sugere-se incluir a confirmação por um informante como uma característica do DCS *plus*,

particularmente no estágio avançado deste quadro (JESSEN et al., 2014; RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017; CHENG; CHEN; CHIU, 2017; JESSEN et al., 2020).

Jessen et al. (2020) propuseram dois critérios adicionais ao DCS *plus* que não faziam parte dos critérios originais. O primeiro é uma queixa de DCS consistente ao longo do tempo, em oposição a relatos esporádicos ou em períodos de tempo limitados, pois há evidências de que os indivíduos que relatam de forma consistente e repetida um declínio subjetivo na função cognitiva ao longo do tempo estão em maior risco de declínio cognitivo objetivo futuro do que aqueles o que relataram em apenas uma ocasião. O segundo recurso proposto é a busca de ajuda médica em decorrência do DCS, já que foi observado que esta característica está associada a um maior risco de declínio cognitivo objetivo futuro.

Um estudo envolvendo 5661 participantes evidenciou que o risco de comprometimento cognitivo leve (CCL) e de transtorno neurocognitivo maior aumenta em indivíduos com DCS em comparação aos indivíduos sem queixas cognitivas. Este estudo dividiu os indivíduos com DCS em: DCS intermitente (aqueles com queixas cognitivas subjetivas em aproximadamente uma a duas visitas anuais) e DCS persistente (aqueles que relataram DCS em aproximadamente três a quatro visitas anuais). O risco de declínio cognitivo objetivo futuro aumentou gradativamente do DCS intermitente (RR de 1,4 e IC 95% 1,1–1,7) para o DCS persistente (RR 2,2 e IC 95% 1,8–2,7). Uma análise estratificada posterior revelou que o risco relacionado ao DCS intermitente estava presente principalmente na faixa etária mais velha (≥ 75 anos), enquanto o risco relacionado ao DCS persistente estava presente independentemente da faixa etária (LIEW, 2020).

Em um estudo, Jessen e colaboradores (2010) classificaram os participantes no início do estudo e em intervalos de acompanhamento de 1,5 e 3 anos. O comprometimento subjetivo da memória acompanhado de preocupação do indivíduo foi associado ao maior risco de conversão para qualquer demência. Recentemente, os pesquisadores do AgeCoDe investigaram o possível papel modificador da estabilidade temporal do DCS sobre o risco de DA em idosos cognitivamente normais e o DCS com preocupação consistentemente relatada ao longo do tempo foi associada a um risco muito maior de doença de Alzheimer. Essas características

associadas têm validade preditiva para DA além das queixas em si (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

Originalmente, o grupo de trabalho DCS-I recomendou que os pesquisadores excluíssem pessoas com depressão, presumivelmente porque esta condição pode influenciar as queixas cognitivas. No entanto, pesquisas emergentes sugerem que esta pode não ser a estratégia ideal, pois as relações entre depressão, DCS e risco de declínio cognitivo objetivo futuro são complexas e a ocorrência de episódios depressivos anteriores conferiu maior risco de declínio cognitivo patológico posterior e também foi demonstrado que o surgimento da depressão tardia no primeiro episódio pode ser um pródromo para DA incipiente e outras demências (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

De todos os fatores demográficos estudados, a pesquisa epidemiológica sugere que o avanço da idade continua sendo o preditor de risco mais poderoso para o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Os níveis educacionais apresentam influência complexa sobre o DCS e seu significado para o risco de declínio cognitivo futuro. Dois estudos anteriores descobriram que, em pessoas com DCS, a associação com alta escolaridade foi associada a maior risco para desenvolvimento futuro de DA e é possível que estes indivíduos sejam mais sensíveis a declínios sutis na função cognitiva e, portanto, sejam mais propensos a detectar subjetivamente uma mudança (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

Os achados são consistentes com a literatura existente e ressalta a relevância da avaliação longitudinal do DCS na identificação de indivíduos com alto risco de distúrbios neurocognitivos. Em particular, a presença de DCS persistente ao longo do tempo tem sido consistentemente destacada como um preditor chave de distúrbios neurocognitivos incidentes. Em contraste, a evidência sobre a relevância do DCS intermitente é mais conflitante na literatura, com um estudo mostrando nenhuma associação com os distúrbios neurocognitivos incidentes, outro estudo mostrando associação significativa apenas se houver relatos de informantes e não auto-relatos de DCS, enquanto outro estudo mostra associação significativa, mas na direção negativa, ou seja, a presença de DCS intermitente foi associada a um menor risco de distúrbios neurocognitivos (LIEW, 2020).

Notavelmente, essas três classificações de risco também não são inconsistentes com a estrutura atual que classifica os indivíduos em três categorias: sem DCS, com DCS e os que preenchem os critérios para DCS *plus* (que inclui aqueles com características específicas que aumentam ainda mais a probabilidade de distúrbios neurocognitivos futuros). Nesse sentido, os indivíduos com DCS intermitente teriam preenchido a definição básica de DCS, enquanto aqueles com DCS persistente apresentariam um risco ainda maior de distúrbios neurocognitivos e pertencem a categoria de DCS *plus*. As revisões futuras dos critérios relacionados ao DCS podem incorporar formalmente "a presença de DCS persistente ao longo de vários anos" como um dos critérios-chave dentro de DCS *plus* (LIEW, 2020).

5.2 Etiologia do DCS

Algumas pesquisas descobriram que até 60% dos indivíduos com DCS evolui para o CCL e para a DA em um período de 15 anos. No entanto, isso significa que o DCS é inespecífico, com aproximadamente 40% dos idosos apresentando DCS devido a outras condições clínicas. Assim como o status cognitivo objetivo é multiplamente determinado, o mesmo ocorre com o status cognitivo subjetivo e distúrbios psiquiátricos, efeitos de medicações ou substâncias e até mesmo o envelhecimento normal podem estar associados ao DCS (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017; CORLIER et al., 2020).

Uma avaliação diagnóstica individualizada deve ser adotada para identificar ou excluir condições médicas subjacentes em um indivíduo que se apresente com queixa cognitiva subjetiva e que busca ativamente ajuda médica. Doenças cerebrais estruturais, incluindo doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença cerebrovascular, doenças inflamatórias e traumatismo craniano, podem causar um declínio subjetivo no funcionamento cognitivo. A maioria dos transtornos psiquiátricos podem afetar a cognição e os mais comuns são depressão, ansiedade e distúrbios do sono. Outras condições médicas que podem cursar com queixas cognitivas incluem doenças metabólicas, como o diabetes méltus, tireoidopatias, hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares, anemias,

deficiências nutricionais, doenças hepáticas e renais e doenças infecciosas. Além disso, o uso indevido de substâncias e vários medicamentos podem afetar a cognição, como por exemplo, sedativos, anticolinérgicos, opioides e corticosteroides (JESSEN et al., 2020).

Para identificar as causas potenciais de DCS em um indivíduo, propõe-se que a preocupação com o declínio cognitivo seja avaliada pela obtenção das seguintes informações: (1) quais domínios cognitivos são afetados (por exemplo, memória, linguagem, funcionamento executivo, habilidade visual-espacial, orientação e atenção); (2) se preocupações específicas estão associadas ao declínio cognitivo; (3) quando ocorreu o início do declínio cognitivo; (4) se há uma associação com quaisquer condições físicas ou mentais; e (5) se há associação com o uso de medicamentos, álcool ou outras substâncias (JESSEN et al., 2020).

A depressão pode se apresentar de forma diferente em idosos em comparação com indivíduos de outras faixas etárias e pode incluir sintomas de comprometimento cognitivo percebidos ou reais. A Escala de Depressão Geriátrica desenvolvida por Yesavage e colaboradores em 1983, por exemplo, contém itens como "Você acha que tem mais problemas de memória do que a maioria?". Muitos idosos estão cientes das mudanças cognitivas relacionadas à idade, mas para aqueles com depressão pode haver uma hipersensibilidade a falhas cognitivas percebidas, o que pode resultar em um relato exagerado de queixas. Assim, para alguns indivíduos, abordar os sintomas subjacentes da depressão por meio de vias farmacológicas ou psicoterapêuticas pode reduzir significativamente as queixas cognitivas (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

A ansiedade também pode influenciar os relatos de perda cognitiva percebida e a literatura anterior provavelmente classificava muitos indivíduos com DCS como "preocupados", visto que suas queixas cognitivas foram relatadas no contexto da função clínico-neuropsicológica normal. Novas pesquisas estão sendo conduzidas para investigar a relação entre ansiedade, DCS e declínio cognitivo futuro e é possível que a ansiedade seja um marcador de disfunção subjacente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). O alto estresse na meia-idade, tipicamente associado à disfunção do eixo HHA, levam à produção de cortisol. Popp e colaboradores (2015) encontraram concentrações elevadas de cortisol no líquido de indivíduos com CCL e DA em comparação com aqueles sem alterações cognitivas. Além disso, os níveis

basais mais elevados de cortisol no líquido foram associados a uma progressão clínica mais rápida do declínio cognitivo no subgrupo com CCL. Com a disfunção do eixo HHA cada vez mais reconhecida como um fator de risco para declínio cognitivo, em pesquisas futuras será importante determinar se (e como) a ansiedade no DCS é um sinal de disfunção do eixo HHA precoce e serve como um marcador prodromático para a DA incipiente (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

A literatura existente sugere associações entre certos fatores de personalidade, particularmente maior neuroticismo e baixa conscienciosidade, e maior risco de CCL e demência, embora os mecanismos precisos subjacentes a essas associações permaneçam obscuros (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

Um estudo transversal conduzido por Muñoz N. e colaboradores, em 2020, mostrou que os participantes com DCS apresentavam níveis mais baixos de atividade geral, desgosto pelo trabalho árduo e desafiador e por uma vida ativa e ocupada e apresentam baixo nível de energia. Um estudo longitudinal ajudaria a evidenciar se esta baixa atividade física é devido às características de personalidade em si ou, um sinal pré-clínico incipiente de DA, decorrente do processo em si (MUÑOZ et al., 2020).

Também é importante a avaliação de outras condições clínicas que possam influenciar a função cognitiva percebida e os possíveis efeitos iatrogênicos dos medicamentos usados para controlar essas condições (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

5.3 Avaliação e diagnóstico do DCS

A intervenção eficaz para retardar ou prevenir o declínio cognitivo patológico pode ser mais bem direcionada aos estágios iniciais da doença sintomática, como o DCS, em que o funcionamento cognitivo ainda está relativamente preservado. Como tal, é fundamental encontrar métodos sensíveis e de baixo custo para a detecção precoce de indivíduos em risco incidente de demência Alzheimer. Os esforços de pesquisa se concentram em determinar como, quando e por que os idosos se queixam de alterações cognitivas percebidas e se existem diferenças confiáveis e válidas nas

apresentações subjetivas e objetivas de indivíduos com DCS em comparação com idosos clinicamente normais sem DCS (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

Embora vários estudos tenham avaliado o declínio cognitivo subjetivo e seu risco de progressão para demência, não há um padrão sobre como a avaliação deve ser realizada. Um ponto importante é que os testes neuropsicológicos padronizados avaliam o desempenho em um único ponto no tempo e, para alguns idosos com DCS, as pontuações médias dos testes neuropsicológicos refletirão realmente um funcionamento estável (sem declínio), enquanto para outros as pontuações médias refletirão um declínio sutil de um nível de linha de base mais alto, porém com os valores sempre dentro da normalidade (STUDART NETO; NITRINI, 2016).

Como podemos avaliar objetivamente uma reclamação subjetiva? Vários questionários e escalas foram desenvolvidos e aplicados em estudos clínicos e epidemiológicos. As medidas autorreferidas mais frequentes incluem: *Questionnaire AgeCoDe Study*, *Everyday Cognition scale* (E-cog), *Memory Functioning Questionnaire* (MFQ), *Subjective memory decline scale* (SMDS), *Memory complaint questionnaire* (MAC-Q), *Memory failures everyday - 30* (MFE-30), *Structured Telephone Interview for Dementia Assessment* (STIDA), *Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (IQCODE) e *Subjective Memory Complaints* (SMC). Estas diferem no modo de administração, no número de itens, no intervalo de tempo referenciado por itens, nos domínios cognitivos relatados como queixas e no grau de gravidade. O questionário *Short-Term Memory Binding* (STMB) foi recentemente validado e demonstrou ser mais sensível do que as avaliações neuropsicológicas tradicionais em indivíduos com DCS para o diagnóstico do estágio pré-clínico da doença de Alzheimer. (CHENG; CHEN; CHIU, 2017; STUDART NETO; NITRINI, 2016).

Algumas medidas autorreferidas exploram apenas as queixas de memória, enquanto outras avaliam o declínio em outras habilidades cognitivas. Mesmo entre as escalas que incluem apenas queixas de memória, algumas são questões genéricas, enquanto outras medidas avaliam situações específicas do cotidiano. Como mencionado anteriormente, nem todas as queixas subjetivas de memória são devidas à doença de Alzheimer pré-clínica. Dentre outras causas, os transtornos mentais estão entre os mais frequentemente associados e, portanto, a avaliação de pacientes

com queixa subjetiva de memória deve incluir um inventário neuropsiquiátrico (STUDART NETO; NITRINI, 2016).

A Escala de McNair e Kahn foi empregada para definir e caracterizar as queixas cognitivas no estudo GuidAge, envolvendo uma população de mais de 1307 indivíduos com 70 anos ou mais com queixas espontâneas de problemas de memória ao seu clínico geral. Foi utilizada a versão da escala composta por 20 itens e trata-se de um pequeno questionário de autorrelato que avalia as dificuldades cognitivas nas atividades cotidianas. Os sujeitos avaliam a frequência com que experimentaram as situações descritas em cada afirmação durante o mês anterior, usando uma escala de 5 pontos (variando de 0 para nunca a 4 para muitas vezes). O escore total, que é a soma de todas as respostas dos itens, varia de 0 a 80, com escores mais altos indicando dificuldades cognitivas subjetivas mais frequentes e graves. Ela contém itens que estão relacionados a dificuldades de atenção, concentração, orientação, memória, reconhecimento facial e eficiência de tarefas. Os objetivos do estudo eram examinar se a pontuação desta escala pode prever declínio no desempenho cognitivo e rastrear qual das questões seria melhor para prever o declínio em uma população idosa cognitivamente normal com queixas de memória autorreferidas. Dois grupos foram usados para a análise, ambos classificados através da *Clinical Dementia Rating* (CDR) como CDR = 0. Durante os 5 anos de acompanhamento, 519 pacientes apresentaram declínio no desempenho cognitivo (CDR \geq 0,5) (DARDENNE et al., 2017).

Para o desfecho primário, os resultados mostraram uma relação significativa entre o escore global da Escala de McNair e Kahn e o declínio no desempenho cognitivo futuro (RR 1,02; IC 95% 1,01–1,03; $p = 0,0002$;) e foram identificados 5 itens desta escala significativos para prever um declínio cognitivo objetivo que foram: “Quase não me lembro dos números de telefone usuais”, “Não me lembro do compromisso, datas, onde guardo as coisas”, “Esqueci de ligar quando me ligaram”, “Esqueci o dia da semana”, “Preciso que as pessoas repitam as instruções várias vezes” (DARDENNE et al., 2017).

Em resumo, não há consenso atual sobre como avaliar ou classificar o DCS e as abordagens utilizadas apresentam grande heterogeneidade. A detecção válida do declínio cognitivo por meio de testes objetivos no estágio de DCS apresenta desafios,

embora novas abordagens de avaliação possam capturar associações transversais (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

5.4 Relação do DCS com os biomarcadores da Doença de Alzheimer e sua progressão clínica

Muito esforço tem sido feito no desenvolvimento de terapias para interromper a progressão DA, já que ela é a causa mais importante de demência na população idosa. Os inibidores da acetilcolinesterase e o antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a memantina, são as únicas duas classes de medicamentos que apresentam efeitos positivos modestos no declínio cognitivo maior na Doença de Alzheimer. Com base nas evidências de estudos de neuroimagem, neuropatológicos e bioquímicos, foi estabelecido que o processo fisiopatológico da DA começa anos ou mesmo décadas antes do declínio cognitivo e uma possível explicação para o fracasso de estudos anteriores com a terapia farmacológica é que pode ser tarde demais para iniciar o tratamento quando há comprometimento cognitivo evidente e a lesão neuronal e a disfunção sináptica avançaram além do ponto de reversibilidade. O conceito de DA pré-clínica evoluiu em resposta à essa necessidade de identificar indivíduos com processo patológico de Alzheimer antes do início do declínio cognitivo significativo. A DA pré-clínica foi inicialmente usada para descrever indivíduos com evidência neuropatológica de DA, porém sem alterações cognitivas detectáveis (CHENG; CHEN; CHIU, 2017).

A partir do desenvolvimento de biomarcadores bioquímicos e de neuroimagem, o *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) em 2011 propôs que a DA fosse definida como uma construção fisiopatológica e classificada como um continuum de seis estágios numéricos que refletissem o aumento da gravidade da doença, a partir da fase pré-clínica inicial, em que os indivíduos não apresentavam sintomas, para o comprometimento cognitivo leve (CCL) e para a demência leve, moderada e grave. Esses critérios foram desenvolvidos para fins de pesquisa (STUDART NETO; NITRINI, 2016; CHENG; CHEN; CHIU, 2017; LIN et al., 2018; LAUTENSCHLAGER; COX; ELLIS, 2019; JESSEN et al., 2020).

De acordo com os critérios do NIA-AA, os estágios se aplicam apenas a indivíduos que estão no continuum da doença de Alzheimer, que é definido pela evidência de biomarcador de patologia amiloide com ou sem patologia tau, e independentemente do status da neurodegeneração (CHENG; CHEN; CHIU, 2017). Existem seis estágios, sendo o estágio 1 totalmente assintomático. O estágio 2, também conhecido como estágio de transição, inclui indivíduos com declínio cognitivo subjetivo ou declínio objetivo sutil, e esses estágios são classificados como doença de Alzheimer pré-clínica. O estágio 3 reflete, em princípio, o comprometimento cognitivo leve, enquanto o estágio 4 reflete demência leve. Já o estágio 5 e 6 referem-se a demência moderada e a demência grave, respectivamente. A aplicação de biomarcadores ajuda especificar as primeiras alterações fisiopatológicas da DA e assim contribui no avanço das pesquisas futuras (JESSEN et al., 2014; LIN et al., 2018; JESSEN et al., 2020).

Jack e colaboradores (2018) introduziram o esquema de classificação ATN baseado na categorização dos indivíduos por biomarcadores da patologia, amiloide, tau e neurodegeneração (LAUTENSCHLAGER; COX; ELLIS, 2019). De acordo com este sistema, cada indivíduo é classificado quanto à presença de β -amiloide (no LCR ou PET amiloide: "A"), de tau hiperfosforilada (LCR p-tau ou tau PET: "T") e de neurodegeneração (atrofia na ressonância magnética estrutural, PET FDG ou LCR tau total: "N"), resultando em 8 possíveis combinações de biomarcadores. O DCS, classificado como amiloide anormal, tau anormal e com presença de sinais de neurodegeneração (A+ T+ N+), está associado a um risco aumentado de declínio cognitivo objetivo no futuro. Este modelo de classificação representa um avanço em relação aos critérios NIA-AA, uma vez que leva em consideração vários perfis fisiopatológicos subjacentes a diferentes condições. Todos eles podem levar a diferentes trajetórias, identificando características prognósticas e resultados cognitivos específicos. Neste modelo, a presença de deposição de β amilóide identifica a "alteração patológica da DA". Por outro lado, um diagnóstico precoce da doença de Alzheimer requer a presença de amiloidose (A+) e tauopatia (T+), onde a positividade de um biomarcador de lesão (N) não é obrigatório para fins de diagnóstico, uma vez que representa uma medida inespecífica da entidade de dano neuronal (PARTNETTI et al., 2019; LIEW, 2020; EBENAU et al., 2020).

Um estudo dosando os biomarcadores e a classificação ATN em 693 participantes com DCS evidenciou que os indivíduos do *continuum* de Alzheimer, ou seja, aqueles que apresentam positividade para o biomarcador amilóide (A+), apresentavam maior risco de desenvolvimento de um quadro demencial e mostravam um declínio cognitivo subsequente mais rápido ao longo dos anos em testes de memória, atenção e funcionamento executivo, com um RR de 17 (IC 95% de 3,6 - 79). Este resultado fornece mais suporte para a observação de que o tamanho de efeito do declínio cognitivo parece aumentar com o número de biomarcadores afetados (EBENAU et al., 2020).

Como dito anteriormente, a presença de biomarcadores consistentes com a patologia da DA, representados por amiloidose e neurodegeneração, aumenta a probabilidade de declínio cognitivo futuro e esses biomarcadores são divididos em dois tipos: os biomarcadores de fluido, incluindo biomarcadores de líquido cefalorraquidiano (LCR) e biomarcadores sanguíneos, e os biomarcadores de neuroimagem. A amiloidose é avaliada por reduções de A β 42 no líquido cefalorraquidiano (LCR) e aumento da captação do traçador amilóide na tomografia por emissão de pósitrons (PET) e indivíduos que apresentam positividade deste biomarcador são considerados no estágio pré-clínico do continuum da DA. Estudos anteriores que mediram biomarcadores em indivíduos com DCS descobriram que o número de indivíduos considerados neste continuum da doença de Alzheimer variou de aproximadamente 7% a 40% (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017; LIN et al., 2018; JESSEN et al., 2020).

Isso seria consistente com o fato de que os níveis de A β podem aumentar no cérebro décadas antes do aparecimento de qualquer sintoma cognitivo. Além disso, foi demonstrado que a deposição amilóide induz a morte neuronal por meio da ativação de astrócitos com um mecanismo potencial envolvendo óxido nítrico e também por meio de respostas neuroinflamatórias e se correlaciona com a atrofia cortical em amplas áreas do cérebro, incluindo hipocampo, frontal medial, áreas parietais e córtex temporoparietal lateral na população idosa com DCS. Estudos anteriores também evidenciaram que a carga amilóide mais elevada foi associada a maior gravidade do DCS (LÓPEZ-SANZ et al., 2016; LIEW, 2020).

Numerosos estudos detectaram concentrações diminuídas de A β 42 e níveis aumentados de tau total e tau fosforilada no LCR de pacientes com DA, embora os resultados relacionados a esses biomarcadores em indivíduo com DCS ainda sejam conflitantes. Alguns estudos concluíram que não há diferenças significativas entre indivíduos com DCS e idosos saudáveis, em relação ao padrão de biomarcadores. Em contraste, Visser et al. 2009 (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017), constataram que um perfil de biomarcadores no LCR semelhante a DA (A β 42 baixo e t-tau ou p-tau aumentados) foi mais comum em indivíduos com DCS em comparação com controles normais e Rolstad et al. (2011) (LIN et al., 2018) sugeriram que A β 42 foi o melhor biomarcador para prever a progressão clínica da DA em indivíduos com DCS.

O status de portador do alelo APOE ϵ 4 está associado a um risco aumentado de conversão para CCL e DA em indivíduos com DCS e portadores deste alelo têm uma pior memória episódica e menores volumes do hipocampo direito do que indivíduos do grupo controle. Estudos de imagem amilóide descobriram que os portadores de ApoE ϵ 4 têm uma carga amilóide maior do que os não portadores, sugerindo uma correlação potencial entre o alelo ApoE e a patologia relacionada à DA. O estudo do impacto da APOE ϵ 4 no DCS é complicado pelo fato de que o conhecimento da história familiar pode influenciar as preocupações de memória autorreferidas. Indivíduos com história familiar de DA têm maior probabilidade de serem portadores de APOE ϵ 4. Assim, além do risco genético aumentado para demência de DA, esses indivíduos podem ter uma consciência elevada de sua cognição, tendo testemunhado declínio de membros da família e, portanto, podem estar mais propensos a expressar preocupações sobre a função cognitiva (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017; CHENG; CHEN; CHIU, 2017).

O conhecimento sobre a relação dos biomarcadores de neuroimagem entre o DCS e a DA também é controverso. Um estudo de Saykin e colaboradores (2006) (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017) evidenciou que os indivíduos com DCS mostraram um padrão de densidade de substância cinzenta reduzida semelhante àqueles com CCL em áreas mediais temporais bilaterais, frontotemporais e outras áreas neocorticais, e o próprio índice de queixa cognitiva estava inversamente relacionado à densidade de substância cinzenta em regiões temporais mediais, estabelecendo uma base neural para queixas cognitivas em idosos não demenciados (WANG et al., 2020).

Tanto a atrofia cortical quanto subcortical identificadas, através da ressonância magnética estrutural, se desenvolvem à medida que a DA progride, tornando sua volumetria um dos biomarcadores de imagem mais bem estabelecidos da DA. Como locais-alvo preferenciais de emaranhados neurofibrilares, o córtex entorrinal e o hipocampo apresentam atrofia acentuada nestes pacientes (WANG et al., 2020). Alguns estudos demonstraram que as tarefas de reconhecimento podem ser precocemente sensíveis na DA, devido a um envolvimento precoce dos córtices perirrinal e entorrinal antes do envolvimento do complexo hipocampal. Em específico, estudos também evidenciaram reduções no volume do hipocampo esquerdo e no volume do córtex entorrinal bilateral em indivíduos com DCS em comparação com indivíduos sem queixas de memória, porém os resultados permanecem mistos (GAGLIARDI et al., 2019).

Vários estudos empregaram imagens de PET-FDG para identificar regiões cerebrais com metabolismo anormal de glicose em indivíduos com DCS e os resultados foram controversos. Um estudo encontrou hipometabolismo de glicose parietotemporal e para-hipocampal (MOSCONI et al., 2008), enquanto outro evidenciou metabolismo aumentado no lobo temporal medial direito (SCHEEF et al., 2012). As regiões parietotemporais são vulneráveis na DA inicial e a hiperatividade pode refletir compensação que precede eventual hipometabolismo (WANG et al., 2020).

Investigar as mudanças nos estágios pré-clínicos do continuum da DA de uma perspectiva do conectoma cerebral pode fornecer uma visão de novas hipóteses sobre a fisiopatologia da doença. Mais especificamente, foi sugerido que as alterações da conectividade funcional (CF) em pessoas em risco de piora do comprometimento cognitivo podem acontecer antes de ocorrerem danos cerebrais graves e alterações volumétricas, déficits neuropsicológicos objetivos e manifestações clínicas graves. Em particular, foram sugeridas que as alterações no precuneus, que é considerado um componente principal da rede de modo padrão (DMN, do inglês *Default Mode Network*, ou RMP), se iniciam mais de 15 anos antes da manifestação de sinais relacionados à demência. Além disso, várias regiões vulneráveis e interrompidas devido à patologia da DA coincidem com as regiões principais da RMP (LAZAROU et al., 2019).

Com base na evidência acumulada, a CF do RMP é seletivamente interrompida em pacientes com CCL e DA. A RMP desempenha um papel importante no processamento da memória episódica, na autorreferência, na cognição social e na função cerebral geral e consiste em um conjunto de regiões cerebrais altamente interconectadas, incluindo o córtex cingulado posterior, córtex pré-frontal medial, córtex temporoparietal lateral e o hipocampo. É importante ressaltar que essas regiões estão entre os primeiros locais a mostrar atrofia de substância cinzenta, hipometabolismo e deposição de amiloide durante o início da patologia da DA. Como um importante biomarcador potencial, a RMP também tem recebido atenção crescente em indivíduos com DCS, no entanto, os resultados permanecem heterogêneos. Em termos de conectividade entre a RMP e outras regiões, Verfaillie e colaboradores (2018) encontraram conectividade aumentada entre a RMP posterior e o sistema de memória temporal medial em indivíduos com DCS; em contraste, a diminuição da conectividade entre a RMP e o hipocampo foi observada em indivíduos com DCS em outro estudo (WANG et al., 2020). Outros estudos demonstraram que o declínio da memória episódica ocorreria antes do declínio de outras funções cognitivas, cerca de 4-8 anos antes da função executiva e 7-10 anos antes de outros domínios cognitivos, e teria maior valor preditivo para a evolução para DA. Acredita-se que o alto nível de carga amilóide na DA e DA pré-clínica interrompa a rede de modo padrão, levando a este declínio sutil (GAGLIARDI et al., 2019; WANG et al., 2020).

Em resumo, os resultados sugerem que o DCS está associado aos biomarcadores da DA e isto valida ainda mais o conceito de DCS como um estágio anterior ao início do comprometimento clínico ao longo da trajetória inicial da DA (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017).

5.5 Intervenções

Os indivíduos com DCS representam alvos importantes de intervenção por várias razões. Para os indivíduos com DA pré-clínica, a prevenção/intervenção pode diminuir a taxa de declínio incipiente para prolongar e preservar as habilidades

cognitivas e funcionais. Nesse estágio inicial de declínio, presume-se que os indivíduos tenham uma função cognitiva suficientemente intacta que pode ser aproveitada para compensação ou restituição de função. Por exemplo, no caso de alterações leves da memória episódica, os idosos podem aprender estratégias para compensar essas dificuldades, aprimorando e recrutando outras funções cognitivas, como a atenção, para melhorar a função de memória percebida. Por outro lado, para indivíduos com DCS associado a depressão, ansiedade ou problemas de saúde física, o manejo farmacológico pode influenciar positivamente a função cognitiva percebida ou real e, por sua vez, reduzir os relatos de queixas cognitivas. Se nenhuma causa específica for identificada, sugere-se explicar ao indivíduo que o DCS pode resolver-se espontaneamente ou estar associado a um risco aumentado de um declínio cognitivo objetivo futuro, particularmente naqueles que apresentam os critérios do DCS *plus*, e o acompanhamento clínico deve ser considerado (RABIN; SMART; AMARIGLIO, 2017; JESSEN et al., 2020).

Com base nas evidências epidemiológicas sobre os fatores de risco modificáveis para demência, deve-se orientar os indivíduos em relação ao controle da hipertensão arterial e do diabetes mellitus, tratamento de transtornos do humor, prática de atividade física regular, especificamente exercícios aeróbicos, controle de peso, cessação do tabagismo, treinamento cognitivo, atividades de engajamento social, melhora do padrão do sono, redução do estresse e uso de aparelhos auditivos (se necessário) (MUÑOZ et al., 2020; JESSEN et al., 2020; MCMASTER et al., 2020).

A inatividade física é considerada o terceiro maior fator de risco modificável para os casos de demência, perdendo apenas para o tabagismo e o baixo nível de escolaridade (VENKATRAMAN et al., 2020). Os idosos geralmente são mais sedentários do que os adultos mais jovens e revisões sistemáticas recentes demonstraram que este estilo de vida sedentário está associado a prejuízo cardiovascular e declínio mais rápido do desempenho cognitivo. No entanto, a intensidade da atividade física, especialmente quando se trata de potenciais benefícios cognitivos, desempenha um papel importante (MCEWEN et al., 2018). Os ensaios que demonstram benefícios significativos para a cognição geralmente visam pelo menos 150 minutos por semana. Embora haja evidências de que a atividade física seja benéfica no DCS e CCL, ela é apenas um dos componentes de um estilo de vida saudável (LAUTENSCHLAGER; COX; ELLIS, 2019).

Um estudo realizado por McEwen SC e colaboradores (2018) com 55 participantes com DCS evidenciou que o exercício físico e o treinamento cognitivo simultâneos melhoravam o raciocínio abstrato não verbal e a atenção complexa comparado a realização dessas duas atividades de forma independente. Esses resultados corroboram a literatura prévia, baseada em pesquisas com animais, que evidenciou que a prática de exercício físico aeróbico e treinamento cognitivo simultaneamente pode promover um maior impacto na neuroplasticidade, resultando em um aumento de aproximadamente 30% de neurônios em roedores do que qualquer intervenção realizada isoladamente. Eles propuseram que o exercício aeróbico promove o aumento da neurogênese no giro denteado do hipocampo quando um animal é exposto à estimulação cognitiva, de forma que cada atividade promove ganhos qualitativamente diferentes na neuroplasticidade. O exercício suporta a proliferação e divisão de células precursoras neuronais no giro dentado (fase de expansão), enquanto o treinamento cognitivo promove a sobrevivência dessas células, implicando em uma interdependência destes dois tratamentos. Em outras palavras, novos neurônios criados durante o exercício físico morrem rapidamente quando oportunidades de aprendizagem adequadas ou novas experiências não acompanham o aumento da atividade física (MCEWEN et al., 2018). Alguns estudos apoiam que a atividade física também proporcionaria o aumento do fluxo sanguíneo cerebral, redução da apoptose e redução da carga de beta amiloide cerebral (VENKATRAMAN et al., 2020).

Embora o DCS amplie o espectro clínico da DA, ainda não há tratamentos aprovados para a percepção precoce da alteração da memória (DUFOUIL et al., 2017; LIN et al., 2018).

6. CONCLUSÃO

À medida que a população envelhece, somos confrontados com um número crescente de idosos experimentando declínio cognitivo normal relacionado à idade e quadros de comprometimento cognitivo leve e demência. Identificar indivíduos nos primeiros estágios do declínio cognitivo patológico apresenta uma oportunidade única para esforços de intervenção, particularmente utilizando medidas não farmacológicas, antes que os sintomas clínicos significativos se manifestem. Nas últimas décadas, muitos avanços conceituais foram feitos em relação ao DCS, e as pesquisas atuais estão centradas na aplicação de biomarcadores para o diagnóstico da DA ainda na fase assintomática, criando-se o conceito de DA pré-clínica (SMART et al., 2017; CHENG; CHEN; CHIU, 2017; CHEN et al., 2020).

A utilidade preditiva do DCS pode ser otimizada quando o autorrelato de declínio cognitivo percebido é utilizado em combinação com os outros recursos do DCS *plus*. Tal argumento teve alguma precedência na literatura, onde o DCS persistente, quando co-ocorrendo com as preocupações sobre o quadro ou um DCS relatado pelo informante, mostraram aumentar ainda mais o risco de distúrbios neurocognitivos (LIEW, 2020).

Embora o DCS amplie o espectro clínico da DA, ainda não há tratamentos aprovados para esta condição e uma ampla gama de fatores de risco podem acelerar a progressão dos pacientes de um estado cognitivo normal para DCS, para CCL e, por fim, para DA. Dos biomarcadores disponíveis estudados até o momento, as técnicas de neuroimagem são as mais promissoras, pelo fato de serem não invasivas, mais acessíveis e com custo relativamente baixo (LIN et al., 2018).

Dado que a pesquisa sobre o DCS ainda está em seus estágios iniciais, futuros estudos multicêntricos e longitudinais em maior escala são necessários para validar e ampliar os resultados atuais e desenvolver opções de tratamento para os pacientes com esta condição (LIN et al., 2018).

REFERÊNCIAS

CHENG, Y.; CHEN T.; CHIU, M. From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline: conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric disease and treatment*, v. 13, p. 491–498, fev. 2017.

CHEN, J. et al. rTMS modulates precuneus-hippocampal subregion circuit in patients with subjective cognitive decline. *Aging*, v. 13, n. 1, p. 1314–1331, nov. 2020.

CORLIER, F. W. et al. Association between cognitive test performance and subjective cognitive decline in a diverse cohort of older adults: findings from the KHANDLE study. *Alzheimer disease and associated disorders*, v. 34, n. 3, p. 198–205, 2020.

DARDENNE, S. et al. Memory Complaints and Cognitive Decline: Data from the GUIDAGE Study1. *Journal of Alzheimer's disease*, v. 60, n. 4, p. 1567–1578, agosto. 2017.

DUFOUIL, C. et al. Cognitive and imaging markers in nondemented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort. *Alzheimer's research & therapy*, v. 9, n. 1, p. 67, 2017.

EBENAU, J. L. et al. ATN classification and clinical progression in subjective cognitive decline: The SCIENCE project. *Neurology*, v. 95, n. 1, p. e46-e58, 2020.

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

JESSEN, F. et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, v. 10, n. 6, p. 844-52, nov. 2014.

JESSEN, F. et al. The characterisation of subjective cognitive decline. *The Lancet Neurology*, v. 19, n. 3, p. 271-278, março. 2020.

LAUTENSCHLAGER, N. T.; COX, K. L.; ELLIS, K.A. Physical activity for cognitive health: what advice can we give to older adults with subjective cognitive decline and mild cognitive impairment?. *Dialogues in clinical neuroscience*, v. 21, n. 1, p. 61–68, 2019.

LAZAROU, I. et al. Is brain connectome research the future frontier for subjective cognitive decline? A systematic review. *Clinical Neurophysiology*, v. 130, n. 10, p. 1762-1780, julho. 2019.

LIEW, T. M. Trajectories of subjective cognitive decline, and the risk of mild cognitive impairment and dementia. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 12, n. 1, 2020.

LIN, Y. et al. Subjective cognitive decline: preclinical manifestation of Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*, v. 40, n. 1, p. 41-49, out. 2018.

LÓPEZ-SANZ, D. et al. Alpha band disruption in the AD-continuum starts in the Subjective Cognitive Decline stage: a MEG study. *Scientific Reports*, v. 6, n. 1, nov. 2016.

MCEWEN, S. C. et al. Simultaneous Aerobic Exercise and Memory Training Program in Older Adults with Subjective Memory Impairments. *Journal of Alzheimer's disease*, v. 62, n. 2, p. 795–806, 2018.

MCMMASTER, M. et al. Lifestyle Risk Factors and Cognitive Outcomes from the Multidomain Dementia Risk Reduction Randomized Controlled Trial, Body Brain Life for Cognitive Decline (BBL-CD). *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 68, n. 11, p. 2629–2637, 2020.

MUÑOZ, N. et al. Personality Factors and Subjective Cognitive Decline: The FACEHBI Cohort. *Behavioural neurology*, v. 2020, p. 1-6, fev. 2020.

PARNETTI, L. et al. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimer's research & therapy*, v. 11, n.1, jan. 2019.

RABIN, L. A.; SMART, C. M.; AMARIGLIO, R. E. Subjective Cognitive Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, v. 13, n. 1, p. 369-396, 2017.

SMART, C. M. et al. Non-Pharmacologic Interventions for Older Adults with Subjective Cognitive Decline: Systematic Review, Meta-Analysis, and Preliminary Recommendations. *Neuropsychology Review*, v. 27, n. 3, p. 245-257, março. 2017.

SOUZA, M.T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, v. 8, n. 1, jan-mar. 2010.

STUDART NETO, A.; NITRINI, R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease?. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 10, n. 3, p. 170-177, 2016.

VENKATRAMAN, V. K. et al. Effect of a 24-month physical activity program on brain changes in older adults at risk of Alzheimer's disease: the AIBL active trial. *Neurobiology of aging*, v. 89, p. 132–141, 2020.

WANG, X. et al. Neuroimaging advances regarding subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, v. 15, n. 1, 2020.