



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

João Paulo Martins

**Síndrome do Risco Cognitivo Motor em Idosos
Brasileiros: Prevalência e Associação com o
Período Reprodutivo**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Edison Iglesias de Oliveira Vidal

**Botucatu
2024**

João Paulo Martins

Síndrome do Risco Cognitivo Motor em Idosos
Brasileiros: Prevalência e Associação com o Período
Reprodutivo

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutor em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Edison Iglesias de Oliveira Vidal

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Martins, João Paulo.

Síndrome do risco cognitivo motor em idosos brasileiros :
prevalência e associação com o período reprodutivo / João Paulo
Martins. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Edison Iglesias de Oliveira Vidal

Capes: 40602001

1. Demência. 2. Depressão em idosos. 3. Reprodução humana.
4. Cognição em idosos. 5. Capacidade motora. 6. Raças.

Palavras-chave: Demência; Depressão; Período reprodutivo; Raça;
Risco motor cognitivo.

João Paulo Martins

Síndrome do Risco Cognitivo Motor em Idosos Brasileiros: Prevalência e Associação com o Período Reprodutivo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Edison Iglesias de Oliveira Vidal.

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Edison Iglesias de Oliveira Vidal
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof^a. Dr^a. Cristiane Murta Ramalho do Nascimento
Departamento de Saúde Pública
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof^a. Dr^a. Ivana Regina Gonçalves
Responsável Técnica - CRIE Hospital das Clínicas da FMB
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Prof^a. Dr^a. Rejane Sobrino Pinheiro
Instituto de Estudos em Saúde Coletiva
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof^a. Dr^a. Fernanda Pataro Marsola Razera
Faculdade de Medicina – Departamento de Saúde Coletiva
Universidade do Oeste Paulista - Unoeste

Botucatu - SP
2024

Dedico esse trabalho a todas as pessoas da melhor idade que contribuíram disponibilizando seu tempo e o relato da sua história de vida para fornecer os dados que de maneira indireta deram o fomento necessários para o desenvolvimento das informações que nos trouxeram aos resultados aqui descritos.

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a querida professora que conseguiu enxergar em meus olhos todo o potencial que nem eu mesmo sabia que existia. Ela é a principal responsável por eu ter ingressado na vida acadêmica e ter tido a oportunidade de conhecer diversas outras pessoas maravilhosas que fizeram parte da minha formação, e que me proporcionaram grande parte do conhecimento que adquiri nesses últimos anos.

Agradeço também o Dr Edison Iglesias de Oliveira Vidal, meu orientador, o qual durante todos esses anos têm sido mais do que um tutor, pois além de orientar meus estudos demonstra em todas as ocasiões o exemplo de pessoa que espero chegar a ser um dia.

Tenho muito a agradecer à minha namorada, Ana Luiza Ficho e sua família, por estarem sempre ao meu lado, me auxiliando no decorrer da minha rotina e várias vezes me poupando de diversas fainas para que eu tivesse tempo para investir nos estudos.

Finalmente, sou muito grato aos meus pais, Maria Inês de Lucci Martins e Aurélio José Martins, que são responsáveis por grande parte do meu caráter e dos valores que carregarei comigo por toda a vida e aos meus irmãos, Nádia Aparecida Martins, Aurélio José Martins Junior e Clara Cristina Martins, que sempre me estimularam e estiveram ao meu lado.

“E se você dormisse? E se você sonhasse? E se, em seu sonho, você fosse ao paraíso e lá colhesse uma flor bela e estranha? E se, ao despertar, você tivesse a flor entre as mãos? Ah, e então?”

Samuel Coleridge

RESUMO

A Síndrome do Risco Cognitivo Motor (SRCM) é um estado pré-demencial constituído pela presença de lentidão de marcha e queixa cognitiva em indivíduos sem diagnóstico prévio de demência e sem incapacidade para as atividades básicas de vida diária. No Brasil, ainda são poucos os estudos sobre essa síndrome e na literatura internacional há uma carência de estudos que avaliaram a raça enquanto um potencial modificador do efeito dos fatores de risco para a SRCM. Adicionalmente, nos últimos anos diversos estudos internacionais têm se debruçado sobre a associação entre a ocorrência de demências na população feminina e variáveis relacionadas ao período reprodutivo, tendo encontrado resultados por vezes contraditórios. Merece destaque o fato de a associação entre a exposição endógena a estrógenos ao longo da vida e a ocorrência de SRCM ainda não ter sido estudada. Portanto, este trabalho teve como objetivos estimar a prevalência da SRCM para pessoas idosas no Brasil, avaliar sua associação com um conjunto de variáveis clínicas, sociodemográficas, de estilo de vida e relacionadas ao período reprodutivo feminino, bem como investigar a raça como potencial modificadora de efeito dessas associações. Trata-se de um estudo transversal cujas amostras foram extraídas da primeira onda do Estudo Longitudinal de Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil) coletados entre os anos de 2015 e 2016. O diagnóstico da SRCM seguiu o padrão recomendado pelo estudo original que a descreveu. A regressão de Poisson foi utilizada para avaliar as associações entre as exposições de interesse com a SRCM e para testar interação daquelas variáveis com a raça. Os resultados desse estudo geraram dois artigos científicos, aqui apresentados. O primeiro artigo envolveu uma amostra de 4.677 pessoas idosas de ambos os sexos e encontrou uma prevalência de SRCM de 4,34% (IC95% 3,2 – 5,48). Maiores níveis de escolaridade e atividade física apresentaram associação protetora com a SRCM, enquanto que depressão e acidente vascular cerebral demonstraram associações de risco. Foi observada uma interação cruzada significativa entre raça e depressão em relação à SRCM, de tal modo que a associação da depressão com a SRCM era cerca de três vezes maior entre brancos que entre negros. No segundo artigo, foi analisada uma amostra de 2.540 mulheres com 60 anos ou mais, dentre as quais 105 (4,13%) apresentaram critérios para a SRCM. Períodos reprodutivos com duração inferiores a 29 anos se associaram há cerca do dobro da prevalência de SRCM, (Razão de Prevalência: 2,09; IC95% 1,04 - 4,20), quando comparados com mulheres com períodos reprodutivos entre 34 e 36 anos. O padrão da associação entre a duração do período reprodutivo e a ocorrência da SRCM não foi linear e foi modificado pela raça das participantes. Em conclusão, os resultados encontrados levaram ao questionamento de estimativas prévias da prevalência da SRCM na América Latina, identificaram fatores de risco e proteção para a SRCM na população brasileira e aportaram dados novos sinalizando a complexidade da interação entre a raça das pessoas e alguns fatores de risco para a ocorrência desta síndrome.

Palavras-Chave: Demência. Risco Motor Cognitivo; Período reprodutivo, Raça, Depressão, Interação

ABSTRACT

Motoric Cognitive Risk Syndrome (MCR) is a pre-dementia condition characterized by the presence of slow gait and cognitive complaints in individuals without a dementia diagnosis and without impairment in the activities of daily living. In Brazil, there are still few studies on this syndrome, and in the international literature, there is a lack of studies that have evaluated race as a potential modifier of the effect of risk factors for MCR. Additionally, in recent years, several international studies have focused on the association between the occurrence of dementia in women and variables related to the female reproductive period, finding sometimes contradictory results. Importantly, the association between lifelong endogenous estrogen exposure and the occurrence of MCR has not yet been studied. Therefore, this study aimed to estimate the prevalence of MCR among older adults in Brazil, assess its association with a set of clinical, sociodemographic, lifestyle, and female reproductive period-related variables, and investigate race as a potential modifier of these associations. This is a cross-sectional study whose samples were extracted from the first wave of the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil) collected between 2015 and 2016. The diagnosis of MCR followed the standard recommended by the original study that described it. We used Poisson regression to evaluate the associations between the exposures of interest and MCR and tested interactions of these variables with race. The results of this study generated two research papers presented here. The first paper included 4,677 older adults of both sexes and found a prevalence of MCR of 4.34% (95%CI 3.2 – 5.48). Higher levels of education and physical activity showed a protective effect for MCR, while depression and stroke demonstrated risk associations. A significant and unexpected cross-interaction between race and depression regarding MCR was observed, such that the association of depression with MCR was approximately three times higher among white people than among black people. In the second paper, a sample of 2,540 women aged 60 years or older was analyzed, among which 105 (4.13%) met criteria for MCR. Reproductive periods lasting less than 29 years were associated with approximately double the prevalence of MCR (Prevalence Ratio: 2.09; 95%CI 1.04 - 4.20), compared to women with reproductive periods between 34 and 36 years. The pattern of association between the duration of the reproductive period and the occurrence of MCR was non-linear and was modified by the race of the participants. In conclusion, our results challenge previous estimates of MCR prevalence in Latin America, identify risk and protective factors for MCR in the Brazilian population, and provide new data signaling the complexity of the interaction between people's race and some risk factors for the occurrence of this syndrome.

Keywords: Dementia. Motoric Cognitive Risk; Reproductive Period, Race, Depression, Interaction

LISTA DE FIGURAS

Artigo 1

Figura 1- Fluxogram de seleção da amostra para o estudo da prevalência da srcm entre pessoas idosas brasileiras.40

Figura 2 - Prevalência marginal estimada da Síndrome de Risco Cognitivo Motor pelo modelo multivariável 3 de acordo com a presença de depressão e estratificada por raça.45

Artigo 2

Figura 1 - Fluxograma de seleção da amostra de participantes desta pesquisa.....70

Figura 2 - Prevalência marginal estimada da síndrome de risco cognitivo motor de acordo com a duração do período reprodutivo estratificada por raça.73

LISTA DE TABELAS

Artigo 1

Tabela 1 - Prevalência da Síndrome do Risco Cognitivo Motor (SRCM) estimada para população de pessoas idosas no Brasil de forma geral, por sexo, faixa etária e raça	41
Tabela 2 - Características da amostra de acordo com a presença ou ausência do diagnóstico da srcm, em indivíduos participantes do estudo longitudinal de saúde do idoso brasileiro 2015 - 2016.	42
Tabela 3 - Análise da relação entre as variáveis de exposição de interesse e a ocorrência da SRCM no Brasil (ELSI-Brasil 2015 – 2016)	44
Tabela 4 - Resultado da análise de modificação de efeito da associação entre depressão e a ocorrência das síndrome de risco cognitivo motor pela raça dos participantes	45

Artigo 2

Tabela 1 - Caracterização das participantes e comparação simples entre as mulheres com e sem a Síndrome de Risco Cognitivo Motor em função das variáveis utilizadas nesta pesquisa.	711
Tabela 2 - Avaliação da associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo e a ocorrência da Síndrome Motora de Risco Cognitivo em mulheres idosas.	744
Tabela 3 - Análise de modificação de efeito da raça sobre a associação do período reprodutivo categorizado em quintis com a Síndrome de Risco Cognitivo Motor em mulheres idosas.	75

Tabelas suplementares

Tabela suplementar 1 - Análise de sensibilidade testando a associação entre a duração do período reprodutivo categorizado em quintis e a presença de lentidão de	
--	--

marcha, um dos componentes principais do diagnóstico da Síndrome de Risco Cognitivo Motor em mulheres idosas.88

Tabela suplementar 2 - Análise de sensibilidade testando a associação entre a duração do período reprodutivo categorizado em quintis e a presença de queixa cognitiva, um dos componentes principais do diagnóstico da Síndrome de Risco Cognitivo Motor em mulheres idosas.88

Tabela suplementar 3 - Análise de sensibilidade para a avaliação da associação entre o período reprodutivo e a ocorrência da Síndrome Motora de Risco Cognitivo, adotando como referência o quintil com a maior duração do período reprodutivo. ...89

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	19
JUSTIFICATIVA	22
OBJETIVOS	24
RESULTADOS	26
REFERÊNCIAS:.....	28

ARTIGO 1 - "PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DE RISCO COGNITIVO MOTOR ENTRE PESSOAS IDOSAS NO BRASIL E AVALIAÇÃO DE MODIFICAÇÃO DE EFEITO PELA RAÇA"	31
--	-----------

RESUMO.....	31
ABSTRACT	32
1. INTRODUÇÃO	33
2. MÉTODOS	34
2.1. Diagnóstico da Síndrome de Risco Cognitivo Motor	35
2.2. Variáveis de exposição.....	36
2.3. Análises estatísticas	37
3. RESULTADOS	39
4. DISCUSSÃO	46
REFERÊNCIAS.....	51

ARTIGO 2 - "ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERÍODO REPRODUTIVO FEMININO E A SÍNDROME DO RISCO COGNITIVO MOTOR EM UMA POPULAÇÃO DIVERSIFICADA DE MULHERES IDOSAS"	58
---	-----------

RESUMO.....	58
ABSTRACT	59
1. INTRODUÇÃO	60
2. MÉTODOS	62
2.1. Diagnóstico da SRCM	63
2.2. Variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino	64
2.3. Covariáveis.....	65
2.4. Análises estatísticas	67
3. RESULTADOS	69

4. DISCUSSÃO	76
CONCLUSÃO.....	81
REFERÊNCIAS.....	82
CONCLUSÃO.....	90

INTRODUÇÃO

A demência é um estado sindrômico caracterizado pela ocorrência de declínio cognitivo envolvendo ao menos dois domínios cognitivos e por sua vez associados a diminuição da performance funcional ou social dos indivíduos afetados (1). A cada ano é crescente o número de casos suspeitos de demência atendidos em unidades de saúde que lidam com a população idosa, fato este que emerge com o aumento da expectativa de vida em todo o mundo (2). No entanto, na maior parte das vezes, a demência não surge de maneira súbita, mas é precedida por um longo período pré-clínico.

Em 2002, Verghese et al descreveram, uma maior chance de pacientes idosos com anormalidades neurológicas de marcha desenvolverem demência (HR: 1,96 [IC95% 1,30 a 2,96]) e, em especial, de desenvolver demência vascular (HR: 3,51 [IC95% 1,98 a 6,24])(3). Posteriormente, em 2012, aqueles autores validaram o construto da Síndrome de Risco Cognitivo Motor (SRCM) como uma síndrome pré-demencial que se manifesta em indivíduos idosos com queixas cognitivas e marcha lentificada, sem o diagnóstico de demência ou comprometimento funcional (4). Em suas análises usando dados da coorte do Einstein Aging Study, esses autores observaram uma prevalência de 7% da SRCM entre 767 participantes com 70 anos ou mais residentes na comunidade e encontraram uma associação importante entre a presença da SRCM e o desenvolvimento posterior de demência de forma geral (HR: 3,27 [IC95% 1,55 – 6,90]) e demência vascular (HR: 12,81 [IC95% 4,98 – 32,97]). Adicionalmente, uma análise de três coortes internacionais de idosos demonstrou que a SRCM está associada a um aumento no risco de morte (HR: 1,26 [IC95% 1,07 – 1,48])(5). Finalmente, uma análise de dados envolvendo grandes coortes de 17 países demonstrou que a presença de SRCM foi associada a uma razão de risco ajustada de 1,9 (IC95% 1,5 – 2,3) para o desenvolvimento de demência, o que lhe conferiu o status de uma síndrome pré-demencial. Esse mesmo estudo indicou uma prevalência média da SRCM de 9,7% naquele conjunto de países, variando de 2% no Reino Unido até 16% na França.

Diversos estudos recentes têm relatado maiores valores de prevalência da SRCM entre as mulheres(5–10), e de forma similar o mesmo ocorre com as demências, para

todas as faixas etárias de mulheres com mais de 69 anos de idade em todos os continentes. Alguns estudos indicam que as mulheres com idades superiores aos 65 anos possuem risco de demência estimado ao longo da vida cerca de 55% maior que os homens (11,12). Acredita-se que a maior prevalência de demências entre as mulheres em comparação com os homens esteja associada a fatores relacionados à vida pregressa, como menor acesso à educação no passado e a um possível efeito de seleção de “sobreviventes sadios” entre homens idosos, na medida em que aqueles com maior risco para o desenvolvimento de demências muitas vezes teriam morrido antes em decorrência de outras doenças, devido à diferença de mortalidade entre os sexos, que sabiamente, favorece as mulheres (13). Outro mecanismo sugerido para explicar as diferenças na ocorrência de demências entre homens e mulheres envolve o papel da exposição endógena a hormônios estrógenos entre as mulheres ao longo da vida (11,14). No entanto, estudos que avaliam a associação entre a exposição feminina aos estrogênios ao longo da vida e a incidência de demências tem apresentado resultados heterogêneos e até mesmo contraditórios (11,14–16). Ao nosso melhor conhecimento, a associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo e a ocorrência da SRCM ainda não foi estudada.

Devido o impacto da crescente incidência das demências e seu ônus para a população, para os serviços de saúde e para as famílias, a identificação de pessoas com risco aumentado para o desenvolvimento dessas doenças pode ser importante para o investimento de medidas preventivas. A SRCM, em função da relativa simplicidade e baixo custo relacionado à sua avaliação diagnóstica, pode representar uma estratégia promissora para rastrear indivíduos em risco de desenvolver uma demência e favorecer a adoção de medidas preventivas com potencial de retardar ou reduzir a ocorrência dessas doenças.

JUSTIFICATIVA

O envelhecimento populacional é um fenômeno que afeta todos países (17) e se manifesta através de um processo de transição demográfica, caracterizado pela queda nos índices de mortalidade e natalidade (18). Atualmente a população de pessoas com 60 anos ou mais no Brasil representa 12% da população (19–21). Ao longo das últimas décadas, o estrato da população brasileira que mais obteve crescimento foi o das pessoas com 60 anos ou mais, chegando à marca de 32.113.490 indivíduos, de acordo com os resultados do Censo de 2022. Esse crescimento gerou um aumento de 56% no número de idosos, quando comparado a população do Censo de 2010, aumentando de 11,5 milhões de pessoas idosas. A transição demográfica se faz acompanhar de uma transição epidemiológica, caracterizada por uma maior incidência e prevalência de doenças crônicas e degenerativas em detrimento de doenças infectocontagiosas. Dentre as doenças que se relacionam ao envelhecimento, as demências merecem especial destaque em função de suas consequências diretas para a pessoa idosa afetada e indiretas para familiares, cuidadores e para o sistema de saúde.

Atualmente a SRCM configura-se como uma área de crescente interesse internacional, ainda relativamente pouco explorada no Brasil, constituindo-se uma oportunidade importante para o desenvolvimento de estudos epidemiológicos na área da gerontologia. Do ponto de vista clínico, devido a sua facilidade de detecção, por prescindir de recursos diagnósticos complementares, a mesma representa uma oportunidade ímpar para a identificação de indivíduos sob risco de desenvolvimento futuro de demência. Em função disso, estudar a epidemiologia da SRCM no Brasil traduz uma oportunidade relevante para a Saúde Coletiva no país.

OBJETIVOS

1. Realizar uma estimativa da prevalência da SRCM para pessoas idosas no Brasil, avaliar sua associação com um conjunto de variáveis clínicas, sociodemográficas e de estilo de vida, bem como investigar a raça como potencial modificadora de efeito dessas associações.
2. Avaliar a associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e a ocorrência da SRCM entre mulheres idosas brasileiras.

RESULTADOS

Os resultados seguem apresentados em forma de dois artigos, que contemplam os objetivos propostos.

Artigo 1: Prevalência da Síndrome de Risco Cognitivo Motor entre Pessoas Idosas no Brasil e Avaliação de Modificação de Efeito pela Raça

Artigo 2: Associação entre o Período Reprodutivo Feminino e a Síndrome do Risco Cognitivo Motor em uma População Diversificada de Mulheres Idosas

REFERÊNCIAS:

1. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington: American psychiatric association; 2013.
2. Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência? Rev Bras Psiquiatr. abril de 2002;24(supl 1):7–10.
3. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ, Buschke H. Abnormality of Gait as a Predictor of Non-Alzheimer's Dementia. N Engl J Med. 28 de novembro de 2002;347(22):1761–8.
4. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R. Motoric Cognitive Risk Syndrome and the Risk of Dementia. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 1º de abril de 2013;68(4):412–8.
5. Ayers E, Verghese J. Motoric cognitive risk syndrome and risk of mortality in older adults. Alzheimer's & Dementia. maio de 2016;12(5):556–64.
6. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Aguilar-Esquivel JE, Yeverino-Castro SG, Juárez-Cedillo T, Mejía-Arango S. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk of Cognitive Impairment in a Population Studied in the Mexican Health and Aging Study 2012–2015. J Nutr Health Aging. março de 2019;23(3):227–31.
7. Lau H, Mat Ludin AF, Shahar S, Badrasawi M, Clark BC. Factors associated with motoric cognitive risk syndrome among low-income older adults in Malaysia. BMC Public Health. junho de 2019;19(S4):462.
8. Merchant RA, Goh J, Chan YH, Lim JY, Vellas B. Slow Gait, Subjective Cognitive Decline and Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Associated Factors in Community Dwelling Older Adults. J Nutr Health Aging. janeiro de 2021;25(1):48–56.
9. Sekhon H, Allali G, Beauchet O. The association of anxio-depressive disorders and depression with motoric cognitive risk syndrome: results from the baseline assessment of the Canadian longitudinal study on aging. GeroScience. agosto de 2019;41(4):409–18.
10. Xu W, Bai A, Liang Y, Lin Z. Association between depression and motoric cognitive risk syndrome among community-dwelling older adults in China: A 4-year prospective cohort study. Euro J of Neurology. maio de 2022;29(5):1377–84.
11. Gilsanz P, Lee C, Corrada MM, Kawas CH, Quesenberry CP, Whitmer RA. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. Neurology. 23 de abril de 2019;92(17):e2005–14.
12. Chêne G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. Alzheimer's & Dementia. março de 2015;11(3):310–20.

13. Doblhammer G, Gumà J, organizadores. A Demographic Perspective on Gender, Family and Health in Europe [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-72356-3>
14. Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras AA, Daskalopoulou SS, Munro CA, Lyketsos CG, et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. novembro de 2016;73:224–43.
15. Najar J, Hällström T, Zettergren A, Johansson L, Joas E, Fässberg MM, et al. Reproductive period and preclinical cerebrospinal fluid markers for Alzheimer disease: a 25-year study. *Menopause*. 2 de julho de 2021;28(10):1099–107.
16. Najar J, Östling S, Waern M, Zettergren A, Kern S, Wetterberg H, et al. Reproductive period and dementia: A 44-year longitudinal population study of Swedish women. *Alzheimer's & Dementia*. 2020;16(8):1153–63.
17. Castro-Costa E, Lima-Costa MF, Andrade FBD, Souza Junior PRBD, Ferri CP. Cognitive function among older adults. *Rev saúde pública*. 24 de janeiro de 2019;52(Supl 2):4s.
18. Brito F. Transição Demográfica no Brasil: As Possibilidades e os Desafios Para a Economia e a Sociedade. 2007;
19. Giacomelli GS, Chiapinoto FV, Marion Filho PJ, Vieira KM. TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA E GASTO PÚBLICO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DE DIFERENTES CONTEXTOS. *RES*. 11 de fevereiro de 2017;18(37):164.
20. Tabela 9514: População residente, por sexo, idade e forma de declaração da idade [Internet]. [citado 18 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/9514/#/n1/all/n2/all/n3/all/v/all/p/all/c2/all/c287/6653,49108,49109,60040,60041,93070,93084,93085,93086,93087,93088,93089,93090,93091,93092,93093,93094,93095,93096,93097,93098,100362/c286/113635/d/v1000093%202//v,p+c2+c287,t+c286/resultado>
21. IBGE. Agência de Notícias - IBGE. 2023 [citado 23 de janeiro de 2024]. Censo 2022: número de pessoas com 65 anos ou mais de idade cresceu 57,4% em 12 anos | Agência de Notícias. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>

PREVALÊNCIA DA SÍNDROME DE RISCO COGNITIVO MOTOR ENTRE PESSOAS IDOSAS NO BRASIL E AVALIAÇÃO DE MODIFICAÇÃO DE EFEITO PELA RAÇA

RESUMO

Introdução: A Síndrome do Risco Cognitivo Motor (SRCM) corresponde a uma síndrome pré-demencial de interesse crescente, mas pouco estudada na América Latina e com grande carência de dados sobre a interação entre seus fatores de risco e a raça das populações. Esta pesquisa objetivou estimar a prevalência da SRCM entre pessoas idosas no Brasil, investigar sua associação com diversas variáveis clínicas e sociodemográficas, bem como investigar um possível papel da raça enquanto modificadora destas associações.

Métodos: Este estudo seccional utilizou dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Idoso Brasileiro (ELSI-Brasil) coletados entre 2015 e 2016. O diagnóstico da SRCM seguiu o padrão recomendado pelo estudo original que a descreveu. A associação entre a SRCM e uma lista de 21 variáveis identificadas a partir de uma revisão sistemática foi analisada através de modelos de regressão de Poisson multivariáveis.

Resultados: Foram incluídos 4.677 participantes com 60 anos ou mais. A prevalência da SRCM na população de idosos brasileiros foi de 4,34% (IC95% 3,20 – 5,48). Maiores níveis de escolaridade e atividade física apresentaram associação protetora com a SRCM, enquanto que depressão e acidente vascular cerebral demonstraram associações de risco. Foi observada uma interação cruzada significativa entre raça e depressão em relação à SRCM, de tal modo que a associação da depressão com a SRCM era cerca de três vezes maior entre brancos que entre negros.

Conclusão: Os resultados desta pesquisa desafiam estimativas prévias de que a América Latina seria a região do mundo com maior prevalência de SRCM entre idosos e sinalizam a necessidade de mais estudos para melhor investigar a modificação da associação entre depressão e SRCM pela raça.

Palavras chaves: Demências; Síndrome Motora do Risco Cognitivo, Prevalência, Brasil, Fatores de risco, Raça, Depressão, Interação.

PREVALENCE OF MOTORIC COGNITIVE RISK SYNDROME AMONG OLDER ADULTS IN BRAZIL AND EVALUATION OF EFFECT MODIFICATION BY RACE

ABSTRACT

Introduction: Motoric Cognitive Risk Syndrome (MCR) is a pre-dementia syndrome of growing interest, although it remains understudied in Latin America with a significant lack of information on the interaction between its risk factors and the race of populations. This research aimed to estimate the prevalence of MCR among older adults in Brazil, investigate its association with various clinical and sociodemographic variables, and explore the potential of effect modification by race.

Methods: This cross-sectional study utilized baseline data from the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil) collected between 2015 and 2016. The diagnosis of MCR followed the standard recommended by the original study that described it. The association between MCR and a list of 21 variables identified from a systematic review was analyzed through multivariable Poisson regression models.

Results: A total of 4,677 participants aged 60 years and older were included. The prevalence of MCR in the Brazilian population of older adults was 4.34% (95%CI 3.20 to 5.48). Higher levels of education and physical activity showed a protective association with MCR, while depression and stroke demonstrated risk associations. A significant cross-over interaction between race and depression regarding MCR was observed, such that the association of depression with MCR was approximately three times higher among white individuals than among black individuals.

Conclusion: The results of this research challenge previous estimates that Latin America would be the region with the highest prevalence of MCR among older adults and signal the need for further studies to better investigate the modification of effect of the association between depression and MCR by race.

Keywords: Dementia; Motoric Cognitive Risk Syndrome, Prevalence, Brazil, Risk factors, Race, Depression, Interaction.

1. INTRODUÇÃO

A demência é considerada importante causa de incapacidade e dependência de cuidados entre pessoas idosas tanto em países de baixa, média e alta renda (1). No ano de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou o número aproximado de 55,2 milhões de pessoas vivendo com demência em todo o mundo, com previsão de aumento para 73 milhões em 2030 e 139 milhões até 2050 (2). A crescente incidência das demências é influenciada pelo o aumento da expectativa de vida ocasionado pelas melhorias nos cuidados de saúde e nas condições de vida no último século, pelo declínio na mortalidade de pessoas mais jovens, e pela prevalência de diversos fatores de risco (1,3).

A Síndrome de Risco Cognitivo Motor (SRCM) é um constructo sindrômico pré-demencial, desenvolvido em 2012 por Verghese e colaboradores (4), caracterizado por lentidão de marcha, queixa cognitiva na ausência de dependência funcional para atividades básicas da vida diária e ausência de diagnóstico de demência. Uma recente metanálise de seis grandes estudos epidemiológicos incluindo um total de 9.156 participantes identificou que a presença da SRCM se associa a um aumento de 1,5 vezes no risco de desenvolvimento de demência ao longo do tempo (5). Uma vez que o diagnóstico da SRCM é de fácil execução, ela constitui uma ferramenta de grande interesse para a prática clínica, representando uma oportunidade de identificação de pessoas com risco aumentado para o desenvolvimento de demência com vistas à implementação de intervenções preventivas (6).

Uma recente revisão sistemática de 62 estudos estimou através de metanálise uma prevalência de 9,0% para a SRCM no mundo (7). Aquela revisão estimou uma prevalência de 19,1% da SRCM na América Latina, classificando-a como a região do mundo com maior prevalência dessa condição. Tal estimativa se baseou em apenas dois estudos, um dos quais corresponde a um estudo seccional brasileiro que analisou uma amostra de conveniência de 346 indivíduos com 60 anos ou mais que frequentavam um serviço de referência em geriatria e gerontologia do Distrito Federal, encontrando uma prevalência de 24% da SRCM (8). Para além da limitação relacionada à falta de representatividade da população brasileira relacionada àquele estudo, o mesmo avaliou a associação da SRCM com uma lista de 10 fatores de risco através de modelos estatísticos simples, i.e., sem ajuste para quaisquer variáveis de confundimento.

Diversos estudos já investigaram fatores de risco para a SRCM. Uma revisão sistemática recente sobre este tema incluiu 31 estudos (9). Interessantemente, nenhum dos estudos incluídos naquela revisão avaliou se a raça/etnia de seus participantes modificava a associação entre os fatores de risco investigados e a ocorrência da SRCM. O crescente reconhecimento acerca da importância de melhor compreender as relações entre questões etnicorraciais e as demências (10), confere especial relevância a esta lacuna da literatura. O Brasil, em função de sua diversidade e miscigenação populacional, constitui um cenário valioso para o estudo dessas questões.

Tendo em vista a ausência de dados brasileiros de base populacional sobre a prevalência da SRCM entre pessoas idosas, as limitadas informações existentes sobre seus fatores de risco no país e a carência de dados internacionais sobre a interação entre raça e os fatores de risco conhecidos para esta síndrome, a presente pesquisa objetivou estimar a prevalência da SRCM entre pessoas idosas no Brasil, investigar sua associação com diversas variáveis clínicas e sociodemográficas, bem como investigar um possível papel da raça enquanto modificadora destas associações.

2. MÉTODOS

O presente estudo corresponde a uma análise transversal dos dados da linha de base do estudo ELSI-Brasil, coletados entre os anos de 2015 e 2016. Tal base de dados possui informações de 9.412 pessoas com idades de 50 anos ou mais residentes na comunidade em 70 municípios das cinco regiões brasileiras (11). O estudo ELSI-Brasil se valeu de um processo de amostragem complexa, com estratificação e seleção por áreas, combinando Unidades Amostrais Primárias (municípios), setores censitários e domicílios. Os municípios foram alocados em quatro estratos de acordo com o tamanho da população (12).

Para a presente pesquisa, foram selecionados os indivíduos do subconjunto de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos recrutados na linha de base do estudo ELSI-Brasil (11). Seguindo os mesmos procedimentos adotados no estudo original de validação da SRCM, foram excluídos participantes acamados, com autorrelato de perda auditiva grave, perda visual grave ou com diagnóstico autorreferido de demência feito por um médico. Adicionalmente, foram excluídos participantes com

dados ausentes para velocidade de marcha, para a presença de queixa cognitiva ou quanto à presença de incapacidade para as atividades básicas da vida diária.

2.1. Diagnóstico da Síndrome de Risco Cognitivo Motor

Neste estudo foram utilizados os critérios originais propostos por Verghese em 2012 para a determinação da presença da SRCM, quais sejam: a presença de lentidão de marcha e queixa cognitiva, na ausência incapacidades para as atividades básicas da vida diária ou de diagnóstico prévio de demência.

A velocidade de marcha foi mensurada por um cronômetro que registrou o tempo gasto em segundos para caminhar três metros, considerando-se a menor medida entre duas aferições (11). A lentidão de marcha foi definida a partir de um desvio padrão abaixo da média de velocidade de marcha ajustada por faixa etária e sexo. Nas situações em que o entrevistado fizesse uso de algum dispositivo para auxiliar sua mobilidade, o mesmo realizava o teste com o auxílio de tal dispositivo (4).

A presença de queixa cognitiva foi obtida através das respostas para as seguintes perguntas presentes no questionário do estudo ELSI-Brasil: “Como o(a) senhor(a) classifica sua memória?”, cujas possibilidades de resposta envolviam as seguintes alternativas: “excelente; muito boa; boa; regular; ruim; não sabe; não respondeu”; e “Comparando sua memória atual com a de dois anos atrás, o(a) Sr(a) acha que sua memória atual está: melhor; igual; pior; não sabe; não respondeu”. Foram classificados como possuindo queixa cognitiva os participantes que relataram memória regular ou ruim, ou que referiram piora da memória quando comparada a memória atual com a de dois anos atrás (13,14).

A integridade quanto às atividades básicas da vida diária foi avaliada de acordo com as respostas a itens do questionário ELSI-Brasil específicos para estas atividades, seguindo os critérios utilizados por Verghese et al. no artigo original que validou a SRCM (4,15). Foram classificados como incapazes, os indivíduos que expressaram necessidade de auxílio para realização de pelo menos uma das seguintes atividades básicas da vida diária: banhar-se, vestir-se, caminhar dentro de casa e transferir-se da cama para uma cadeira.

A ausência do diagnóstico de demência como critério de inclusão no estudo foi avaliada através da resposta para a pergunta: “Algum médico já disse que o(a) senhor(a) tem doença de Alzheimer?”, sendo incluídos na pesquisa apenas os participantes com resposta negativa para a questão (4).

2.2. Variáveis de exposição

Nesta pesquisa, a revisão sistemática de Iqbal (9) foi adotada como ponto de partida para a seleção de variáveis de interesse para avaliação quanto à sua associação com a ocorrência da SRCM. Aquela revisão sistemática escrutinou fatores de risco que houvessem sido analisados por ao menos três estudos. Ao todo, a revisão avaliou 17 fatores de risco, quais sejam: idade, sexo, escolaridade, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), acidente vascular cerebral (AVC), obesidade, depressão, quedas, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, estilo de vida sedentário, artrite, doença cardíaca, doença coronariana, polifarmácia e câncer. Além destas variáveis, na presente pesquisa incluímos a dislipidemia enquanto variável de exposição de interesse devido a seu papel enquanto fator de risco cardiovascular adicional e a variável raça, por se tratar de um foco específico deste estudo.

A raça dos participantes foi registrada a partir da seguinte pergunta: “Qual das opções seguintes descreve melhor a sua cor?”, para a qual eram fornecidas as seguintes opções de resposta: branca, preta, parda, amarela (origem oriental, japonesa, chinesa, coreana etc.), indígena, não sabe/não respondeu. Os indivíduos autodeclarados como pardos e pretos foram unificados em um único grupo, conforme realizado em outros estudos, pelo fato de estes grupos enfrentarem dificuldades socioeconômicas e problemas relacionados ao racismo semelhantes (16–18). Adicionalmente, embora as diferenças entre os grupos de indivíduos indígenas e amarelos sejam importantes, em função de sua baixa proporção na população brasileira e na amostra deste estudo – ambos os grupos juntos representavam menos de 3% da amostra – eles foram combinados juntamente com as pessoas que não declararam sua cor de pele dentro da categoria “outros”.

A escolaridade dos participantes foi dicotomizada entre aqueles com ensino médio incompleto e os com ensino médio completo ou mais anos de escolaridade.

O nível de atividade física foi obtido através do International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) e classificado em “baixo”, “moderado” ou “alto” seguindo as recomendações dos desenvolvedores do instrumento (19).

A presença de depressão foi obtida através da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D), sendo classificados como deprimidos os participantes com pontuação igual ou superior a 4 pontos (20–22).

O consumo de tabaco foi registrado através do autorrelato de tabagismo e categorizado como consumo atual, pregresso, ou como “nunca fumou”(23).

O padrão de consumo de bebidas alcoólicas foi quantificado de acordo com o número de dias por semana que o indivíduo ingere bebidas alcoólicas acrescido da quantidade de doses ingeridas por ocasião, esses valores foram fracionados e particionados em três categorias (não bebe, consumo baixo a moderado e alto consumo), de acordo com as diretrizes do National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) (24).

A coleta do peso de cada participante foi realizada através de uma balança portátil digital em duas aferições, com o indivíduo sem sapatos, roupas pesadas, acessórios ou objetos nos bolsos e seus resultados foram registrados em quilogramas. A medida da altura foi realizada através de um estadiômetro vertical portátil, com escala numérica em centímetros, realizado em duas aferições com os participantes sem sapatos, ou acessórios para cabeça. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado através da razão do peso de cada indivíduo pela sua altura elevada ao quadrado, com seus resultados expressos em quilogramas por centímetro quadrado (kg/cm^2). A classificação dos participantes em relação à presença de baixo peso, sobrepeso seguiu a classificação da OMS para o índice de massa corporal de adultos (25).

A presença de polifarmácia foi estabelecida mediante o autorrelato do número de medicamentos de uso crônico, quando este era igual ou superior a cinco. A presença de quedas nos últimos 12 meses foi obtida através de pergunta direta sobre este tópico e classificada de forma dicotômica.

As condições clínicas DM, HAS, infarto do miocárdio, AVC, dislipidemia, angina, insuficiência cardíaca, artrite e câncer, foram quantificados através de autorrelato de um diagnóstico médico dessas condições (11).

2.3. Análises estatísticas

Em relação às análises descritivas para caracterização da amostra desta pesquisa, variáveis contínuas foram descritas através de média e desvio padrão (DP) quando possuíam distribuição aproximadamente normal ou, em caso contrário, através de mediana e intervalo interquartil (IIQ). Variáveis categóricas foram descritas através de números absolutos e proporções. Adicionalmente, foram realizadas

comparações simples da distribuição das variáveis de interesse quanto à presença ou ausência da SRCM utilizando o teste t de Welch para variáveis contínuas e teste de qui-quadrado de Rao & Scott para dados categóricos (26). A análise das distribuições das variáveis contínuas se deu pela inspeção visual de seus histogramas e de gráficos quantil-quantil.

A prevalência da SRCM foi estimada de acordo com a faixa etária, sexo e raça, com apresentação dos respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

A avaliação da associação entre as variáveis de exposição de interesse e a ocorrência da SRCM foi avaliada através de regressão de Poisson com variância robusta simples e multivariável e seus resultados foram apresentados sob a forma de Razões de Prevalência (RP) (27). Com o objetivo de permitir a comparabilidade dos resultados das análises multivariáveis com estudos internacionais, o ajuste para confundimento utilizado seguiu o padrão utilizado mais comumente em outros grandes estudos internacionais de base populacional incluídos na revisão de Iqbal (7,28–30). Desta forma, foram produzidos três modelos estatísticos distintos. O modelo 1 corresponde a modelos simples, onde foram testadas as associações brutas entre cada variável e a ocorrência da SRCM, sem ajuste para confundimento. No modelo 2, a relação entre cada uma das variáveis de exposição de interesse com a SRCM foi ajustada pelas seguintes covariáveis: idade, sexo e escolaridade. Finalmente, no modelo 3, além das três variáveis sociodemográficas inseridas no modelo 2, todas as análises foram ajustadas também para o número total de medicamentos utilizados pelos participantes.

Adicionalmente, foram realizadas análises de modificação de efeito através da inserção de um termo de interação entre cada uma das variáveis de interesse com a variável raça em cada um dos modelos com ajuste de confundimento para sexo, idade, escolaridade e número de medicamentos (modelo 3) testados. Quando da presença de interação estatisticamente significativa, foram seguidas as recomendações de Knol e Vanderweele (31) para apresentação de resultados desse tipo de análise através de uma tabela própria contendo: 1) RPs para depressão e raça em comparação com uma categoria de referência única combinando essas duas variáveis; 2) RPs para depressão por estrato racial; e 3) Medidas de modificação de efeito da raça sobre a associação entre a depressão e a ocorrência da SRCM na escala multiplicativa (razões de RPs) e na escala aditiva (Excesso de Risco Relativo devido a Interação [RERI]). Como, o número de participantes com SRCM na categoria “outros” era

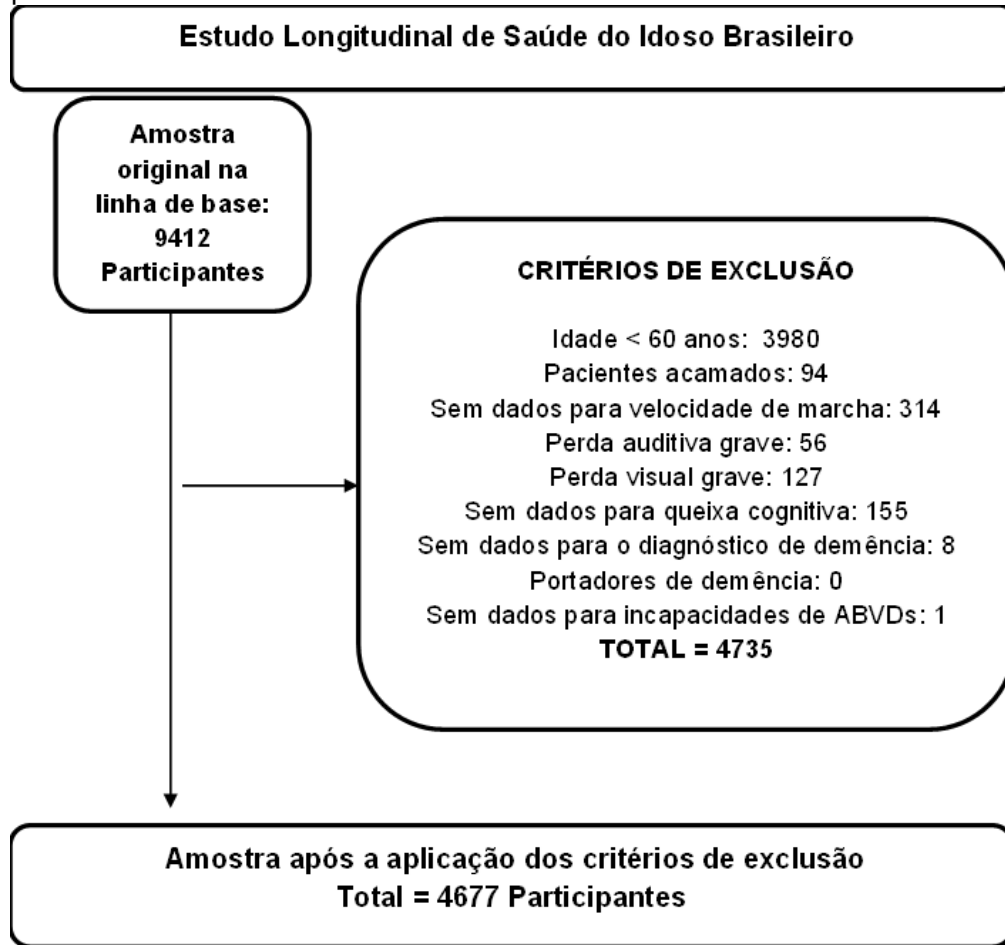
restrito, as análises iniciais de modificação de efeito realizadas violaram o pressuposto da positividade (32), o que requereu que estas análises fossem realizadas em uma subamostra incluindo apenas os participantes brancos e pretos ou pardos.

Todas as análises foram avaliadas com um nível de significância estatística de 0,05 e ajustadas de acordo com os devidos pesos amostrais adotados no delineamento do estudo ELSI-Brasil e computadas utilizando o software R (versão 4.1.2) (33–35). Em especial, foram utilizados os pacotes *survey* (26), *interactionR* (36) e *ggplot2* (37).

3. RESULTADOS

Após a aplicação de todos os critérios de exclusão, a amostra desta pesquisa incluiu 4.677 indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, cadastrados na linha de base do estudo ELSI-Brasil. A Figura 1 descreve o fluxograma de inclusão e exclusão de participantes. A mediana de idades da amostra geral foi de 68 anos (IIQ 64 a 74) e 2.758 (59%) participantes eram do sexo feminino. Dentre os participantes incluídos no estudo, 196 (4,2%), atenderam aos critérios para a SRCM, 112 (57,1%) dos quais eram mulheres.

Figura 1: Fluxograma de seleção da amostra para o estudo da prevalência da SRCM entre pessoas idosas brasileiras



A prevalência geral da SRCM para pessoas idosas no Brasil foi estimada em 4,34% (IC 95% 3,20 – 5,48%). A Tabela 1 descreve a prevalência da síndrome de acordo com sexo, faixa etária, e raça. Não houve diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à prevalência de SRCM de acordo com o sexo, raça, ou a faixa etária.

Tabela 1: Prevalência da Síndrome do Risco Cognitivo Motor (SRCM) estimada para população de pessoas idosas no Brasil de forma geral, por sexo, faixa etária e raça

Variáveis	Prevalência % (IC95%)	Valor de p
Total	4,34 (3,20 - 5,48)	-
Sexo		
Homens	4,62 (3,19 - 6,06)	0,45
Mulheres	4,11 (2,88 - 5,33)	
Faixa etária (anos)		
60 - 69	4,74 (3,38 - 6,09)	0,35
70 - 79	3,78 (2,33 - 5,23)	
80 ou mais	3,69 (1,83 - 5,55)	
Raça		
Brancos	3,69 (2,48 - 4,91)	0,28
Pretos e pardos	4,66 (3,17 - 6,16)	
Outros ¹	6,09 (2,01 - 10,18)	

¹ Outros: Grupo racial formado por asiáticos, indígenas e indivíduos de raça não declarada.

A **Tabela 2** descreve as características gerais da amostra incluída neste estudo e sua distribuição de acordo com a presença de SRCM. Nas análises simples demonstradas nesta tabela, apenas a escolaridade, o nível de atividade física, a presença de sintomas depressivos, bem como de história pregressa de acidente vascular cerebral demonstraram associação significativa com a ocorrência da SRCM.

Tabela 2: Características da amostra de acordo com a presença ou ausência do diagnóstico da SRCM, em indivíduos participantes do estudo longitudinal de saúde do idoso brasileiro 2015 - 2016.

	Total (N=4677)	SRCM Ausente (N=4481)	SRCM Presente (N=196)	P
Idade, Mediana (IIQ)	68 (64, 74)	68 (64, 74)	68 (63, 74)	0,42
Faixa etária				0,81
60 a 69	2633 (56,3%)	2518 (56,2%)	115 (58,7%)	
70 a 79	1528 (32,7%)	1466 (32,7%)	62 (31,6%)	
≥80	516 (11,0%)	497 (11,1%)	19 (9,7%)	
Sexo				
Mulheres	2758 (59,0%)	2646 (59,0%)	112 (57,1%)	0,45
Homens	1919 (41,0%)	1835 (41,0%)	84 (42,9%)	
Raça				
Branca	1873 (40,0%)	1802 (40,2%)	71 (36,2%)	
Pretos e pardos	2457 (52,5%)	2350 (52,4%)	107 (54,6%)	0,24
Outros ¹	347 (7,4%)	329 (7,3%)	18 (9,2%)	
Escolaridade				
Ensino médio incompleto ou menos	3853 (82,4%)	3679 (82,1%)	174 (88,8%)	0,01
Ensino médio completo ou mais	786 (16,8%)	765 (17,1%)	21 (10,7%)	
Estado nutricional				
Baixo peso (IMC < 18,5)	78 (1,7%)	76 (1,7%)	2 (1,0%)	
Peso normal (18,5 ≤ IMC < 25)	1412 (30,2%)	1357 (30,3%)	55 (28,1%)	0,68
Sobrepeso (25 ≤ IMC < 30)	1865 (39,9%)	1789 (39,9%)	76 (38,8%)	
Obesidade (IMC ≥ 30)	1292 (27,6%)	1230 (27,4%)	62 (31,6%)	
Hipertensão	2859 (61,1%)	2728 (60,9%)	131 (66,8%)	0,45
Diabetes	863 (18,5%)	825 (18,4%)	38 (19,4%)	0,62
Dislipidemia	1513 (32,3%)	1448 (32,3%)	65 (33,2%)	0,905
Angina	184 (3,9%)	171 (3,8%)	13 (6,6%)	0,07
Infarto do miocárdio prévio	321 (6,9%)	306 (6,8%)	15 (7,7%)	0,64
AVC prévio	270 (5,8%)	252 (5,6%)	18 (9,2%)	<0,01
Insuficiência Cardíaca	397 (8,5%)	379 (8,5%)	18 (9,2%)	0,88
Artrite	1135 (24,3%)	1081 (24,1%)	54 (27,6%)	0,44
Câncer	298 (6,4%)	286 (6,4%)	12 (6,1%)	0,46
Depressão	1336 (28,6%)	1252 (27,9%)	84 (42,9%)	<0,001
Quedas ≥1 nos últimos 12 meses	1106 (23,6%)	1059 (23,6%)	47 (24,0%)	0,21
Nº medicamentos, mediana (IIQ)		2 (1, 4)	2 (1, 4)	0,08
Polifarmácia (≥5 medicamentos)	783 (16,7%)	742 (16,6%)	41 (20,9%)	0,43
Nível de atividade física				
Baixo	1839 (39,3%)	1741 (38,9%)	98 (50,0%)	
Moderado	1461 (31,2%)	1415 (31,6%)	46 (23,5%)	0,01
Alto	1278 (27,3%)	1233 (27,5%)	45 (23,0%)	
Tabagismo				
Nunca Fumou	2127 (45,5%)	2037 (45,5%)	90 (45,9%)	
Tabagismo pregresso	1876 (40,1%)	1797 (40,1%)	79 (40,3%)	0,88
Tabagista atual	672 (14,4%)	645 (14,4%)	27 (13,8%)	
Consumo de álcool				
Nunca bebe	3609 (77,2%)	3447 (76,9%)	162 (82,7%)	
Consumo baixo ou moderado	695 (14,9%)	668 (14,9%)	27 (13,8%)	0,12
Consumo alto	365 (7,8%)	358 (8,0%)	7 (3,6%)	

Siglas: AVC: acidente vascular cerebral; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

¹ Outros: grupo racial composto por asiáticos, indígenas e indivíduos de raça não declarada.

A **Tabela 3** descreve os resultados das análises de regressão de Poisson simples e multivariáveis onde foi examinada a associação entre as variáveis de exposição de interesse e a ocorrência da SRCM. De forma geral, os três tipos de modelos estatísticos testados produziram resultados bastante semelhantes, quais sejam, apenas quatro variáveis, escolaridade, depressão, passado de AVC e nível de atividade física, apresentaram associação estatisticamente significativa com a ocorrência da SRCM. De fato, a única diferença perceptível entre os resultados das três diferentes estratégias de modelagem é que, no modelo 1, o nível alto de atividade física não ultrapassou o limiar da significância estatística, algo que ocorreu nos demais modelos com ajuste para variáveis de confundimento. Raça e todas as demais variáveis não demonstraram associação significativa com a ocorrência de SRCM em nenhum dos modelos testados.

Dentre todas as análises de modificação de efeito das associações entre as variáveis de exposição de interesse e a ocorrência da SRCM pela raça, apenas no modelo envolvendo a variável depressão foi identificada uma interação significativa. Os resultados desta análise de modificação de efeito encontram-se descritos na **Tabela 4**, onde se observa uma interação cruzada significativa e consistente tanto na escala multiplicativa como aditiva, indicando que a medida de associação entre depressão e SRCM entre pretos e pardos é mais fraca que entre os brancos. Na escala multiplicativa, esta associação é cerca de 2,9 (i.e. $1/0,35$) vezes menor entre negros que entre brancos. De fato, enquanto entre brancos a presença de depressão esteve associada uma probabilidade 3,4 vezes maior de ocorrência da SRCM, entre pretos e pardos esta associação sequer alcançou significância estatística. Ainda de acordo com os dados apresentados nesta tabela, pessoas pretas e pardas com e sem depressão apresentaram uma prevalência de SRCM cerca de 1,78 e 2,17 vezes maior que a de pessoas brancas sem depressão, respectivamente.

A **Figura 2** apresenta a prevalência marginal estimada de SRCM pelo modelo multivariável 3 em função da presença de depressão estratificada pela raça e fornece uma perspectiva gráfica sobre a interação entre depressão e raça em relação à ocorrência da SRCM.

Tabela 3: Análise da relação entre as variáveis de exposição de interesse e a ocorrência da SRCM no Brasil (ELSI-Brasil 2015 – 2016)

Variáveis	Modelo 1 ¹	Modelo 2 ²	Modelo 3 ³
	RP (IC95%)	RP (IC95%)	RP (IC95%)
Idade	0,99 (0,97 a 1,01)	0,99 (0,96 a 1,01)	0,99 (0,96 a 1,01)
Faixa Etária			
60 a 69	REF	REF	REF
70 a 79	0,80 (0,57 a 1,12)	0,77 (0,55 a 1,08)	0,76 (0,54 a 1,06)
≥80	0,78 (0,44 a 1,39)	0,75 (0,42 a 1,34)	0,74 (0,41 a 1,31)
Sexo Masculino*	1,13 (0,83 a 1,53)	1,13 (0,82 a 1,55)	1,15 (0,83 a 1,58)
Raça			
Brancos	REF	REF	REF
Pretos e pardos	1,53 (0,90 a 2,61)	1,43 (0,84 a 2,44)	1,45 (0,86 a 2,45)
Outros	1,65 (0,82 a 3,32)	1,51 (0,77 a 2,97)	1,53 (0,78 a 3,00)
Ensino médio completo*	0,50 (0,28 a 0,86)	0,48 (0,28 a 0,84)	0,48 (0,28 a 0,84)
Obesidade	1,21 (0,81 a 1,80)	1,27 (0,87 a 1,85)	1,27 (0,87 a 1,85)
Estado nutricional			
Baixo peso (IMC < 18,5)	0,59 (0,11 a 3,08)	0,59 (0,11 a 3,07)	0,59 (0,11 a 3,07)
Peso normal (18,5 ≤ IMC < 25)	REF	REF	REF
Sobrepeso (25 ≤ IMC < 30)	0,88 (0,54 a 1,44)	0,88 (0,54 a 1,45)	0,88 (0,54 a 1,45)
Obesidade (IMC ≥ 30)	1,12 (0,70 a 1,77)	1,18 (0,75 a 1,84)	1,18 (0,76 a 1,85)
Hipertensão*	1,16 (0,79 a 1,69)	1,14 (0,78 a 1,66)	1,12 (0,72 a 1,73)
Diabetes*	0,90 (0,59 a 1,37)	0,91 (0,60 a 1,39)	0,88 (0,56 a 1,38)
Dislipidemia*	1,03 (0,66 a 1,59)	1,02 (0,65 a 1,59)	1,02 (0,66 a 1,59)
Angina*	1,82 (0,95 a 3,49)	1,83 (0,95 a 3,51)	1,83 (0,95 a 3,53)
Infarto do miocárdio prévio*	1,17 (0,61 a 2,23)	1,18 (0,61 a 2,25)	1,13 (0,55 a 2,32)
AVC prévio*	1,97 (1,20 a 3,24)	1,88 (1,14 a 3,09)	1,86 (1,12 a 3,10)
Insuficiência Cardíaca*	1,05 (0,57 a 1,92)	1,06 (0,58 a 1,95)	1,01 (0,56 a 1,79)
Artrite*	0,86 (0,60 a 1,25)	0,86 (0,59 a 1,24)	0,84 (0,59 a 1,21)
Câncer*	0,78 (0,40 a 1,51)	0,80 (0,42 a 1,53)	0,79 (0,41 a 1,49)
Depressão*	2,02 (1,42 a 2,88)	2,03 (1,43 a 2,88)	2,03 (1,44 a 2,87)
Quedas ≥1 nos últimos 12 meses	1,32 (0,85 a 2,03)	1,36 (0,89 a 2,08)	1,37 (0,89 a 2,11)
Nº, medicamentos usados	1,01 (0,94 a 1,09)	1,02 (0,95 a 1,10)	1,02 (0,95 a 1,10)
Polifarmácia (≥5 medicamentos) *	1,23 (0,73 a 2,08)	1,26 (0,75 a 2,13)	1,40 (0,69 a 2,85)
Nível de atividade física			
Baixo	REF	REF	REF
Moderado	0,57 (0,38 a 0,85)	0,58 (0,38 a 0,87)	0,57 (0,38 a 0,87)
Alto	0,63 (0,40 a 1,00)	0,62 (0,39 a 0,98)	0,62 (0,39 a 0,99)
Tabagismo			
Nunca Fumou	REF	REF	REF
Tabagismo Progresso	0,93 (0,62 a 1,39)	0,85 (0,56 a 1,31)	0,85 (0,55 a 1,30)
Tabagista	0,89 (0,56 a 1,40)	0,79 (0,50 a 1,25)	0,80 (0,50 a 1,28)
Consumo de álcool			
Nunca consome	REF	REF	REF
Consumo baixo ou moderado	0,71 (0,47 a 1,08)	0,68 (0,45 a 1,03)	0,68 (0,45 a 1,04)
Consumo alto	0,50 (0,16 a 1,62)	0,46 (0,15 a 1,47)	0,47 (0,15 a 1,48)

¹ Modelo 1: sem ajuste para variáveis de confundimento;² Modelo 2: ajustado para idade, sexo e escolaridade;³ Modelo 3: ajustado para idade, sexo, escolaridade e nº de medicamentos em uso,

* Os valores de referência destas variáveis são as do oposto (ex. sexo feminino vs. masculino) ou a ausência da condição (ex. ausência de diabetes vs. presença de diabetes)

Tabela 4: Resultado da análise de modificação de efeito da associação entre depressão e a ocorrência da SRCM pela raça dos participantes

	Depressão ausente	Depressão presente	Efeito da depressão por estrato racial
	RP (IC95%)	RP (IC95%)	RP (IC95%)
Branços	REF	3,44 (1,99 a 5,96) p<0,001	3,44 (1,99 a 5,96) p<0,001
Pretos e pardos	1,78 (1,15 a 2,75) p<0,01	2,17 (1,19 a 3,94) p=0,01	1,22 (0,75 a 1,96) p=0,43

Medida de Modificação de Efeito na Escala Multiplicativa: **razão de RP 0,35 (0,19; 0,67) p<0,01**

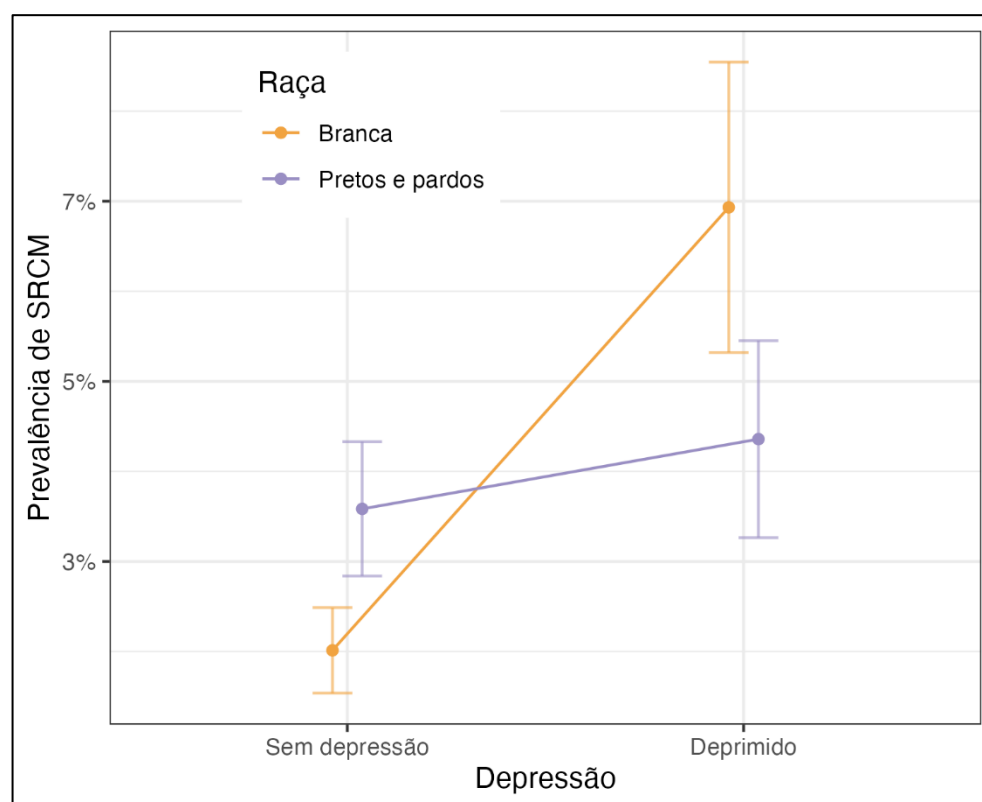
Medida de Modificação de Efeito na Escala Aditiva: **RERI: -2.06 (-3,89, -0,23) p=0,01**

Modelos ajustados por sexo, idade, escolaridade e número de medicamentos usados

RP: Razão de Prevalência

RERI: Relative Excess Risk due to Interaction

Figura 2: Prevalência marginal estimada da Síndrome de Risco Cognitivo Motor pelo modelo multivariável 3 de acordo com a presença de depressão e estratificada por raça



Nota: Prevalência predita com base em modelo ajustado por idade, raça, escolaridade, tabagismo, padrão de consumo de álcool, índice de massa corporal, hipertensão e diabetes. O comprimento das barras de erro corresponde a duas unidades de erro padrão.

4. DISCUSSÃO

Neste estudo de base populacional foi estimada a prevalência da SRCM entre pessoas idosas no Brasil e investigada a associação da ocorrência desta síndrome com uma série de potenciais fatores de risco, examinados em outras pesquisas internacionais. A presença de depressão e de um histórico de AVC estiveram positivamente associados à ocorrência da SRCM, enquanto que melhores níveis de escolaridade e níveis de atividade física moderado e alto demonstraram associações negativas. Adicionalmente, foi identificado que a raça dos participantes foi um modificador significativo da associação entre depressão e a presença da SRCM, de tal modo que, entre as pessoas autodeclaradas como brancas, a prevalência da SRCM em pessoas com depressão era cerca de 3,4 vezes maior que em pessoas sem depressão, enquanto que entre as pessoas autodeclaradas como negras ou pardas não foi identificada associação estatisticamente significativa entre depressão e a SRCM.

A prevalência da SRCM entre pessoas idosas de 4,3% encontrada nesta pesquisa encontra-se abaixo da média de 9,0% estimada pela metanálise de 62 estudos incluídos na mais recente revisão sistemática publicada sobre este tema (7) e cujas medidas de prevalência individuais variaram de 2,4% na Irlanda até 33,3% em um estudo de múltiplos países incluindo Estados Unidos, Japão, França e Austrália. É interessante notar que dentre todos os estudos incluídos em tal revisão, apenas dois deles eram originados na América Latina. Um deles corresponde a um estudo mexicano de base populacional (38), onde foi encontrada uma prevalência de 14,3% para a SRCM entre pessoas com 60 anos ou mais de idade. O outro é um estudo seccional brasileiro que analisou uma amostra de 346 indivíduos com 60 anos ou mais que frequentavam um serviço de referência em geriatria e gerontologia do Distrito Federal, encontrando uma prevalência de 24% da SRCM (8). A presente pesquisa se distingue deste último estudo por sua base populacional representativa da população brasileira. Infelizmente, a inclusão do estudo de Brasília naquela revisão sistemática enviesou sobremaneira seus resultados e levou seus autores a concluir erroneamente ser a América Latina o continente com maior prevalência da SRCM.

Em relação aos fatores associados à ocorrência da SRCM, as quatro variáveis que demonstraram associação estatisticamente significativa com a ocorrência desta síndrome – depressão, histórico de AVC, nível de escolaridade e de atividade física –

também figuram em outras pesquisas sobre este tema (20,29,38–40). Os mecanismos fisiopatológicos que embasam a associação entre histórico de AVC e atividade física com a ocorrência da SRCM se relacionam diretamente à saúde cardiovascular e consequente ocorrência de lesões vasculares cerebrais tanto em substância cinzenta como branca. Acredita-se que associação entre depressão e SRCM seja um reflexo de diversos mecanismos. De um lado, a depressão representa ao tanto um fator de risco para o desenvolvimento de doença cerebrovascular (41), como a presença de lesões cerebrovasculares subclínicas é sabidamente associada ao desenvolvimento de sintomas depressivos (42). Adicionalmente, depressão e sintomas depressivos são associados a alterações de marcha em pessoas idosas (43), queixas cognitivas e disfunção executiva (44). Já a associação protetora entre um melhor grau de escolaridade e a ocorrência da SRCM tem como mecanismo provável o fato de a escolaridade contribuir para uma maior reserva cognitiva dos indivíduos e, por isso, ser um fator de proteção tanto para a SRCM como para as demências (45,46).

Nesta pesquisa não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre a ocorrência da SRCM e as variáveis sociodemográficas: idade, sexo e raça; condições clínicas: hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, angina, insuficiência cardíaca, história prévia de infarto do miocárdio e artrite; e variáveis de estilo de vida: tabagismo e padrão de consumo alcoólico. Uma revisão sistemática recente e abrangente sobre os fatores de risco para a SRCM, que incluiu 31 estudos e realizou diversas metanálises, oferece uma oportunidade importante para comparação (9). Ao analisar nossos resultados em relação às variáveis acima, para as quais não foram identificadas associações estatisticamente significativas no presente estudo, foram observadas discordâncias em relação a algumas delas. Especificamente, em comparação com as metanálises que ajustaram para variáveis de confundimento, nossos resultados foram discrepantes quanto às associações de idade, diabetes, doença coronariana e tabagismo com a ocorrência da SRCM, todas as quais foram encontradas como estatisticamente significativas naquela revisão. Diversos motivos oferecem explicações potenciais para as diferenças nos resultados. Primeiramente há uma questão importante relacionada à diferença de poder estatístico entre a presente pesquisa, que incluiu 4.677 participantes, 196 dos quais com SRCM, com aquela revisão, a qual analisou um total de 126.655 participantes, dos quais 10.364 apresentavam a SRCM. Por exemplo, dos 22 estudos que avaliaram a idade enquanto fator de risco para a SRCM, 15 deles não

identificaram diferenças estatisticamente significativas, algo que ocorreu apenas após seus resultados terem sido agregados através de uma metanálise. Adicionalmente, diferenças relativas às populações e questões metodológicas também respondem por essas diferenças. Por exemplo, enquanto seis de 15 estudos seccionais que avaliaram diabetes enquanto fator de risco não identificaram associação estatisticamente significativa, apenas um dos seis estudos prospectivos que estudaram esta variável não identificou uma associação de significativa estatisticamente entre a SRCM e esta variável.

De modo geral, a associação entre raça/etnia e a ocorrência da SRCM não foi estudada na maior parte dos estudos que se debruçaram sobre esta condição. Ao nosso melhor conhecimento, apenas no estudo original de 2012 em que a SRCM foi descrita pela primeira vez investigou esta questão (4). Interessantemente, naquele estudo os dados brutos apresentados pelos autores indicavam uma RP para a SRCM cerca de duas vezes maior entre negros que entre brancos. Apesar disso, como o enfoque daquele artigo não era a identificação de fatores de risco para a SRCM e sim a demonstração de sua validade preditiva para o futuro desenvolvimento de demência, seus autores não apresentaram análises desta associação ajustados por outras covariáveis.

O presente estudo não evidenciou diferenças significantes de prevalência da SRCM entre diferentes raças/etnias. Apesar disso, foi observada a existência de um papel relevante da raça/etnia enquanto modificadora de efeito da associação entre depressão e a ocorrência da SRCM, de tal modo que, entre os participantes autodeclarados como brancos, a presença de depressão estava associada a uma prevalência de SRCM cerca de 3,4 vezes maior que nos não deprimidos, enquanto que entre os indivíduos autodeclarados como negros ou pardos sequer foi observada associação significativa entre depressão e SRCM. As explicações para este achado não são claras e não identificamos literatura prévia sobre a interação entre raça/etnia com depressão e declínio cognitivo. Por sua vez, a literatura sobre as relações entre raça/etnia, depressão e demência separadamente, traduzem um campo bastante complexo e que requer mais investigações para ser melhor compreendido. Por exemplo, embora um grande estudo seccional recente nos Estados Unidos de cerca de 176.000 participantes tenha observado uma maior frequência de depressão entre pessoas negras em comparação com as brancas (47), diversos estudos epidemiológicos de base populacional prévios naquele país identificaram um

paradoxo caracterizado por uma maior frequência de doenças físicas, como hipertensão e diabetes, e uma frequência menor de depressão entre pessoas negras do que brancas (48–50). Diversas hipóteses foram desenvolvidas para explicar esta questão. Dentre elas encontram-se a possibilidade de viés de seleção, erros de mensuração e diferentes mecanismos para lidar com o estresse entre indivíduos de raças/etnias diferentes. Ao investigar esta última hipótese utilizando dados longitudinais do National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions com mais de 40.000 participantes adultos, Keyes et al observaram uma associação positiva do consumo de álcool e tabagismo com a ocorrência de depressão entre brancos, mas não entre negros (49). De forma semelhante, aqueles autores notaram que hábitos de vida não saudáveis entre homens negros tinham uma associação protetora com a ocorrência de depressão em comparação com homens brancos. Adicionalmente, Breslau et al (48) demonstraram, usando dados do National Comorbidity Survey nos Estados Unidos, que para um mesmo nível de depressão, pessoas negras apresentavam menor probabilidade que os brancos de responderem positivamente a três perguntas de um questionário de depressão que abordavam pensamentos de suicídio, autopercepção de desvalor e sentimentos de exaustão. A despeito disso, estes autores concluíram que estas diferenças não eram suficientes para justificar a diferença na prevalência de depressão entre as raças/etnias naquele estudo.

No Brasil, uma revisão sistemática recente sobre transtornos mentais e raça identificou resultados inconsistentes no que tange a comparação entre a prevalência de depressão entre as diferentes raças na população de idosos (51). Já uma avaliação baseada em três grandes estudos transversais no Brasil (Pesquisa Nacional de Amostra Domiciliar, Pesquisa Nacional de Saúde e Tábuas de Mortalidade do IBGE) identificou entre brancos os menores valores de sobrevivência livre de depressão para todas as faixas etárias avaliadas (16). No entanto, como o diagnóstico de depressão nestes estudos foi baseado em autorrelato de diagnóstico por profissional de saúde, é possível que diferenças no acesso a serviços de saúde ou na detecção de depressão por profissionais de saúde tenham influenciado seus resultados.

Uma recente revisão sistemática identificou que dois de quatro estudos internacionais revelaram uma maior incidência de demência entre negros do que brancos e calculou um risco relativo agrupado de 1,33 para pessoas negras em comparação com brancas (52). Adicionalmente, um estudo britânico recente

demonstrou que fatores de risco para demência, como hipertensão e diabetes, possuíam magnitudes diferentes dependendo da raça dos indivíduos (53). Interessantemente, naquele estudo não foram observadas interações significativas entre raça e depressão em termos do risco de desenvolvimento de demência. Por outro lado, um estudo brasileiro recente, também baseado em dados do estudo ELSI-Brasil, não encontrou diferenças relevantes entre as raças em termos das frações atribuíveis populacionais para 12 fatores de risco para demência entre brancos e negros (18).

Uma possibilidade adicional que deve ser considerada como possível explicação para a interação observada entre raça e depressão quanto à ocorrência da SRCM é a de viés do sobrevivente sadio. A existência de uma expectativa de vida menor entre pessoas negras que brancas é um fato reconhecido no país. Algumas pesquisas chegaram a identificar uma diferença de 33 anos em relação à mediana de sobrevivência favorecendo os brancos em relação aos negros (54). Desta forma, as pessoas negras que alcançaram a velhice superaram uma variedade de riscos para morte prematura e seriam consideradas como mais resistentes a diversos fatores de risco (55).

Esta pesquisa possui algumas limitações que devem ser consideradas. A principal delas se refere a seu delineamento seccional, o qual impede o estabelecimento de relações causais. Infelizmente, embora os dados da segunda onda do estudo ELSI-Brasil já estejam disponíveis, os códigos necessários para cruzar os participantes da primeira e da segunda onda ainda não foram disponibilizados. Quando estes dados estiverem disponíveis, será possível realizar análises longitudinais mais robustas para confirmar os resultados encontrados nesta pesquisa. Outra limitação diz respeito ao uso do autorrelato de um diagnóstico médico para determinação da presença de doenças como hipertensão arterial, diabetes e histórico de AVC e infarto. Embora se trate de prática comum em inquéritos populacionais, a possibilidade de viés decorrente de subdiagnóstico dessas condições em grupos de pessoas com menor acesso aos serviços de saúde não pode ser descartada. Finalmente, devido à ausência de informações mais detalhadas sobre autoclassificação dos participantes em termos étnicos, apenas foi possível analisar a complexa questão etnicorracial em função da cor da pele autorrelatada pelos participantes. Apesar disso, trata-se de uma forma comum de lidar com essa questão em outros estudos.

Por outro lado, esta pesquisa possui diversos pontos fortes, tais como sua representatividade nacional da população de pessoas idosas brasileiras residentes na comunidade, a replicação dos mesmos critérios de seleção e diagnóstico utilizados no estudo original que desenvolveu o construto da SRCM, a utilização de um conjunto de variáveis para ajuste de confundimento que favorece a comparação com os maiores estudos internacionais e o uso da escala de depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D) para definir a presença de quadros de depressão em contraposição ao uso do diagnóstico autorreferido.

Em conclusão, os resultados desta pesquisa fornecem dados sobre a prevalência da SRCM representativos da população de pessoas idosas brasileiras e que demonstram que estimativas prévias baseadas em um estudo de amostra de conveniência estavam superestimadas. Em última instância, os dados apresentados devem levar a uma reavaliação de metanálise prévias e que, erroneamente, concluíram que a América Latina seria a região com maior prevalência da SRCM no mundo. Adicionalmente, os achados desta pesquisa ratificam a importância de ações intersectoriais envolvendo a melhoria dos níveis de escolaridade da população, a promoção de atividade física e a prevenção das doenças cerebrovasculares para a prevenção da SRCM e, conseqüentemente, do futuro desenvolvimento de demência. Finalmente, a modificação de efeito da associação entre depressão e SRCM pela raça merece ser melhor explorada em estudos futuros.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 18 de julho de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701>
2. Global Dementia Observatory (GDO) [Internet]. [citado 18 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-dementia-observatory-gdo>
3. 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. *The Lancet*. agosto de 2020;396(10248):413–46.
4. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R. Motoric Cognitive Risk Syndrome and the Risk of Dementia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1º de abril de 2013;68(4):412–8.

5. Sekhon H, Allali G, Launay CP, Barden J, Szturm T, Liu-Ambrose T, et al. Motoric cognitive risk syndrome, incident cognitive impairment and morphological brain abnormalities: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. maio de 2019;123:45–54.
6. Verghese J, Ayers E, Barzilai N, Bennett DA, Buchman AS, Holtzer R, et al. Motoric cognitive risk syndrome: Multicenter incidence study. *Neurology*. 9 de dezembro de 2014;83(24):2278–84.
7. Wen Z fei, Peng S han, Wang J lin, Wang H yan, Yang L ping, Liu Q, et al. Prevalence of motoric cognitive risk syndrome among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging & Mental Health*. 3 de agosto de 2023;27(8):1443–55.
8. Moura TGD, Pinheiro HA. Síndrome de risco cognitivo motor em pessoas idosas de um serviço de saúde do Distrito Federal: estudo transversal. *Rev bras geriatr gerontol*. 2021;24(1):e200285.
9. Iqbal K, Hasanain M, Ahmed J, Iqbal A, Rathore SS, Monis A, et al. Association of Motoric Cognitive Risk Syndrome with Cardiovascular and Noncardiovascular Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*. maio de 2022;23(5):810–22.
10. Brijnath B, Croy S, Sabates J, Thodis A, Ellis S, De Crespigny F, et al. Including ethnic minorities in dementia research: Recommendations from a scoping review. *A&D Transl Res & Clin Interv*. janeiro de 2022;8(1):e12222.
11. Lima-Costa MF, de Andrade FB, Souza PRB de, Neri AL, Duarte YA de O, Castro-Costa E, et al. The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil): Objectives and Design. *American Journal of Epidemiology*. 1º de julho de 2018;187(7):1345–53.
12. Ferreira FR, César CC, Andrade FB de, Souza Junior PRB de, Lima-Costa MF, Proietti FA. Aspects of social participation and neighborhood perception. *Rev saúde pública*. 29 de janeiro de 2019;52(Supl 2):18s.
13. Sekhon H, Allali G, Beauchet O. The association of anxio-depressive disorders and depression with motoric cognitive risk syndrome: results from the baseline assessment of the Canadian longitudinal study on aging. *GeroScience*. agosto de 2019;41(4):409–18.
14. Ayers E, Verghese J. Motoric cognitive risk syndrome and risk of mortality in older adults. *Alzheimer's & Dementia*. maio de 2016;12(5):556–64.
15. Gill TM. Hospitalization, Restricted Activity, and the Development of Disability Among Older Persons. *JAMA*. 3 de novembro de 2004;292(17):2115.
16. Alves LC, Pereira CC. Race, sex and depression-free life expectancy in Brazil, 1998–2013. *IJPS*. 17 de dezembro de 2019;4(1):1–9.
17. IBGE | Biblioteca | Detalhes | Desigualdades sociais por cor ou raça no Brasil [Internet]. [citado 10 de fevereiro de 2024]. Disponível em:

<https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101972>

18. Suemoto CK, Mukadam N, Brucki SMD, Caramelli P, Nitrini R, Laks J, et al. Risk factors for dementia in Brazil: Differences by region and race. *Alzheimer's & Dementia*. maio de 2023;19(5):1849–57.
19. Sjostrom M, Ainsworth B, Bauman A, Bull F, Hamilton-Craig C, Sallis J. Guidelines for data processing analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and long forms. Em 2005 [citado 10 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/Guidelines-for-data-processing-analysis-of-the-and-Sjostrom-Ainsworth/efb9575f5c957b73c640f00950982e618e31a7be>
20. Verghese J, Annweiler C, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Bennett DA, et al. Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*. 19 de agosto de 2014;83(8):718–26.
21. Jongenelis K, Gerritsen DL, Pot AM, Beekman ATF, Eisses AMH, Kluiter H, et al. Construction and validation of a patient- and user-friendly nursing home version of the Geriatric Depression Scale. *Int J Geriatr Psychiatry*. setembro de 2007;22(9):837–42.
22. Karim J, Weisz R, Bibi Z, ur Rehman S. Validation of the Eight-Item Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) Among Older Adults. *Curr Psychol*. dezembro de 2015;34(4):681–92.
23. Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA, Wilson RS, Morris MC, Schneider JA, et al. The Relation of Cigarette Smoking to Incident Alzheimer's Disease in a Biracial Urban Community Population. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):140–6.
24. Drinking Levels Defined | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [citado 24 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>
25. Obesity and overweight [Internet]. [citado 7 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
26. Lumley T. *Complex surveys: a guide to analysis using R*. Hoboken, N.J: John Wiley; 2010. 276 p. (Wiley series in survey methodology).
27. Zou G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology*. 1º de abril de 2004;159(7):702–6.
28. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R. Motoric Cognitive Risk Syndrome and the Risk of Dementia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1º de abril de 2013;68(4):412–8.
29. Doi T, Verghese J, Shimada H, Makizako H, Tsutsumimoto K, Hotta R, et al. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk Factors in Japanese

- Seniors. Journal of the American Medical Directors Association. dezembro de 2015;16(12):1103.e21-1103.e25.
30. Canadian Gait Consortium, Beauchet O, Sekhon H, Barden J, Liu-Ambrose T, Chester VL, et al. Association of Motoric Cognitive Risk Syndrome with Cardiovascular Disease and Risk Factors: Results from an Original Study and Meta-Analysis. JAD. 3 de julho de 2018;64(3):875–87.
 31. Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. International Journal of Epidemiology. abril de 2012;41(2):514–20.
 32. Petersen ML, Porter KE, Gruber S, Wang Y, Van Der Laan MJ. Diagnosing and responding to violations in the positivity assumption. Stat Methods Med Res. fevereiro de 2012;21(1):31–54.
 33. Lumley T. Complex surveys: a guide to analysis using R. Hoboken, N.J: Wiley; 2010. 276 p. (Wiley series in survey methodology).
 34. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
 35. RStudio Team (2020). RStudio: Integrated Development for R [Internet]. Boston, MA: PBC; (RStudio). Disponível em: <http://www.rstudio.com/>.
 36. Alli BY. InteractionR: An R package for full reporting of effect modification and interaction. Software Impacts. novembro de 2021;10:100147.
 37. Wickham H. ggplot2: elegant graphics for data analysis. Second edition. Switzerland: Springer; 2016. 260 p. (Use R!).
 38. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Aguilar-Esquivel JE, Yeverino-Castro SG, Juárez-Cedillo T, Mejía-Arango S. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk of Cognitive Impairment in a Population Studied in the Mexican Health and Aging Study 2012–2015. J Nutr Health Aging. março de 2019;23(3):227–31.
 39. Allali G, Ayers EI, Verghese J. Motoric Cognitive Risk Syndrome Subtypes and Cognitive Profiles. GERONA. março de 2016;71(3):378–84.
 40. Sekhon H, Allali G, Beauchet O. The association of anxio-depressive disorders and depression with motoric cognitive risk syndrome: results from the baseline assessment of the Canadian longitudinal study on aging. GeroScience. agosto de 2019;41(4):409–18.
 41. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World Psychiatry. junho de 2017;16(2):163–80.

42. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. setembro de 2013;18(9):963–74.
43. Figgins E, Pieruccini-Faria F, Speechley M, Montero-Odasso M. Potentially modifiable risk factors for slow gait in community-dwelling older adults: A systematic review. *Ageing Research Reviews*. março de 2021;66:101253.
44. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*. 2013;139(1):81–132.
45. Meiner Z, Ayers E, Verghese J. Motoric Cognitive Risk Syndrome: A Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia in Different Populations. *Ann Geriatr Med Res*. 31 de março de 2020;24(1):3–14.
46. Sharp ES, Gatz M. Relationship Between Education and Dementia: An Updated Systematic Review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. outubro de 2011;25(4):289–304.
47. Hooker K, Phibbs S, Irvin VL, Mendez-Luck CA, Doan LN, Li T, et al. Depression Among Older Adults in the United States by Disaggregated Race and Ethnicity. Pruchno R, organizador. *The Gerontologist*. 17 de setembro de 2019;59(5):886–91.
48. Breslau J, Javaras KN, Blacker D, Murphy JM, Normand SLT. Differential Item Functioning Between Ethnic Groups in the Epidemiological Assessment of Depression. *Journal of Nervous & Mental Disease*. abril de 2008;196(4):297–306.
49. Keyes KM, Barnes DM, Bates LM. Stress, coping, and depression: Testing a new hypothesis in a prospectively studied general population sample of U.S.-born Whites and Blacks. *Social Science & Medicine*. março de 2011;72(5):650–9.
50. Williams DR, Jackson PB. Social Sources Of Racial Disparities In Health. *Health Affairs*. março de 2005;24(2):325–34.
51. Smolen JR, Araújo EMD. Raça/cor da pele e transtornos mentais no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciênc saúde coletiva*. dezembro de 2017;22(12):4021–30.
52. Shiekh SI, Cadogan SL, Lin LY, Mathur R, Smeeth L, Warren-Gash C. Ethnic Differences in Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ikram MA, organizador. *JAD*. 9 de março de 2021;80(1):337–55.
53. Mukadam N, Marston L, Lewis G, Mathur R, Lowther E, Rait G, et al. South Asian, Black and White ethnicity and the effect of potentially modifiable risk factors for dementia: A study in English electronic health records. Sunmonu TA, organizador. *PLoS ONE*. 11 de outubro de 2023;18(10):e0289893.
54. Fiorio NM, Flor LS, Padilha M, Castro DSD, Molina MDCB. Mortalidade por raça/cor: evidências de desigualdades sociais em Vitória (ES), Brasil. *Rev bras epidemiol*. setembro de 2011;14(3):522–30.

55. Jackson JS, Hudson D, Kershaw K, Mezuk B, Rafferty J, Tuttle KK. Discrimination, Chronic Stress, and Mortality Among Black Americans: A Life Course Framework. Em: Rogers RG, Crimmins EM, organizadores. International Handbook of Adult Mortality [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011 [citado 10 de fevereiro de 2024]. p. 311–28. (International Handbooks of Population; vol. 2). Disponível em: https://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9996-9_15

ASSOCIAÇÃO ENTRE O PERÍODO REPRODUTIVO FEMININO E A SÍNDROME DO RISCO COGNITIVO MOTOR EM UMA POPULAÇÃO DIVERSIFICADA DE MULHERES IDOSAS

RESUMO

Introdução: A Síndrome Motora do Risco Cognitivo (SRCM) é uma síndrome pré-demencial de interesse crescente. A relação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e a ocorrência de demência ainda é controversa e a associação dessas variáveis com a SRCM não foi estudada previamente. Esta pesquisa teve como objetivo avaliar a associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e a ocorrência da SRCM.

Métodos: Este estudo seccional utilizou dados da linha de base do Estudo Longitudinal de Saúde do Idoso Brasileiro (ELSI-Brasil) coletados entre 2015 e 2016. O diagnóstico da SRCM seguiu o padrão recomendado pelo estudo original que a descreveu. A duração do período reprodutivo foi calculada subtraindo a idade da menopausa pela idade da menarca. A associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e a SRCM foi analisada através de regressão de Poisson ajustada para idade, raça, grau de escolaridade, tabagismo, padrão de consumo de bebidas alcoólicas, índice de massa corporal, hipertensão e diabetes.

Resultados: Foram incluídas 2.540 participantes com mediana de idade (intervalo interquartil) de 66 (64-73) anos. Deste total, 105 mulheres (4,13%) apresentaram a SRCM. Períodos reprodutivos com duração inferiores a 29 anos se associaram a cerca do dobro da prevalência de SRCM, (Razão de Prevalência: 2,09, IC95% 1,04 - 4,20), quando comparados com mulheres com períodos reprodutivos entre 34 e 36 anos. O padrão da associação entre a duração do período reprodutivo e a ocorrência da SRCM não foi linear e foi modificado pela raça das participantes.

Conclusão: Os resultados contribuem para a identificação de um grupo de mulheres com risco aumentado para a SRCM para implementação de intervenções preventivas, fornecem apoio para a teoria do viés de célula saudável para a ação dos estrogênios, e sinalizam a necessidade de mais estudos sobre as diferenças étnico-raciais relacionadas à SRCM.

Palavras chave: Demências; Síndrome do Risco Cognitivo Motor, Período Reprodutivo Feminino; Estrógenos; Raça

ASSOCIATION BETWEEN FEMALE REPRODUCTIVE SPAN AND MOTORIC COGNITIVE RISK SYNDROME IN A DIVERSE POPULATION OF OLDER WOMEN

ABSTRACT

Introduction: Motoric Cognitive Risk Syndrome (MCR) is a pre-dementia syndrome of growing interest. The relationship between variables related to the female reproductive period and the occurrence of dementia remains controversial, and the association of these variables with MCR has not been previously studied. This research aimed to assess the association between variables related to the female reproductive span and the occurrence of MCR.

Methods: This cross-sectional study used baseline data from the Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil) collected between 2015 and 2016. The diagnosis of MCR followed the standard recommended by the original study that described it. The duration of the reproductive period was calculated by subtracting the age at menopause from the age at menarche. The association between variables related to the female reproductive span and MCR was analyzed through Poisson regression adjusted for age, race, level of education, smoking, pattern of alcohol consumption, body mass index, hypertension, and diabetes.

Results: A total of 2,540 women with a median age (interquartile range) of 66 (64-73) years were included. Of this total, 105 women (4.13%) presented MCR. Reproductive span lasting less than 29 years was associated with approximately double the prevalence of MCR (Prevalence Ratio: 2.09, 95% CI 1.04 - 4.20) when compared to women with reproductive span between 34 and 36 years. The pattern of association between the reproductive span and the occurrence of MCR was not linear and was modified by the race of the participants.

Conclusion: The results contribute to the identification of a group of women at increased risk for MCR for the implementation of preventative interventions, provide support for the healthy cell bias theory for the action of estrogens, and signal the need for further studies on ethnic-racial differences related to MCR.

Keywords: Dementia; Motoric Cognitive Risk Syndrome, Female Reproductive Span; Estrogen; Race

1. INTRODUÇÃO

A demência é considerada importante causa de incapacidade e dependência de cuidados em idosos tanto em países de baixa a alta renda (1). No ano de 2019, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou o número aproximado de 55,2 milhões de pessoas vivendo com demência em todo o mundo, com previsão de aumento para 73 milhões para 2030 e 139 milhões até 2050 (2). A crescente incidência das demências é atribuída ao aumento da expectativa de vida resultante das melhorias dos serviços de saúde do último século, na queda na mortalidade de pessoas mais jovens (1,3) e pela presença de diversos fatores de risco modificáveis que acompanham o indivíduo durante o processo de envelhecimento (1,4).

Na última década, as demências foram responsáveis por cerca de 1,6 milhões de mortes, representando a sétima principal causa de morte no mundo. Além de serem responsáveis por muitos óbitos, as demências são frequentes causas de incapacidade no idosos (1). O aumento na prevalência das demências também é preocupante devido aos altos gastos relacionados tanto a cuidados médicos diretos, como a custos sociais e cuidados informais despendidos na atenção a esses indivíduos. Foi estimado que no ano de 2019 os gastos diretos e indiretos com as pessoas que vivem com demência chegaram a cerca de 1,3 trilhões de dólares em todo o mundo, valor este que deve aumentar para 2,8 trilhões no ano de 2030 (1).

Uma revisão de literatura voltada para a prevenção das demências publicada em 2020 traz a informação de que pelo menos 40% das demências em todo o mundo, podem ser atribuídas a 12 fatores de riscos potencialmente modificáveis, quais sejam, baixo grau de escolaridade, hipertensão arterial sistêmica, obesidade, perda auditiva, depressão, diabetes mellitus, inatividade física, tabagismo, consumo de álcool elevado, poluição do ar, traumatismo craniano e isolamento social (3).

Em 2012, Verghese e colaboradores descreveram a Síndrome de Risco Cognitivo Motor (SRCM) enquanto um estado de risco aumento para o desenvolvimento de quadros demenciais (5). A SRCM é caracterizada pela presença de lentidão de marcha e autorrelato de queixa cognitiva em indivíduos sem incapacidades para as atividades básicas de vida diária (ABVD) e sem diagnóstico de demência. De acordo com um estudo envolvendo grandes coortes de 17 países¹, a SRCM foi associada a um aumento de quase duas vezes na probabilidade de desenvolvimento de demência (6), o que lhe conferiu o status de uma síndrome pré-demencial.

Recentemente, diversos estudos tem indicado valores de prevalência da SRCM maiores em mulheres do que em homens (7–12). De forma similar, a prevalência das demências também é maior nas mulheres em todas as faixas etárias iguais ou maiores que 70 anos em todos os continentes (13,14). Algumas pesquisas apontam que a mulheres com 65 anos ou mais possuem um risco de demências estimado ao longo da vida 55% maior do que os homens (15,16). Acredita-se que a maior prevalência das demências em mulheres idosas do que em homens se deve a fatores relacionados à vida pregressa, como menor acesso à educação no passado, e a um possível viés de seleção de sobreviventes sadios entre os homens idosos, na medida em que aqueles com maior risco para o desenvolvimento de demência muitas vezes teriam morrido antes em decorrência de outras doenças devido ao diferencial de mortalidade entre os sexos que, sabidamente, favorece as mulheres (17) (3). Outro mecanismo proposto para explicar as diferenças na ocorrência de demências entre homens e mulheres envolve o papel da exposição endógena a hormônios sexuais femininos ao longo da vida (15). Tal exposição é estudada comumente através de estimativas da duração do período reprodutivo feminino, definido pelo intervalo entre a menarca e a

¹ Países que fizeram parte do estudo de estimação da prevalência global da SRCM: Austrália, Bélgica, Canadá, China, França, Gana, Índia, Israel, Itália, Japão, Coreia do Sul, Mexico, Rússia, África do Sul, Suíça, Reino Unido e Estados Unidos.

menopausa. Trata-se do período em que o corpo feminino passa por flutuações contínuas nas concentrações séricas de estradiol e progesterona, decorrentes dos ciclos menstruais (18).

No entanto, estudos que avaliaram a associação entre o período reprodutivo feminino e a incidência das demências têm apresentado resultados heterogêneos e, até mesmo, contraditórios (15). Por exemplo, enquanto alguns estudos que analisaram esta questão sugerem risco aumentado de demências relacionado ao aumento do período reprodutivo (19,20), outros estudos envolvendo grandes coortes encontraram redução deste risco conforme aumenta o período reprodutivo (15,21). Ao nosso melhor conhecimento, a associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e a ocorrência de SRCM ainda não foi investigada previamente. Estudar esta associação pode ser relevante para expandir o conhecimento existente acerca dos fatores de risco para a SRCM e, indiretamente, para as demências. Portanto, nesta pesquisa pretende-se avaliar a associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e a ocorrência da SRCM entre mulheres idosas brasileiras.

2. MÉTODOS

O presente estudo corresponde a uma análise transversal dos dados da linha de base do estudo ELSI-Brasil, coletados entre os anos de 2015 e 2016. Tal base de dados possui informações de 9.412 pessoas com idades de 50 anos ou mais residentes na comunidade em 70 municípios das cinco regiões brasileiras (22). O estudo ELSI-Brasil se valeu de um processo de amostragem complexa, com estratificação e seleção por áreas, combinando Unidades Amostrais Primárias (municípios), setores censitários e domicílios. Os municípios foram alocados em quatro estratos de acordo com o tamanho da população (23).

Para a presente pesquisa, foram selecionados os indivíduos do sexo feminino e com idade igual ou superior a 60 anos recrutados na linha de

base do estudo ELSI-Brasil (22). Seguindo os mesmos procedimentos adotados no estudo original de validação da SRCM, foram excluídos participantes acamados, com autorrelato de perda auditiva grave, perda visual grave ou com diagnóstico autorreferido de demência feito por um médico. Adicionalmente, foram excluídos participantes com dados ausentes para as seguintes variáveis: idade da menarca, idade de menopausa, histerectomia, velocidade de marcha, queixa cognitiva, diagnóstico médico de demência e atividades básicas da vida diária.

2.1. Diagnostico da SRCM

Neste estudo foi utilizado o construto original proposto por Verghese em 2012 na elaboração do diagnóstico da SRCM, o qual é composto pela presença de lentidão de marcha e queixa cognitiva, na ausência incapacidades para as atividades básicas da vida diária e diagnóstico prévio de demência.

No estudo ELSI-Brasil, velocidade de marcha foi mensurada por um cronômetro que registrou o tempo gasto em segundos que os participantes levaram para caminhar três metros, considerando-se a menor medida entre duas aferições (22). A lentidão de marcha foi definida como uma velocidade de marcha igual ou abaixo de um desvio padrão da média ajustada por faixa etária e sexo. Quando os participantes faziam uso de algum dispositivo para auxiliar na mobilidade, o teste era realizado com o auxílio de tal dispositivo (5).

A variável relativa à queixa cognitiva foi obtida através das respostas às seguintes perguntas referentes à autoavaliação da memória no bloco de cognição do questionário ELSI-Brasil: “Como o(a) senhor(a) classifica sua memória?” com as possibilidades de resposta envolvendo as seguintes alternativas: “(1) Excelente; (2) Muito Boa; (3) Boa; (4) Regular; (5) Ruim; (9) Não sabe; (10) Não respondeu”; e “Comparando sua memória atual com a de dois anos atrás, o(a) Sr(a) acha que sua memória atual está: (1)

Melhor; (2) Igual; (3) Pior; (9) Não sabe; (10) Não respondeu”. Foram definidos como portadores de queixa cognitiva participantes que relataram memória regular ou ruim para a primeira pergunta, ou que referiram piora da memória quando comparada a memória atual com a de dois anos atrás para a segunda pergunta (24,25).

A independência para as atividades básicas da vida diária foi avaliada seguindo os mesmos critérios utilizados por Verghese et al. no artigo original que validou a SRCM (5,26). Foram classificados como dependentes os indivíduos que expressaram necessidade de auxílio para realização de pelo menos uma das seguintes ABVDs: banhar-se, vestir-se, caminhar dentro de casa e transferir-se da cama para cadeira.

A ausência do diagnóstico de demência como critério de inclusão no estudo foi avaliada através da resposta para a pergunta: “Algum médico já disse que o(a) senhor(a) tem doença de Alzheimer?”. Nesta pesquisa, adotamos o mesmo procedimento realizado no estudo original de Verghese e excluímos os participantes com diagnóstico de demência ou incapacidade para qualquer uma das atividades básicas da vida diária avaliadas.

2.2. Variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino

São quatro as variáveis comumente estudadas em referência ao período reprodutivo feminino: a idade da menarca, a idade da menopausa, o período reprodutivo propriamente dito e a ocorrência de histerectomia.

Durante a coleta dos dados da linha de base no estudo ELSI-Brasil, as entrevistadas responderam a uma série de questões relativas à saúde sexual e reprodutiva, dentre as quais constavam perguntas relativas ao início do período reprodutivo (menarca), término (menopausa) e menacme (intervalo entre a menarca e a menopausa). Estas variáveis foram categorizadas de forma dicotômica (valores abaixo da média vs. valores iguais ou superiores à média) e em quintis. Para a finalidade de análises comparativas, a categorização dicotômica adotou como referência os

valores iguais ou superiores à média, enquanto que a classificação por quintis utilizou como referência o quintil do meio. O período reprodutivo/menacme foi calculado subtraindo a idade quando da menopausa pela idade na menarca. Finalmente, a variável relativa à ocorrência de histerectomia foi classificada de forma dicotômica.

2.3. Covariáveis

Para as análises relativas à associação entre as variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e SRCM foram utilizadas diversas covariáveis sociodemográficas e clínicas.

As covariáveis sociodemográficas utilizadas foram idade, raça e escolaridade. A raça dos participantes foi registrada a partir da seguinte pergunta: “Qual das opções seguintes descreve melhor a sua cor?”, para a qual eram fornecidas as seguintes opções de resposta: branca, preta, parda, amarela (origem oriental, japonesa, chinesa, coreana, etc.), indígena, não sabe/não respondeu. Os indivíduos autodeclarados como pardos e pretos foram unificados em um único grupo, conforme realizado em outros estudos, pelo fato de estes grupos enfrentarem dificuldades socioeconômicas e problemas relacionados ao racismo semelhantes (27–29). Adicionalmente, embora as diferenças entre os grupos de indivíduos indígenas e amarelos sejam importantes, em função de sua baixa proporção na população brasileira e na amostra deste estudo – ambos os grupos juntos representavam menos de 3% da amostra – eles foram combinados juntamente com as pessoas que não declararam sua cor de pele dentro da categoria “outros”.

A variável escolaridade foi dicotomizada, dividindo os participantes entre aqueles que não completaram o ensino médio e os que concluíram este nível educacional.

As covariáveis clínicas utilizadas foram hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, Índice de Massa Corporal (IMC), padrão de

consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo. A presença de diagnóstico médico de hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus foram registradas com base no autorrelato de diagnóstico médico.

Os valores de peso e altura foram coletados de forma padronizada (22) durante as visitas da linha de base foram utilizados para sintetizar a medida do IMC. O consumo de tabaco foi registrado através do autorrelato de tabagismo e categorizado como consumo atual, tabagista pregresso, ou como não tabagista (30). O padrão de consumo de bebidas alcoólicas foi quantificado de acordo com o número de dias por semana que o indivíduo ingere bebidas alcoólicas acrescido da quantidade de doses ingeridas por ocasião, esses valores foram fracionados e particionados em 3 categorias (não bebe, consumo baixo a moderado e alto consumo), de acordo com as diretrizes do Dietary guidelines for Americans (31).

O processo para seleção de covariáveis para ajuste de confundimento nesta pesquisa seguiu o princípio das causas disjuntivas (32). Variáveis que, de acordo com o modelo teorico causal que fundamentou nossas análises, poderiam atuar como intermediárias da relação entre as variáveis relacionadas ao período reprodutivo e o desenvolvimento da SRCM, não foram incluídas como covariáveis em nossas análises de regressão, pois poderiam representar fonte de viés de excesso de ajuste (*overadjustment bias*) (33). Citamos como exemplos de tais variáveis a depressão, o acidente vascular cerebral e o infarto do miocárdio. Para todas elas, há evidências empíricas que sugerem que a duração do período reprodutivo influencia o risco de seu desenvolvimento (18,34).

2.4. Análises estatísticas

Foram apresentadas análises descritivas da amostra desta pesquisa utilizando números absolutos e proporções para variáveis categóricas. Variáveis contínuas com distribuição aproximadamente normal foram descritas através de média e desvio padrão (DP), ou, em caso contrário, por mediana e intervalo interquartil (IIQ). Adicionalmente, realizamos comparações simples através de testes t de Welch, ou de qui-quadrado de Rao & Scott (35) entre características sociodemográficas e clínicas em relação à ocorrência da SRCM, conforme apropriado.

Em relação às análises da associação entre as variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e a ocorrência da SRCM após os 60 anos, realizamos análises de regressão de Poisson simples e multivariáveis, com erro robusto, com seus resultados relatados em termos de Razões de Prevalência (RP). Todas as análises multivariáveis foram ajustadas para idade, raça, escolaridade, IMC, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo e padrão de consumo de bebidas alcoólicas.

Adicionalmente, foram realizadas análises de modificação de efeito através da inserção de um termo de interação entre cada uma das variáveis relacionadas ao período reprodutivo com a variável raça em cada um dos modelos multivariáveis testados. Quando da presença de interação estatisticamente significativa, foram seguidas as recomendações de Knol e Vanderweele (36) para apresentação de resultados desse tipo de análise através de uma tabela própria contendo: 1) RPs para as diferentes combinações de variáveis do período reprodutivo e da raça em comparação com uma categoria de referência única combinando essas duas variáveis; 2) RPs para as variáveis relativas ao período reprodutivo por estrato racial; e 3) Medidas de modificação de efeito da raça sobre a associação entre as variáveis relativas ao período reprodutivo e a ocorrência da SRCM na escala multiplicativa (razões de RPs). Devido ao fato de medidas de

interação na escala aditiva não serem confiáveis quando as interações estudadas incluem variáveis com associação protetora com o desfecho (36), não foi possível calcular essas medidas para variáveis do período reprodutivo classificadas em quintis quando um ou mais quintis apresentavam este tipo de comportamento. Como, o número de participantes na categoria “outros” era restrito, as análises iniciais de modificação de efeito realizadas violaram o pressuposto da positividade (37), o que requereu que estas análises fossem realizadas em uma subamostra incluindo apenas os participantes brancos e pretos ou pardos.

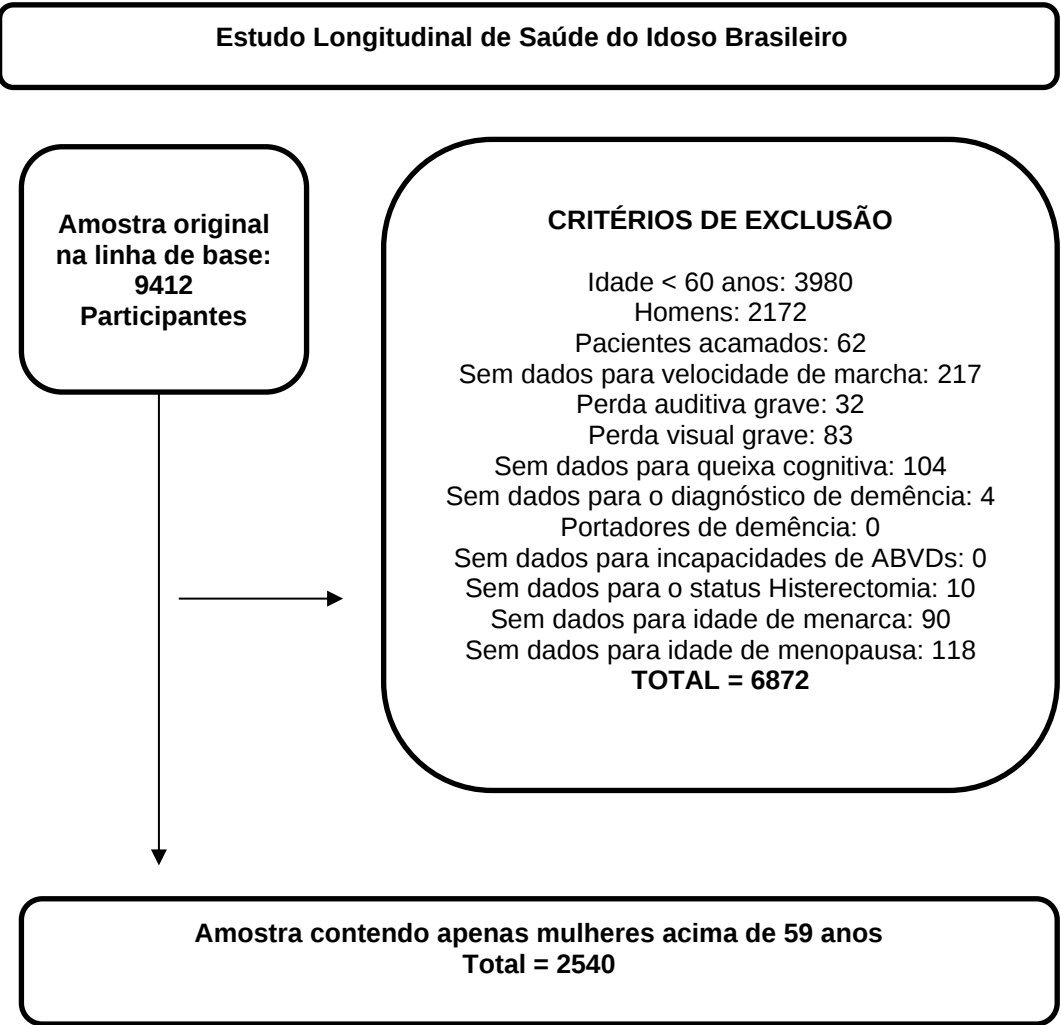
Adicionalmente, quando da presença de associações estatisticamente significativas entre as variáveis relacionadas ao período reprodutivo e a SRCM, realizamos análises de sensibilidade para avaliar se tais variáveis apresentavam associação com a presença de lentidão de marcha e queixa cognitiva isoladamente, por serem estas as variáveis principais que compõem o diagnóstico da SRCM. Tais análises se deram através da substituição da SRCM pelas variáveis lentidão de marcha e queixa cognitiva em modelos separados replicando os modelos testados previamente com ajuste pelas mesmas covariáveis usadas nas análises principais.

Todas as análises foram realizadas levando-se em consideração o delineamento amostral complexo do estudo ELSI-Brasil (22) no software R através dos pacotes *survey*, *emmeans* (38) e *ggplot2* (39)(35,40,41). Adotou-se um valor alfa para significância estatística de 0,05.

3. RESULTADOS

Na linha de base do ELSI-Brasil, foram cadastrados 9.412 participantes, que após a aplicação dos critérios de elegibilidade descritos previamente foram reduzidos a 2.540 mulheres com idades iguais ou superiores a 60 anos (**Figura 1**). A mediana (IIQ) de idades das participantes da amostra foi de 68 (64 a 74) anos, com média (DP) de idade de menarca e menopausa de 13 (1,9) e 48 (6,6) anos, respectivamente. A duração média (DP) de anos de período reprodutivo nestas mulheres foi de 34 (6,8) anos. A média (DP) de tempo entre a ocorrência da menopausa e a participação nesta pesquisa foi de 22 (9,5) anos. Um total de 478 (18,8%) mulheres na amostra relataram ter passado por cirurgia de histerectomia.

Figura 1: Fluxograma de seleção da amostra de participantes desta pesquisa



Das 2540 mulheres presentes na amostra deste estudo, 105 (4,1%) atenderam os critérios diagnósticos da SRCM. A mediana (IIQ) de idade entre as participantes da pesquisa foi de 66 anos (64 a 73). A **Tabela 1** apresenta as características gerais da amostra e realiza comparações simples entre os grupos de participantes com e sem a SRCM em relação às variáveis consideradas nesta pesquisa. Observou-se que mulheres com SRCM possuíam IMC em média 1,69 (IC95% 0,12 a 3,25, p=0,04) pontos a mais que as mulheres sem SRCM.

Tabela 1: Caracterização das participantes e comparação simples entre as mulheres com e sem a Síndrome de Risco Cognitivo Motor em função das variáveis utilizadas nesta pesquisa.

	Geral (N=2540)	SRCM susente (N=2435)	SRCM presente (N= 105)	P
Idade, mediana (IIQ)	68 (64, 74)	68 (64, 74)	66 (64, 73)	0,10
Faixa etária				
60 a 69	1449 (57,0%)	1383 (56,8%)	66 (62,9%)	0,06
70 a 79	836 (32,9%)	802 (32,9%)	34 (32,4%)	
80 ou +	255 (10,0%)	250 (10,3%)	5 (4,8%)	
Raça				
Branca	1032 (40,6%)	994 (40,8%)	38 (36,2%)	0,61
Preta ou parda	1335 (52,6%)	1277 (52,4%)	58 (55,2%)	
Outras	173 (6,8%)	164 (6,7%)	9 (8,6%)	
Ensino Médio				
Ensino médio incompleto ou menos	2064 (81,3%)	1973 (81,0%)	91 (86,7%)	0,07
Ensino médio completo ou mais	460 (18,1%)	447 (18,4%)	13 (12,4%)	
Idade da Menarca, média (DP)	13 (1,9)	13 (1,9)	13 (2,0)	0,22
Menarca com menos de 13 anos	953 (37,5%)	908 (37,3%)	45 (42,9%)	0,29
Idade Menopausa, média (DP)	48 (6,6)	48 (6,6)	46 (7,9)	0,11
Menopausa com menos de 48 anos	1070 (42,1%)	1012 (41,6%)	58 (55,2%)	0,08
Período Reprodutivo, média (DP)	34 (6,8)	34 (6,8)	33 (8,4)	0,25
Período Reprodutivo < 34 anos	1026 (40,4%)	973 (40,0%)	53 (50,5%)	0,24
Histerectomia	478 (18,8%)	453 (18,6%)	25 (23,8%)	0,80
Índice de Massa Corporal, média (DP)	28 (5,4)	28 (5,4)	30 (6,5)	0,04
Diabetes	505 (19,9%)	482 (19,8%)	23 (21,9%)	0,63
Hipertensão	1647 (64,8%)	1573 (64,6%)	74 (70,5%)	0,22
Tabagismo				
Nunca Fumou	1466 (57,7%)	1409 (57,9%)	57 (54,3%)	0,97
Tabagismo Progresso	786 (30,9%)	753 (30,9%)	33 (31,4%)	
Tabagista atual	287 (11,3%)	272 (11,2%)	15 (14,3%)	
Consumo de álcool				
Nunca bebe	2166 (85,3%)	2081 (85,5%)	85 (81,0%)	0,21
Consumo baixo a moderado	309 (12,2%)	290 (11,9%)	19 (18,1%)	
Consumo alto	58 (2,3%)	57 (2,3%)	1 (1,0%)	

DP: desvio padrão

IIQ: intervalo interquartil

A **Tabela 2** apresenta os resultados das análises da associação entre a ocorrência da SRCM e as variáveis relacionadas ao período reprodutivo das mulheres. A idade da menarca ou da menopausa, isoladamente, não foram associadas à ocorrência da SRCM em nenhum

dos modelos testados. Por outro lado, as mulheres com duração total do período reprodutivo inferior a 29 anos apresentaram o dobro da prevalência de SRCM que as mulheres cujo período reprodutivo correspondeu ao quintil do meio (34 a 36 anos).

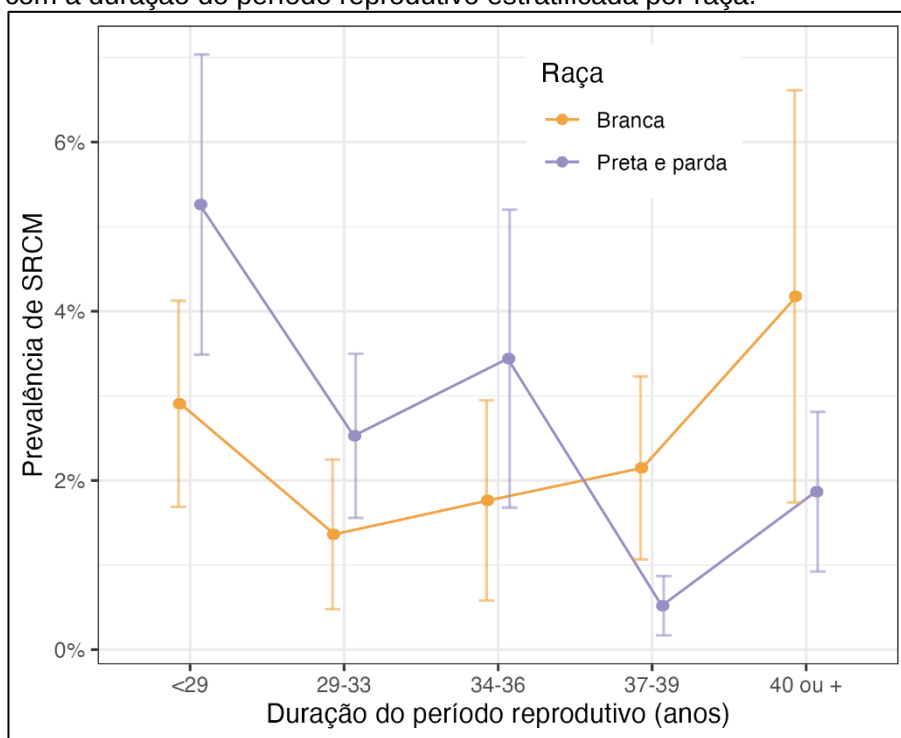
As análises de sensibilidade testando a associação da variável correspondente ao período reprodutivo categorizado em quintis adotando as variáveis lentidão de marcha e queixa cognitiva, separadamente, enquanto variáveis dependentes, não identificaram associações relevantes (**Tabelas suplementares 1 e 2**). Em uma análise de sensibilidade adicional, foram testadas se a associação entre a SRCM e a duração do período reprodutivo se mantinha quando a categoria de referência utilizada para as comparações era a do quintil superior ao invés do quintil do meio. Os resultados desta análise encontram-se disponíveis na **Tabela suplementar 3** e demonstram que, quando é utilizado o quintil de maior duração do período reprodutivo como ponto de referência para a comparação com as demais faixas de duração deste período, não é mais possível identificar diferenças estatisticamente significativas quanto à prevalência de SRCM.

Dentre as análises de modificação de efeito testadas através da inserção de termos de interação da raça com as variáveis de exposição relacionadas ao período reprodutivo nos modelos de regressão que tinham a SRCM como variável dependente, observou-se interação estatisticamente significativa apenas entre raça e a duração do período reprodutivo categorizado em quintis. A **Tabela 3** apresenta detalhadamente os resultados desta análise de modificação de efeito, sendo possível fazer as seguintes observações: 1) mulheres pretas e pardas com menos de 29 anos de período reprodutivo possuíam uma prevalência de SRCM cerca de três vezes maior que mulheres brancas com período reprodutivo de 34 a 36 anos; 2) mulheres pretas e pardas com períodos reprodutivos de 37 a 39 anos possuíam uma prevalência cerca de 6,6 (i.e. 1/0,15) vezes menor que mulheres da mesma raça com período reprodutivo de 34 a 36 anos; 3) as

RP comparando a ocorrência da SRCM entre mulheres com períodos reprodutivos de 37 a 39 anos e ≥ 40 anos com aquelas com o período reprodutivo de referência (34 a 36 anos) eram, respectivamente, cerca de 8 (i.e. 1/0,12) e 4 (i.e. 1/0,23) vezes menores para as mulheres pretas e pardas que para as mulheres brancas.

A **Figura 2** ilustra a prevalência marginal estimada de SRCM pelo modelo multivariável de acordo com a raça e o período reprodutivo, sugerindo um formato em U para as mulheres brancas e um formato em W ou de J invertido para as mulheres negras.

Figura 2: Prevalência marginal estimada da Síndrome de Risco Cognitivo Motor de acordo com a duração do período reprodutivo estratificada por raça.



Nota: Prevalência estimada com base em modelo ajustado por idade, raça, escolaridade, tabagismo, padrão de consumo de álcool, índice de massa corporal, hipertensão e diabetes. O comprimento das barras de erro corresponde a duas unidades de erro padrão.

Tabela 2: Avaliação da associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo e a ocorrência da Síndrome do Risco Cognitivo Motor em mulheres idosas.

Variáveis de exposição relacionadas ao período reprodutivo	Modelo simples RP (IC95%)	Modelo multivariável* RP (IC95%)
Idade na menarca (Quintis)		
<12 anos	1,59 (0,74 - 3,38)	1,39 (0,66 - 2,89)
12 anos	1,25 (0,63 - 2,45)	1,09 (0,54 - 2,18)
13 anos	REF	REF
14 anos	1,59 (0,76 - 3,31)	1,50 (0,74 - 3,05)
≥15 anos	0,95 (0,34 - 2,64)	0,96 (0,37 - 2,48)
Idade da menarca (Dicotômico)		
< 13 anos	1,32 (0,79 - 2,20)	1,23 (0,74 - 2,04)
≥ 13 anos	REF	REF
Idade na Menopausa (Quintis)		
< 42 anos	1,76 (0,93 - 3,32)	1,65 (0,87 - 3,15)
42 a 46 anos	1,70 (0,99 - 2,92)	1,56 (0,92 - 2,62)
47 a 49 anos	REF	REF
50 a 52 anos	1,47 (0,82 - 2,62)	1,42 (0,80 - 2,51)
≥ 53 anos	1,15 (0,51 - 2,58)	1,11 (0,51 - 2,42)
Idade na Menopausa (Dicotômico)		
< 48 anos	1,47 (0,95 - 2,29)	1,39 (0,89 - 2,18)
≥ 48 anos	REF	REF
Período reprodutivo (Quintis)		
< 29 anos	2,07 (1,08 - 3,94)	2,09 (1,04 - 4,20)
29 a 33 anos	1,36 (0,62 - 2,99)	1,41 (0,66 - 3,03)
34 a 36 anos	REF	REF
37 a 39 anos	0,83 (0,39 - 1,79)	0,82 (0,35 - 1,91)
≥ 40 anos	1,71 (0,77 - 3,83)	1,76 (0,78 - 3,97)
Período Reprodutivo (Dicotômico)		
< 34 anos	1,31 (0,83 - 2,08)	1,27 (0,82 - 1,97)
≥ 34 anos	REF	REF
Histerectomia		
Não histerectomizada	REF	REF
Histerectomizada	1,06 (0,66 - 1,70)	1,02 (0,63 - 1,63)

* Todos os modelos multivariáveis foram ajustados para idade, raça, escolaridade, tabagismo, padrão de consumo de álcool, índice de massa corporal, hipertensão e diabetes. RP: Razão de Prevalência. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

RP: Razão de Prevalência. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela 3: Análise de modificação de efeito da raça sobre a associação do período reprodutivo categorizado em quintis com a Síndrome do Risco Cognitivo Motor em mulheres idosas

Período Reprodutivo						RP para	RP para	RP para	RP para
						Período	Período	Período	Período
						Reprodutivo	Reprodutivo	Reprodutivo	Reprodutivo
						<29 anos vs 34 a	29 a 33 anos vs 34	37 a 39 anos	≥40 anos vs 34 a 36
						36 anos	a 36 anos	vs 34 a 36 anos	anos
<29 anos	29 a 33 anos	34 a 36 anos	37 a 39 anos	≥40 anos		por estrato	por estrato	por estrato	por estrato
RP (IC95%)	RP (IC95%)	RP (IC95%)	RP (IC95%)	RP (IC95%)		de raça	de raça	de raça	de raça
						RP (IC95%)	RP (IC95%)	RP (IC95%)	RP (IC95%)
Branços	1,65 (0,51 a 5,37)	0,77 (0,25 a 2,38)	REF	1,22 (0,43 a 3,14)	2,37 (0,93 a 6,01)	1,65 (0,51 a 5,37)	0,77 (0,25 a 2,38)	1,22 (0,43 a 3,14)	2,37 (0,93 a 6,01)
	P=0,41	P=0,65		P=0,71	P=0,07	P=0,41	P=0,65	P=0,71	P=0,07
Pretos e	2,98 (1,07 a 8,32)	1,43 (0,47 a 4,34)	1,95 (0,62 a 6,11)	0,29 (0,07 a 1,28)	1,06 (0,30 a 3,77)	1,53 (0,70 a 3,33)	0,74 (0,26 a 2,11)	0,15 (0,04 a 0,60)	0,54 (0,16 a 1,87)
pardos	P=0,04	P=0,53	P=0,25	P=0,10	P=0,93	P=0,28	P=0,57	P<0,01	P=0,33

Medida de modificação de efeito pela raça na escala multiplicativa: razão de RP (período reprodutivo <29 anos vs 34 a 36anos): 0,93 (IC95% 0,26 a 3,34) P=0,91
 Medida de modificação de efeito pela raça na escala multiplicativa: razão de RP (período reprodutivo de 29 a 33 anos vs 34 a 36 anos): 0,95 (IC95% 0,21 a 4,34) P=0,95
 Medida de modificação de efeito pela raça na escala multiplicativa: razão de RP (período reprodutivo de 37 a 39 anos vs 34 a 36 anos): **0,12 (IC95% 0,02 a 0,62) P=0,01**
 Medida de modificação de efeito pela raça na escala multiplicativa: razão de RP (período reprodutivo ≥40 anos vs 34 a 36 anos): **0,23 (IC95% 0,06 a 0,94) P=0,04**

RP: Razão de Prevalência. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

4. DISCUSSÃO

Esta pesquisa produziu três resultados principais. Primeiramente, foi identificado um aumento médio de cerca de duas vezes na prevalência de SRCM para mulheres no primeiro quintil de duração do período reprodutivo em comparação com mulheres com 34 a 36 anos de período reprodutivo. Adicionalmente, observou-se que o padrão de associação entre as diferentes faixas de duração do período reprodutivo e a ocorrência da SRCM é modificado pela raça e não é linear, demonstrando, portanto, um comportamento mais complexo do que poderia ter sido antecipado. Finalmente, não foram identificadas associações relevantes entre a ocorrência de histerectomia, idade da menopausa ou da menarca isoladamente com a SRCM.

Embora nenhum outro estudo prévio tenha avaliado a associação entre a ocorrência da SRCM e variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino, diversos estudos avaliaram a associação destas variáveis com a função cognitiva e o desenvolvimento de demência entre mulheres. Dentre esses estudos, uma revisão sistemática com metanálise publicada em 2016 avaliou esta associação em 25 estudos (14 relacionando idade de menopausa e período reprodutivo à ocorrência de demência e 13 com a função cognitiva) (18). De forma geral, os resultados dos estudos incluídos naquela revisão foram bastante heterogêneos no que diz respeito à associação entre a duração do período reprodutivo e a ocorrência de demência e sua metanálise não identificou associação relevante. Por outro lado, nove dos 13 estudos que avaliaram a função cognitiva como desfecho observaram uma associação protetora entre períodos reprodutivos mais longos e uma melhor performance cognitiva ou menor declínio cognitivo, ainda que não tenha sido possível combinar seus resultados em uma metanálise. É digno de nota que, dentre as análises de subgrupo realizadas pelos autores daquela revisão, nenhuma delas envolveu a raça dos participantes.

Após a publicação da revisão citada no parágrafo anterior em 2016, ao menos cinco grandes estudos de coorte examinando a associação entre variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino e a ocorrência de demência foram publicados e novamente apresentaram resultados heterogêneos (15,20,21,42,43). Por exemplo, desses cinco, quatro estudos conduzidos nos Estados Unidos (15), Coréia do Sul (21) e Reino Unido (43), apresentaram resultados favorecendo a existência de uma associação protetora entre uma maior duração do período reprodutivo feminino com o desenvolvimento de demência. Um estudo sueco (20) identificou uma associação oposta, em que períodos reprodutivos mais longos eram associados a um maior risco de desenvolvimento de demência, em especial em mulheres com 85 anos ou mais de idade. Já o último estudo (42), realizado em áreas urbanas de Cuba, República Dominicana, Porto Rico e Venezuela e em zonas urbanas e rurais do Peru, México e China, não identificou qualquer associação entre a duração do período reprodutivo e o desenvolvimento de demência. Diferenças em termos das características socioeconômicas das amostras estudadas nestas pesquisas e em seus métodos podem iluminar as divergências de resultados. Por exemplo, a média de idade das participantes na linha de base e o período mediano de seguimento foram, respectivamente, de 53 e 26 anos no estudo sueco (20), 51 e 9 anos no estudo norte-americano (15), 56 e 12 anos no estudo britânico (43), 61 e 6 anos no estudo coreano (21), e cerca de 74 e 4 anos no estudo multipaíses envolvendo a América Latina e a Ásia (42). Na presente pesquisa, apesar de seu delineamento seccional, a média de tempo decorrido entre a menopausa e a participação na pesquisa foi de 22 anos.

É interessante notar que, de todos os estudos incluídos na revisão sistemática mencionada previamente (18) e aqueles citados no parágrafo anterior, apenas um estudo norte-americano conduzido na Califórnia avaliou a interação entre a raça das participantes e o desenvolvimento de demência (15), todavia sem encontrar qualquer ação de modificação de

efeito relevante. Nossos resultados apontam para a importância de se investigar o papel da diversidade étnico-racial como forma de melhor compreender a heterogeneidade do processo de envelhecimento cognitivo.

Ainda em relação aos estudos citados anteriormente, o estudo de coorte britânico (43), o qual envolveu cerca de 273.000 mulheres do banco de dados do UK Biobank, embora não tenha avaliado interação entre a raça e as variáveis relativas ao período reprodutivo feminino, analisou a interação dessas exposições com o nível socioeconômico das participantes, observando que o aumento no risco de ocorrência de demência em função de uma menopausa mais cedo era mais intenso entre mulheres com baixo nível socioeconômico. Aquele estudo também merece destaque pelo fato de que seus dados de incidência de demência estratificados pelo período reprodutivo feminino também sugeriram um padrão não linear, com uma taxa mais elevada de 8,5 casos/10.000 pessoas-ano para durações de período reprodutivo inferior a 33 anos, a qual caía para 5,47 casos/10.000 pessoas-ano para períodos de 38 a 39 anos, e voltava a subir para 6,43 casos/10.000 pessoas-ano para períodos superiores a 42 anos.

O fato de as análises de sensibilidade realizadas não terem identificado associação do período reprodutivo com a presença de queixa cognitiva ou de lentidão de marcha separadamente, sugere que o construto da SRCM possibilita a identificação de padrões que passariam despercebidos caso seus subcomponentes fossem examinados separadamente.

O resultado encontrado de que períodos reprodutivos mais curtos estão associados a uma maior frequência de SRCM são consistentes com a hipótese de efeitos neuroprotetores relacionados a hormônios estrógenos, esses achados sugerem que uma menor exposição aos estrógenos endógenos tenha implicações sobre a manutenção do desenvolvimento neuronal.

Há evidências de que os estrogênios endógenos liberados durante o período reprodutivo feminino possuem ação neuroprotetora flutuante que varia de acordo com as fases do ciclo menstrual (44,45). O estradiol, principal representante dos estrogênios endógenos (46), está associado ao reparo e resiliência neuronal através da redução da inflamação, melhora da neurogênese, remielinização, regeneração dos processos neuronais e redução da gliose reativa (44,47). O estradiol age também em células tronco e progenitores, regulando a formação de novos neurônios e expressando receptores nucleares e de membrana que melhoram a sobrevivência neuronal, a neurogênese e a função sináptica (44,48). Adicionalmente o estradiol age nas células endoteliais, nos músculos lisos, nas plaquetas e leucócitos, o que permite controlar processos inflamatórios, reduzir a apoptose e regular o fluxo sanguíneo cerebral (44,49).

Por outro lado, o achado de que a relação entre a prevalência marginal estimada de SRCM e a duração do período reprodutivo não é linear poderia ser explicado pela hipótese do “viés de célula saudável para ação de hormônios gonadais” (50). Segundo esta hipótese, a ação dos hormônios estrógenos nas células neuronais teria consequências diferentes de acordo com o estado de saúde dessas células. Ao agir sobre células saudáveis, esses hormônios promovem a função mitocondrial, preservam a respiração celular e aumentam a capacidade mitocondrial para sequestrar o íon cálcio, protegendo a célula da desregulação da homeostase do cálcio que é mecanismo comum em diversos processos neurodegenerativos. Por outro lado, em células onde já há sinais de processos degenerativos, o efeito desses hormônios terminaria por acelerar tais processos. O mecanismo proposto também teria relação com a dinâmica do cálcio, pois em neurônios saudáveis a homeostase do cálcio é regulada de forma rigorosa, mas de forma disfuncional em neurônios em degeneração. Ao aumentar o sequestro de cálcio em compartimentos mitocondriais e citoplasmáticos, em neurônios que já estavam com dificuldade para manter a homeostase desse íon, isso acabaria

exacerbando os danos causados pelo seu excesso. Interessantemente, a hipótese do viés de célula saudável para ação de hormônios gonadais é corroborada por estudos epidemiológicos, que encontraram efeitos neuroprotetores do uso de reposição hormonal apenas quando esta havia sido iniciada dentro de 5 anos da menopausa (51), e por ensaios clínicos randomizados que identificaram aumento substancial no risco de desenvolvimento de demência quando a terapia de reposição hormonal foi iniciada após os 65 anos (52).

Esta pesquisa apresenta diversas limitações. Embora as variáveis relacionadas ao período reprodutivo feminino tenham, muito provavelmente, ocorrido muitos anos antes do desenvolvimento da SRCM, por esta constituir uma síndrome tipicamente geriátrica, o delineamento seccional desta pesquisa não permitiu acompanhar as participantes ao longo do tempo a ponto de determinar a ocorrência de perdas relacionadas à ocorrência de óbito. No entanto, pesquisas prévias sugerem que períodos reprodutivos mais curtos também são associados a um aumento no risco cardiovascular (53). Portanto, caso perdas diferenciais relacionadas a períodos reprodutivos mais curtos tenham ocorrido, as mesmas teriam enviesado nossos resultados em favor da hipótese nula. Adicionalmente, não foi possível avaliar demais parâmetros reprodutivos como a realização e duração de amamentação, número de partos/gestações, abortamentos, uso de contraceptivos hormonais ou terapia de reposição hormonal. Também não foi possível diferenciar histerectomias com e sem ooforectomia. Finalmente, como qualquer estudo observacional, embora tenham sido realizados ajustes para diversas variáveis clínicas e sociodemográficas, não é possível descartar a existência de confundimento residual.

Por outro lado, esta pesquisa também apresenta alguns pontos fortes, como sua representatividade nacional, a diversidade étnico-racial da população brasileira, o uso de critérios diagnósticos para a SRCM sem

desvios em relação à proposta original, e o fato de ter sido desenvolvido em um país de média renda quando a maior das pesquisas sobre este tema foi conduzida em países de alta renda.

Os resultados apresentados possuem algumas implicações para a pesquisa e para a prática clínica. Eles sinalizam um grupo de mulheres com risco aumentado para o desenvolvimento da SRCM em função de um período reprodutivo mais curto e que poderia ser foco de intervenções preventivas tanto na prática clínica como através de possíveis estudos de intervenção. De fato, na prática dos cuidados clínicos de mulheres idosas, não se costuma calcular a duração do período reprodutivo feminino. Adicionalmente, os resultados apontam para a necessidade de pesquisas futuras de caráter longitudinal para esclarecer melhor as diferenças étnico-raciais que explicam os diferentes padrões de associação entre a duração do período reprodutivo e a ocorrência da SRCM.

CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa expandem o conhecimento existente sobre a SRCM em pessoas idosas ao sugerir que períodos reprodutivos mais curtos podem ser um fator de risco para a ocorrência da SRCM, a associação entre o período reprodutivo e a SRCM não é linear e difere entre pessoas brancas e negras. Esses dados contribuem para a identificação de pessoas sob maior risco para intervenções preventivas, fornecem apoio para a teoria do viés de célula saudável para a ação dos estrogênios, e sinalizam a necessidade de mais estudos sobre as diferenças étnico-raciais relacionadas à SRCM.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 18 de julho de 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701>
2. Global Dementia Observatory (GDO) [Internet]. [citado 18 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-dementia-observatory-gdo>
3. 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. *The Lancet*. agosto de 2020;396(10248):413–46.
4. 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. *The Lancet*. agosto de 2020;396(10248):413–46.
5. Verghese J, Wang C, Lipton RB, Holtzer R. Motoric Cognitive Risk Syndrome and the Risk of Dementia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1º de abril de 2013;68(4):412–8.
6. Verghese J, Annweiler C, Ayers E, Barzilai N, Beauchet O, Bennett DA, et al. Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*. 19 de agosto de 2014;83(8):718–26.
7. Aguilar-Navarro SG, Mimenza-Alvarado AJ, Aguilar-Esquivel JE, Yeverino-Castro SG, Juárez-Cedillo T, Mejía-Arango S. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk of Cognitive Impairment in a Population Studied in the Mexican Health and Aging Study 2012–2015. *J Nutr Health Aging*. março de 2019;23(3):227–31.
8. Ayers E, Verghese J. Motoric cognitive risk syndrome and risk of mortality in older adults. *Alzheimer's & Dementia*. maio de 2016;12(5):556–64.
9. Lau H, Mat Ludin AF, Shahar S, Badrasawi M, Clark BC. Factors associated with motoric cognitive risk syndrome among low-income older adults in Malaysia. *BMC Public Health*. junho de 2019;19(S4):462.
10. Merchant RA, Goh J, Chan YH, Lim JY, Vellas B. Slow Gait, Subjective Cognitive Decline and Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Associated Factors in Community Dwelling Older Adults. *J Nutr Health Aging*. janeiro de 2021;25(1):48–56.

11. Sekhon H, Allali G, Beauchet O. The association of anxio-depressive disorders and depression with motoric cognitive risk syndrome: results from the baseline assessment of the Canadian longitudinal study on aging. *GeroScience*. agosto de 2019;41(4):409–18.
12. Xu W, Bai A, Liang Y, Lin Z. Association between depression and motoric cognitive risk syndrome among community-dwelling older adults in China: A 4-year prospective cohort study. *Euro J of Neurology*. maio de 2022;29(5):1377–84.
13. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia [Internet]. World Health Organization; 2021 [citado 19 de junho de 2023]. xv, 251 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701>
14. Global Dementia Observatory (GDO) [Internet]. [citado 29 de janeiro de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-dementia-observatory-gdo>
15. Gilsanz P, Lee C, Corrada MM, Kawas CH, Quesenberry CP, Whitmer RA. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology*. 23 de abril de 2019;92(17):e2005–14.
16. Chêne G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimer's & Dementia*. março de 2015;11(3):310–20.
17. Doblhammer G, Gumà J, organizadores. A Demographic Perspective on Gender, Family and Health in Europe [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [citado 6 de agosto de 2023]. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-72356-3>
18. Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras AA, Daskalopoulou SS, Munro CA, Lyketsos CG, et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. novembro de 2016;73:224–43.
19. Najar J, Hällström T, Zettergren A, Johansson L, Joas E, Fässberg MM, et al. Reproductive period and preclinical cerebrospinal fluid markers for Alzheimer disease: a 25-year study. *Menopause*. 2 de julho de 2021;28(10):1099–107.
20. Najar J, Östling S, Waern M, Zettergren A, Kern S, Wetterberg H, et al. Reproductive period and dementia: A 44-year longitudinal population study of Swedish women. *Alzheimer's & Dementia*. 2020;16(8):1153–63.

21. Yoo JE, Shin DW, Han K, Kim D, Won HS, Lee J, et al. Female reproductive factors and the risk of dementia: a nationwide cohort study. *European Journal of Neurology*. 2020;27(8):1448–58.
22. Lima-Costa MF, de Andrade FB, Souza PRB de, Neri AL, Duarte YA de O, Castro-Costa E, et al. The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil): Objectives and Design. *American Journal of Epidemiology*. 1º de julho de 2018;187(7):1345–53.
23. Ferreira FR, César CC, Andrade FB de, Souza Junior PRB de, Lima-Costa MF, Proietti FA. Aspects of social participation and neighborhood perception. *Rev saúde pública*. 29 de janeiro de 2019;52(Supl 2):18s.
24. Sekhon H, Allali G, Beauchet O. The association of anxio-depressive disorders and depression with motoric cognitive risk syndrome: results from the baseline assessment of the Canadian longitudinal study on aging. *GeroScience*. agosto de 2019;41(4):409–18.
25. Ayers E, Verghese J. Motoric cognitive risk syndrome and risk of mortality in older adults. *Alzheimer's & Dementia*. maio de 2016;12(5):556–64.
26. Gill TM. Hospitalization, Restricted Activity, and the Development of Disability Among Older Persons. *JAMA*. 3 de novembro de 2004;292(17):2115.
27. Alves LC, Pereira CC. Race, sex and depression-free life expectancy in Brazil, 1998–2013. *IJPS*. 17 de dezembro de 2019;4(1):1–9.
28. IBGE | Biblioteca | Detalhes | Desigualdades sociais por cor ou raça no Brasil [Internet]. [citado 10 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101972>
29. Suemoto CK, Mukadam N, Brucki SMD, Caramelli P, Nitrini R, Laks J, et al. Risk factors for dementia in Brazil: Differences by region and race. *Alzheimer's & Dementia*. maio de 2023;19(5):1849–57.
30. Aggarwal NT, Bienias JL, Bennett DA, Wilson RS, Morris MC, Schneider JA, et al. The Relation of Cigarette Smoking to Incident Alzheimer's Disease in a Biracial Urban Community Population. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):140–6.
31. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 [Internet]. 9th Edition. U.S. Department of Agriculture and U.S.

Department of Health and Human Services; 2020. Disponível em: DietaryGuidelines.gov

32. VanderWeele TJ. Principles of confounder selection. *Eur J Epidemiol*. 15 de março de 2019;34(3):211–9.
33. Schisterman EF, Cole SR, Platt RW. Overadjustment Bias and Unnecessary Adjustment in Epidemiologic Studies. *Epidemiology*. julho de 2009;20(4):488–95.
34. Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. novembro de 2017;6(11):e006713.
35. Lumley T. *Complex surveys: a guide to analysis using R*. Hoboken, N.J: Wiley; 2010. 276 p. (Wiley series in survey methodology).
36. Knol MJ, VanderWeele TJ. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *International Journal of Epidemiology*. abril de 2012;41(2):514–20.
37. Petersen ML, Porter KE, Gruber S, Wang Y, Van Der Laan MJ. Diagnosing and responding to violations in the positivity assumption. *Stat Methods Med Res*. fevereiro de 2012;21(1):31–54.
38. Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *The American Statistician*. novembro de 1980;34(4):216–21.
39. Wickham H. *ggplot2: elegant graphics for data analysis*. Second edition. Switzerland: Springer; 2016. 260 p. (Use R!).
40. R Core Team (2021). *R: A language and environment for statistical computing*. [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; Disponível em: <https://www.R-project.org/>.
41. RStudio Team (2020). *RStudio: Integrated Development for R* [Internet]. Boston, MA: PBC; (RStudio). Disponível em: <http://www.rstudio.com/>.
42. Prince MJ, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jimenez-Velazquez IZ, Llibre Rodriguez JJ, et al. Reproductive period, endogenous estrogen exposure and dementia incidence among women in Latin America and China; A 10/66 population-based cohort study. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192889.

43. Gong J, Harris K, Peters SAE, Woodward M. Reproductive factors and the risk of incident dementia: A cohort study of UK Biobank participants. Brayne C, organizador. *PLoS Med.* 5 de abril de 2022;19(4):e1003955.
44. Azcoitia I, Arevalo MA, De Nicola AF, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of estradiol revisited. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* dezembro de 2011;22(12):467–73.
45. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron AM. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology.* julho de 2009;30(2):239–58.
46. Hall JE. *Tratado de fisiologia médica.* Elsevier; 2017.
47. Suzuki S, Brown CM, Wise PM. Neuroprotective effects of estrogens following ischemic stroke. *Frontiers in Neuroendocrinology.* julho de 2009;30(2):201–11.
48. Arevalo MA, Santos-Galindo M, Bellini MJ, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Actions of estrogens on glial cells: Implications for neuroprotection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects.* outubro de 2010;1800(10):1106–12.
49. Alexaki V, Charalampopoulos I, Kampa M, Vassalou H, Theodoropoulos P, Stathopoulos EN, et al. Estrogen exerts neuroprotective effects via membrane estrogen receptors and rapid Akt/NOS activation. *FASEB j.* outubro de 2004;18(13):1594–6.
50. Brinton RD. Investigative Models for Determining Hormone Therapy-Induced Outcomes in Brain: Evidence in Support of a Healthy Cell Bias of Estrogen Action. *Annals of the New York Academy of Sciences.* junho de 2005;1052(1):57–74.
51. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, Wang J, Hayden K, Wengreen H, et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology.* 30 de outubro de 2012;79(18):1846–52.
52. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 28 de maio de 2003;289(20):2651.
53. Peters SA, Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart.* julho de 2018;104(13):1069–75.

Tabelas suplementares

Tabela Suplementar 1: Análise de sensibilidade testando a associação entre a duração do período reprodutivo categorizado em quintis e a presença de lentidão de marcha, um dos componentes principais do diagnóstico da Síndrome do Risco Cognitivo Motor em mulheres idosas.

Variável de exposição	Lentidão de Marcha	
	Modelo simples RP (IC95%)	Modelo multivariável* RP (IC95%)
Período reprodutivo		
< 29 anos	1.14 (0.79 - 1.64)	1.19 (0.80 - 1.77)
29 a 33 anos	0.98 (0.60 - 1.61)	0.99 (0.57 - 1.71)
34 a 36 anos	REF	REF
37 a 39 anos	0.81 (0.54 - 1.22)	0.85 (0.57 - 1.27)
≥ 40 anos	1.33 (0.86 - 2.06)	1.35 (0.88 - 2.08)

* Todos os modelos multivariáveis foram ajustados para idade, raça, escolaridade, tabagismo, padrão de consumo de álcool, índice de massa corporal, hipertensão e diabetes.

RP: Razão de Prevalência. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela Suplementar 2: Análise de sensibilidade testando a associação entre a duração do período reprodutivo categorizado em quintis e a presença de queixa cognitiva, um dos componentes principais do diagnóstico da Síndrome do Risco Cognitivo Motor em mulheres idosas.

Variável de exposição	Queixa Cognitiva	
	Modelo simples RP (IC95%)	Modelo multivariável* RP (IC95%)
Período reprodutivo		
< 29 anos	1.05 (0.92 - 1.20)	1.03 (0.91 - 1.17)
29 a 33 anos	1.01 (0.89 - 1.15)	1.00 (0.88 - 1.14)
34 a 36 anos	REF	REF
37 a 39 anos	0.98 (0.86 - 1.11)	1.00 (0.88 - 1.15)
≥ 40 anos	0.98 (0.87 - 1.11)	1.00 (0.88 - 1.14)

* Todos os modelos multivariáveis foram ajustados para idade, raça, escolaridade, tabagismo, padrão de consumo de álcool, índice de massa corporal, hipertensão e diabetes.

RP: Razão de Prevalência. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

Tabela suplementar 3: Análise de sensibilidade para a avaliação da associação entre o período reprodutivo e a ocorrência da Síndrome do Risco Cognitivo Motor, adotando como referência o quintil com a maior duração do período reprodutivo

Variáveis	Modelo simples RP (IC95%)	Modelo multivariável* RP (IC95%)
Idade na Menopausa (Quintis)		
< 42 anos	1,53 (0,83 - 2,83)	1,49 (0,85 - 2,63)
42 a 46 anos	1,49 (0,72 - 3,06)	1,40 (0,66 - 2,94)
47 a 49 anos	0,87 (0,39 - 1,96)	0,90 (0,41 - 1,98)
50 a 52 anos	1,28 (0,54 - 3,01)	1,28 (0,56 - 2,93)
≥ 53 anos	REF	REF
Período reprodutivo (Quintis)		
< 29 anos	1,21 (0,64 - 2,27)	1,19 (0,68 - 2,06)
29 a 33 anos	0,58 (0,26 - 1,30)	0,57 (0,25 - 1,28)
34 a 36	0,80 (0,36 - 1,75)	0,80 (0,37 - 1,75)
37 a 39 anos	0,49 (0,21 - 1,10)	0,47 (0,21 - 1,05)
≥ 40 anos	REF	REF

* Todos os modelos multivariáveis foram ajustados para idade, raça, escolaridade, tabagismo, padrão de consumo de álcool, índice de massa corporal, hipertensão e diabetes.

RP: Razão de Prevalência. IC95%: Intervalo de confiança de 95%.

CONCLUSÃO

Na presente pesquisa foram estudados alguns aspectos epidemiológicos de relevância sobre a SRCM no Brasil, incluindo sua prevalência entre pessoas idosas, a investigação de fatores de risco já analisados por pesquisas anteriores e a avaliação de um conjunto de fatores relacionados ao período reprodutivo feminino e que ainda não haviam sido explorados previamente. Adicionalmente, a diversidade etnicorracial da população brasileira possibilitou o exame da raça enquanto modificadora de efeito da associação dos fatores estudados com a SRCM. Os resultados encontrados levaram ao questionamento de estimativas prévias da prevalência da SRCM na América Latina, identificaram fatores de risco e proteção para a SRCM na população brasileira e aportaram dados novos sinalizando a complexidade da interação entre a raça das pessoas e alguns fatores de risco para a ocorrência desta síndrome.

REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, N. T. et al. The Relation of Cigarette Smoking to Incident Alzheimer's Disease in a Biracial Urban Community Population. *Neuroepidemiology*, v. 26, n. 3, p. 140–146, 2006.
- AGUILAR-NAVARRO, S. G. et al. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk of Cognitive Impairment in a Population Studied in the Mexican Health and Aging Study 2012–2015. *The journal of nutrition, health & aging*, v. 23, n. 3, p. 227–231, mar. 2019.
- ALEXAKI, V. et al. Estrogen exerts neuroprotective effects via membrane estrogen receptors and rapid Akt/NOS activation. *The FASEB Journal*, v. 18, n. 13, p. 1594–1596, out. 2004.
- ALLALI, G.; AYERS, E. I.; VERGHESE, J. Motoric Cognitive Risk Syndrome Subtypes and Cognitive Profiles. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 71, n. 3, p. 378–384, mar. 2016.
- ALLI, B. Y. InteractionR: An R package for full reporting of effect modification and interaction. *Software Impacts*, v. 10, p. 100147, nov. 2021.
- ALVES, L. C.; PEREIRA, C. C. Race, sex and depression-free life expectancy in Brazil, 1998–2013. *International Journal of Population Studies*, v. 4, n. 1, p. 1–9, 17 dez. 2019.
- AREVALO, M.-A. et al. Actions of estrogens on glial cells: Implications for neuroprotection. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, v. 1800, n. 10, p. 1106–1112, out. 2010.
- AYERS, E.; VERGHESE, J. Motoric cognitive risk syndrome and risk of mortality in older adults. *Alzheimer's & Dementia*, v. 12, n. 5, p. 556–564, maio 2016a.
- AYERS, E.; VERGHESE, J. Motoric cognitive risk syndrome and risk of mortality in older adults. *Alzheimer's & Dementia*, v. 12, n. 5, p. 556–564, maio 2016b.
- AZCOITIA, I. et al. Neuroprotective actions of estradiol revisited. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, v. 22, n. 12, p. 467–473, dez. 2011.
- BRESLAU, J. et al. Differential Item Functioning Between Ethnic Groups in the Epidemiological Assessment of Depression. *Journal of Nervous & Mental Disease*, v. 196, n. 4, p. 297–306, abr. 2008.

- BRIJNATH, B. et al. Including ethnic minorities in dementia research: Recommendations from a scoping review. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 8, n. 1, p. e12222, jan. 2022.
- BRINTON, R. D. Investigative Models for Determining Hormone Therapy-Induced Outcomes in Brain: Evidence in Support of a Healthy Cell Bias of Estrogen Action. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1052, n. 1, p. 57–74, jun. 2005.
- BRITO, F. *Transição Demográfica no Brasil: As Possibilidades e os Desafios Para a Economia e a Sociedade*. 2007.
- CANADIAN GAIT CONSORTIUM et al. Association of Motoric Cognitive Risk Syndrome with Cardiovascular Disease and Risk Factors: Results from an Original Study and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 64, n. 3, p. 875–887, 3 jul. 2018.
- CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 24, n. suppl 1, p. 7–10, abr. 2002.
- CASTRO-COSTA, E. et al. Cognitive function among older adults. *Revista de Saúde Pública*, v. 52, n. Suppl 2, p. 4s, 24 jan. 2019.
- CHÊNE, G. et al. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimer's & Dementia*, v. 11, n. 3, p. 310–320, mar. 2015.
- CORRELL, C. U. et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*, v. 16, n. 2, p. 163–180, jun. 2017.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed ed. Washington: American psychiatric association, 2013.
- DOBLHAMMER, G.; GUMÀ, J. (EDS.). *A Demographic Perspective on Gender, Family and Health in Europe*. Cham: Springer International Publishing, 2018.
- DOI, T. et al. Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Risk Factors in Japanese Seniors. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 16, n. 12, p. 1103.e21-1103.e25, dez. 2015.

Drinking Levels Defined | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). Disponível em: <<https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/moderate-binge-drinking>>. Acesso em: 24 jan. 2024.

FERREIRA, F. R. et al. Aspects of social participation and neighborhood perception. *Revista de Saúde Pública*, v. 52, n. Suppl 2, p. 18s, 29 jan. 2019.

FIGGINS, E. et al. Potentially modifiable risk factors for slow gait in community-dwelling older adults: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, v. 66, p. 101253, mar. 2021.

FIORIO, N. M. et al. Mortalidade por raça/cor: evidências de desigualdades sociais em Vitória (ES), Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 14, n. 3, p. 522–530, set. 2011.

GEORGAKIS, M. K. et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, v. 73, p. 224–243, nov. 2016.

GIACOMELLI, G. S. et al. TRANSIÇÃO DEMOGRÁFICA E GASTO PÚBLICO: UMA ANÁLISE COMPARATIVA DE DIFERENTES CONTEXTOS. *Revista de Estudos Sociais*, v. 18, n. 37, p. 164, 11 fev. 2017.

GILL, T. M. Hospitalization, Restricted Activity, and the Development of Disability Among Older Persons. *JAMA*, v. 292, n. 17, p. 2115, 3 nov. 2004.

GILSANZ, P. et al. Reproductive period and risk of dementia in a diverse cohort of health care members. *Neurology*, v. 92, n. 17, p. e2005–e2014, 23 abr. 2019.

Global Dementia Observatory (GDO). Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-dementia-observatory-gdo>>. Acesso em: 18 jul. 2022a.

Global Dementia Observatory (GDO). Disponível em: <<https://www.who.int/data/gho/data/themes/global-dementia-observatory-gdo>>. Acesso em: 29 jan. 2023b.

GONG, J. et al. Reproductive factors and the risk of incident dementia: A cohort study of UK Biobank participants. *PLOS Medicine*, v. 19, n. 4, p. e1003955, 5 abr. 2022.

HALL, J. E. Tratado de fisiologia médica. [s.l.] Elsevier, 2017.

HOOKE, K. et al. Depression Among Older Adults in the United States by Disaggregated Race and Ethnicity. *The Gerontologist*, v. 59, n. 5, p. 886–891, 17 set. 2019.

IBGE. Censo 2022: número de pessoas com 65 anos ou mais de idade cresceu 57,4% em 12 anos | Agência de Notícias. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>>. Acesso em: 23 jan. 2024.

IBGE | Biblioteca | Detalhes | Desigualdades sociais por cor ou raça no Brasil. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101972>>. Acesso em: 10 fev. 2024.

IQBAL, K. et al. Association of Motoric Cognitive Risk Syndrome with Cardiovascular and Noncardiovascular Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 23, n. 5, p. 810–822, maio 2022.

JACKSON, J. S. et al. Discrimination, Chronic Stress, and Mortality Among Black Americans: A Life Course Framework. Em: ROGERS, R. G.; CRIMMINS, E. M. (Eds.). *International Handbook of Adult Mortality. International Handbooks of Population*. Dordrecht: Springer Netherlands, 2011. v. 2p. 311–328.

JONGENELIS, K. et al. Construction and validation of a patient- and user-friendly nursing home version of the Geriatric Depression Scale. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 22, n. 9, p. 837–842, set. 2007.

KARIM, J. et al. Validation of the Eight-Item Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) Among Older Adults. *Current Psychology*, v. 34, n. 4, p. 681–692, dez. 2015.

KEYES, K. M.; BARNES, D. M.; BATES, L. M. Stress, coping, and depression: Testing a new hypothesis in a prospectively studied general population sample of U.S.-born Whites and Blacks. *Social Science & Medicine*, v. 72, n. 5, p. 650–659, mar. 2011.

KNOL, M. J.; VANDERWEELE, T. J. Recommendations for presenting analyses of effect modification and interaction. *International Journal of Epidemiology*, v. 41, n. 2, p. 514–520, abr. 2012.

- LAU, H. et al. Factors associated with motoric cognitive risk syndrome among low-income older adults in Malaysia. *BMC Public Health*, v. 19, n. S4, p. 462, jun. 2019.
- LEY, S. H. et al. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. *Journal of the American Heart Association*, v. 6, n. 11, p. e006713, nov. 2017.
- LIMA-COSTA, M. F. et al. The Brazilian Longitudinal Study of Aging (ELSI-Brazil): Objectives and Design. *American Journal of Epidemiology*, v. 187, n. 7, p. 1345–1353, 1 jul. 2018.
- LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, v. 396, n. 10248, p. 413–446, ago. 2020a.
- LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, v. 396, n. 10248, p. 413–446, ago. 2020b.
- LUMLEY, T. *Complex surveys: a guide to analysis using R*. Hoboken, N.J: John Wiley, 2010a.
- LUMLEY, T. *Complex surveys: a guide to analysis using R*. Hoboken, N.J: Wiley, 2010b.
- MEINER, Z.; AYERS, E.; VERGHESE, J. Motoric Cognitive Risk Syndrome: A Risk Factor for Cognitive Impairment and Dementia in Different Populations. *Annals of Geriatric Medicine and Research*, v. 24, n. 1, p. 3–14, 31 mar. 2020.
- MERCHANT, R. A. et al. Slow Gait, Subjective Cognitive Decline and Motoric Cognitive Risk Syndrome: Prevalence and Associated Factors in Community Dwelling Older Adults. *The journal of nutrition, health & aging*, v. 25, n. 1, p. 48–56, jan. 2021.
- MOURA, T. G. D.; PINHEIRO, H. A. Síndrome de risco cognitivo motor em pessoas idosas de um serviço de saúde do Distrito Federal: estudo transversal. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v. 24, n. 1, p. e200285, 2021.
- MUKADAM, N. et al. South Asian, Black and White ethnicity and the effect of potentially modifiable risk factors for dementia: A study in English electronic health records. *PLOS ONE*, v. 18, n. 10, p. e0289893, 11 out. 2023.

- NAJAR, J. et al. Reproductive period and dementia: A 44-year longitudinal population study of Swedish women. *Alzheimer's & Dementia*, v. 16, n. 8, p. 1153–1163, 2020.
- NAJAR, J. et al. Reproductive period and preclinical cerebrospinal fluid markers for Alzheimer disease: a 25-year study. *Menopause (New York, N.y.)*, v. 28, n. 10, p. 1099–1107, 2 jul. 2021.
- Obesity and overweight. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 7 abr. 2023.
- PETERS, S. A.; WOODWARD, M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart*, v. 104, n. 13, p. 1069–1075, jul. 2018.
- PETERSEN, M. L. et al. Diagnosing and responding to violations in the positivity assumption. *Statistical Methods in Medical Research*, v. 21, n. 1, p. 31–54, fev. 2012.
- PIKE, C. J. et al. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 30, n. 2, p. 239–258, jul. 2009.
- PRINCE, M. J. et al. Reproductive period, endogenous estrogen exposure and dementia incidence among women in Latin America and China; A 10/66 population-based cohort study. *PloS One*, v. 13, n. 2, p. e0192889, 2018.
- R CORE TEAM (2021). R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing, [s.d.]. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>
- RSTUDIO TEAM (2020). RStudio: Integrated Development for R. : RStudio.Boston, MAPBC, [s.d.]. Disponível em: <<http://www.rstudio.com/>>
- SCHISTERMAN, E. F.; COLE, S. R.; PLATT, R. W. Overadjustment Bias and Unnecessary Adjustment in Epidemiologic Studies. *Epidemiology*, v. 20, n. 4, p. 488–495, jul. 2009.
- SEARLE, S. R.; SPEED, F. M.; MILLIKEN, G. A. Population Marginal Means in the Linear Model: An Alternative to Least Squares Means. *The American Statistician*, v. 34, n. 4, p. 216–221, nov. 1980.

- SEKHON, H. et al. Motoric cognitive risk syndrome, incident cognitive impairment and morphological brain abnormalities: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, v. 123, p. 45–54, maio 2019.
- SEKHON, H.; ALLALI, G.; BEAUCHET, O. The association of anxio-depressive disorders and depression with motoric cognitive risk syndrome: results from the baseline assessment of the Canadian longitudinal study on aging. *GeroScience*, v. 41, n. 4, p. 409–418, ago. 2019a.
- SEKHON, H.; ALLALI, G.; BEAUCHET, O. The association of anxio-depressive disorders and depression with motoric cognitive risk syndrome: results from the baseline assessment of the Canadian longitudinal study on aging. *GeroScience*, v. 41, n. 4, p. 409–418, ago. 2019b.
- SHAO, H. et al. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: New findings from the Cache County Study. *Neurology*, v. 79, n. 18, p. 1846–1852, 30 out. 2012.
- SHARP, E. S.; GATZ, M. Relationship Between Education and Dementia: An Updated Systematic Review. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, v. 25, n. 4, p. 289–304, out. 2011.
- SHIEKH, S. I. et al. Ethnic Differences in Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 80, n. 1, p. 337–355, 9 mar. 2021.
- SHUMAKER, S. A. et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, v. 289, n. 20, p. 2651, 28 maio 2003.
- SJOSTROM, M. et al. Guidelines for data processing analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) - Short and long forms. 2005. Disponível em: <<https://www.semanticscholar.org/paper/Guidelines-for-data-processing-analysis-of-the-and-Sjostrom-Ainsworth/efb9575f5c957b73c640f00950982e618e31a7be>>. Acesso em: 10 fev. 2024
- SMOLEN, J. R.; ARAÚJO, E. M. D. Raça/cor da pele e transtornos mentais no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 12, p. 4021–4030, dez. 2017.
- SNYDER, H. R. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A

meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, v. 139, n. 1, p. 81–132, 2013.

SUEMOTO, C. K. et al. Risk factors for dementia in Brazil: Differences by region and race. *Alzheimer's & Dementia*, v. 19, n. 5, p. 1849–1857, maio 2023.

SUZUKI, S.; BROWN, C. M.; WISE, P. M. Neuroprotective effects of estrogens following ischemic stroke. *Frontiers in Neuroendocrinology*, v. 30, n. 2, p. 201–211, jul. 2009.

Tabela 9514: População residente, por sexo, idade e forma de declaração da idade. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/9514/#/n1/all/n2/all/n3/all/v/all/p/all/c2/all/c287/6653,49108,49109,60040,60041,93070,93084,93085,93086,93087,93088,93089,93090,93091,93092,93093,93094,93095,93096,93097,93098,100362/c286/113635/d/v1000093%202//v,p+c2+c287,t+c286/resultado>. Acesso em: 18 jan. 2024.

TAYLOR, W. D.; AIZENSTEIN, H. J.; ALEXOPOULOS, G. S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Molecular Psychiatry*, v. 18, n. 9, p. 963–974, set. 2013.

U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE AND U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025*. 9th Edition ed. [s.l.] U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, 2020.

VANDERWEELE, T. J. Principles of confounder selection. *European Journal of Epidemiology*, v. 34, n. 3, p. 211–219, 15 mar. 2019.

VERGHESE, J. et al. Abnormality of Gait as a Predictor of Non-Alzheimer's Dementia. *New England Journal of Medicine*, v. 347, n. 22, p. 1761–1768, 28 nov. 2002.

VERGHESE, J. et al. Motoric Cognitive Risk Syndrome and the Risk of Dementia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 68, n. 4, p. 412–418, 1 abr. 2013a.

VERGHESE, J. et al. Motoric Cognitive Risk Syndrome and the Risk of Dementia. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 68, n. 4, p. 412–418, 1 abr. 2013b.

VERGHESE, J. et al. Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*, v. 83, n. 8, p. 718–726, 19 ago. 2014a.

- VERGHESE, J. et al. Motoric cognitive risk syndrome: Multicountry prevalence and dementia risk. *Neurology*, v. 83, n. 8, p. 718–726, 19 ago. 2014b.
- VERGHESE, J. et al. Motoric cognitive risk syndrome: Multicenter incidence study. *Neurology*, v. 83, n. 24, p. 2278–2284, 9 dez. 2014c.
- WEN, Z. et al. Prevalence of motoric cognitive risk syndrome among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Aging & Mental Health*, v. 27, n. 8, p. 1443–1455, 3 ago. 2023.
- WICKHAM, H. *ggplot2: elegant graphics for data analysis*. Second edition ed. Switzerland: Springer, 2016.
- WILLIAMS, D. R.; JACKSON, P. B. Social Sources Of Racial Disparities In Health. *Health Affairs*, v. 24, n. 2, p. 325–334, mar. 2005.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on the public health response to dementia. Geneva: World Health Organization, 2021a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on the public health response to dementia. [s.l.] World Health Organization, 2021b.
- XU, W. et al. Association between depression and motoric cognitive risk syndrome among community-dwelling older adults in China: A 4-year prospective cohort study. *European Journal of Neurology*, v. 29, n. 5, p. 1377–1384, maio 2022.
- YOO, J. E. et al. Female reproductive factors and the risk of dementia: a nationwide cohort study. *European Journal of Neurology*, v. 27, n. 8, p. 1448–1458, 2020.
- ZOU, G. A Modified Poisson Regression Approach to Prospective Studies with Binary Data. *American Journal of Epidemiology*, v. 159, n. 7, p. 702–706, 1 abr. 2004.