

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
SISTEMA DE BIBLIOTECAS DA UNICAMP  
REPOSITÓRIO DA PRODUÇÃO CIENTIFICA E INTELECTUAL DA UNICAMP

**Versão do arquivo anexado / Version of attached file:**

Versão do Editor / Published Version

**Mais informações no site da editora / Further information on publisher's website:**

<https://www.scielo.br/j/csc/a/CXkmNccjgVWxJcZtrkDSnsg/>

**DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232022277.19932021>**

**Direitos autorais / Publisher's copyright statement:**

©2022 by Associação Brasileira de Saúde Coletiva. All rights reserved.

## Associação entre deficiência de zinco e declínio cognitivo em idosos da comunidade

Association between zinc deficiency and cognitive decline in community-dwelling older adults

Maísa Furlanetto Marchetti (<https://orcid.org/0000-0003-4890-6875>) <sup>1</sup>

Grazielle Maria da Silva (<https://orcid.org/0000-0003-0634-275X>) <sup>1</sup>

Carolina Neves Freiria (<https://orcid.org/0000-0002-1493-3202>) <sup>1</sup>

Flávia Silva Arbex Borim (<https://orcid.org/0000-0001-7316-1145>) <sup>2</sup>

Tabatta Renata Pereira de Brito (<https://orcid.org/0000-0001-9466-2993>) <sup>3</sup>

Marciane Milanski (<https://orcid.org/0000-0002-6322-5368>) <sup>4</sup>

Ligiana Pires Corona (<https://orcid.org/0000-0001-5298-7714>) <sup>1</sup>

**Abstract** This is a cross-sectional study evaluating the association between zinc deficiency and cognitive decline in 591 community-dwelling older adults living in the cities of Campinas, Limeira, and Piracicaba-SP. Cognitive status was evaluated using the Cognitive Abilities Screening Instrument-CASI-S, considering a decline for scores <23 for those aged 60-69 and <20 for those aged ≥70 years. Among the evaluated cognitive domains, older adults with zinc deficiency had significantly lower mean scores on the memory test ( $p=0.018$ ). For zinc deficiency, values below 70 µg/dL were considered for women and 74 µg/dL for men. The prevalence of zinc deficiency was 3.9%, and cognitive deficit was 9.4%, being significantly higher in those with zinc deficiency compared with those with normal serum zinc concentrations. In adjusted multiple logistic regression analysis, the factors that remained associated with cognitive decline were zinc deficiency ( $OR=3.80$ ; 95%CI=1.30-11.12), low schooling level ( $OR=3.12$ ; 95%CI=1.49-6.50), lack of a partner ( $OR=1.88$ ; 95%CI=1.04-3.42), risk of malnutrition ( $OR=3.98$ ; 95%CI=2.36-6.71), and a history of encephalic vascular accident ( $OR=2.70$ ; 95%CI=1.04-6.98). Zinc deficiency was associated with the presence of cognitive decline in older adults. Actions in primary health care are necessary to prevent the deficiency of this nutrient.

**Key words** Zinc, Cognition, Older adults

**Resumo** Estudo transversal avaliou a associação entre deficiência de zinco sérico e declínio cognitivo em 591 idosos da comunidade residentes nos municípios de Campinas, Limeira e Piracicaba-SP. A cognição foi avaliada pelo Instrumento de Triagem de Habilidades Cognitivas-CASI-S considerando declínio pontuação <23 em idosos de 60-69 anos e <20 em idosos ≥70 anos. Considerou-se deficiência de zinco sérico valor de <70 µg/dL para mulheres e 74 µg/dL para homens. Entre os domínios cognitivos, idosos com deficiência de zinco tiveram pontuação média significativamente menor no teste de memória ( $p=0,018$ ). A prevalência da deficiência de zinco foi de 3,9%, e de 9,4% de declínio cognitivo, sendo significativamente maior em idosos com deficiência de zinco do que os que não tinham (26,1% e 8,8%, respectivamente). Em análise de regressão logística múltipla ajustada, os fatores que permaneceram associados ao declínio cognitivo foram deficiência de zinco ( $OR=3,80$ ; IC95% = 1,30-11,12), baixa escolaridade ( $OR=3,12$ ; IC95% = 1,49-6,50), não ter companheiro ( $OR=1,88$ ; IC95% = 1,04-3,42), risco de desnutrição ( $OR=3,98$ ; IC95% = 2,36-6,71), e histórico de acidente vascular encefálico ( $OR=2,70$ ; IC95% = 1,04-6,98). A deficiência de zinco foi associada ao declínio cognitivo em idosos. Ações na atenção básica de saúde são necessárias para prevenir a deficiência deste nutriente.

**Palavras-chave** Zinco, Cognição, Idosos

<sup>1</sup>Laboratório de Epidemiologia Nutricional, Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), R. Pedro Zaccaria 1300, Jd. Santa Luiza. 13484-350 Limeira SP Brasil. mafmarchetti@gmail.com

<sup>2</sup>Departamento de Gerontologia, Faculdade de Ciências Médicas, Unicamp. Campinas SP Brasil.

<sup>3</sup>Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Alfenas. Alfenas MG Brasil.

<sup>4</sup>Laboratório de Distúrbios do Metabolismo, Faculdade de Ciências Aplicadas, Unicamp. Limeira SP Brasil.

## Introdução

A população idosa é o segmento populacional com maior taxa de crescimento. Conforme dados e projeções do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE), o Brasil poderá apresentar taxas de crescimento de mais de 4% ao ano no período de 2012 a 2022<sup>1</sup>. De acordo as estimativas do IBGE, estima-se que a população de idosos poderá alcançar 41,5 milhões, em 2030, e 73,5 milhões, em 2060<sup>1</sup>.

Os idosos perfazem um grupo populacional muito suscetível à alteração no consumo nutricional devido a diversos fatores. Dentre estes fatores, podemos destacar o uso de diversos medicamentos (que podem causar alterações no paladar e nas sensibilidades olfativas), os problemas dentários (próteses mal ajustadas, problemas gengivais e edentulismo) que podem estar associados à dificuldade de mastigação e deglutição, a dificuldade de locomoção, a depressão e o isolamento que podem levar o idoso a optar por uma alimentação à base de produtos lácteos e farináceos (alimentos de fácil aquisição e preparo), entre outros, comprometendo principalmente a ingestão de vitaminas e minerais<sup>2</sup>.

O zinco está entre os minerais que podem sofrer redução no consumo ou biodisponibilidade nessa população, influenciadas pela redução da absorção, aumento do número de doenças que alteram a utilização do zinco e aumento do uso de medicamentos que diminuem sua biodisponibilidade no organismo<sup>3,4</sup>. Ele é um dos elementos mais prevalentes e essenciais envolvidos na função cerebral e desempenha um papel importante nos processos fisiológicos, como na regulação das vias de neurotransmissão, endócrinas e na neurogênese<sup>5,6</sup>. Alterações na homeostase de zinco podem levar à patogênese de doenças relacionadas a cognição, causando implicações na aprendizagem, memória, controle da emoção e do humor, podendo causar transtornos como depressão e ansiedade, além de neurodegeneração e demência, como a observada na doença de Alzheimer<sup>5,7</sup>.

O exato papel do zinco na função cognitiva ainda não está completamente claro. Muitas das evidências do papel do zinco na função do sistema nervoso central vêm de estudos em animais, que mostraram que a deficiência de zinco pode resultar em atividades cerebrais reduzidas, prejudicando na atividade, memória e atenção. No entanto, as evidências em humanos são menos claras, permanecendo pouco compreendidas<sup>8</sup>.

Atualmente, alguns estudos internacionais têm mostrado que o declínio cognitivo pode es-

tar associado a baixos níveis séricos desse micronutriente<sup>3,9,10</sup>. Um estudo com indivíduos idosos sem declínio cognitivo na cidade de Valência, Espanha, mostrou uma associação positiva do zinco sérico com a função cognitiva avaliada pelo desempenho no Mini Exame do Estado Mental (MEEM)<sup>9</sup>. Um estudo de revisão também descreve que uma diminuição do nível de zinco sérico tem sido associada a insuficiência da função cognitiva<sup>10</sup>. No entanto, a existência de uma associação entre o zinco e dimensões específicas da função cognitiva, como orientação, memória e atenção, evocação e linguagem em indivíduos idosos não é bem descrita na literatura.

Nesse contexto, a nutrição possui papel fundamental, já que a manutenção da homeostase de zinco e prevenção de sua deficiência parecem ser essenciais na manutenção da capacidade cognitiva do indivíduo idoso. No entanto, estudos acerca da relação entre os níveis de zinco sérico e o declínio cognitivo ainda são escassos<sup>10,11</sup>, sendo que no Brasil esta associação ainda foi estudada. Esse desconhecimento é preocupante, considerando que a população idosa é um importante grupo de risco para deficiências nutricionais. Assim, há a necessidade de mais estudos que avaliem a prevalência de declínio cognitivo em idosos, bem como sua correlação com outras variáveis, como a deficiência de zinco, a fim de se aprimorar métodos de prevenção ou tratamento, visto que essa condição interfere na qualidade de vida dessa população.

Desta forma, o presente estudo tem como objetivo identificar a prevalência da deficiência de zinco sérico e avaliar sua associação com declínio cognitivo e seus domínios em idosos residentes dos municípios paulistas de Campinas, Limeira e Piracicaba.

## Materiais e métodos

### Seleção de amostra

Este estudo é parte do projeto “Avaliação da prevalência de deficiência de micronutrientes em idosos residentes em cidades da região de Campinas-São Paulo”, com delineamento transversal, cuja coleta de dados ocorreu durante os meses de setembro de 2018 a dezembro de 2019 em três municípios paulistas pertencentes à região administrativa de Campinas: Campinas, Limeira e Piracicaba.

A amostra foi estimada com base no número total de habitantes com idade de 60 anos e mais

dos municípios, divulgado nas estimativas populacionais para o ano de 2018, considerando-se uma prevalência de 70% dos idosos apresentando deficiência de pelo menos um dos nutrientes avaliados, com erro de amostragem de 10% e nível de 95% de confiança. Com isso, a amostra prevista total foi de 600 idosos.

Os critérios de inclusão de sujeitos para participação no estudo foram: idade igual ou superior a 60 anos, ser morador de algum dos municípios: Campinas, Limeira ou Piracicaba, estar cadastrado na Estratégia Saúde da Família e apresentar a capacidade de compreender os procedimentos do estudo e os termos do termo de consentimento. Os critérios de exclusão foram: uso de suplementos alimentares à base de vitaminas e/ou minerais, estar em acompanhamento pelo programa de atenção domiciliar ou em tratamento quimioterápico. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas em setembro de 2018 sob CAAE número 95607018.8.0000.5404 e parecer número 2.878.652.

Informações mais detalhadas a respeito da população de estudo, cálculo amostral, coleta de variáveis estão descritos em trabalho publicado previamente<sup>12</sup>.

No total, foram coletados os dados de 611 participantes da pesquisa. Para o presente estudo, foram excluídos 20 indivíduos que não tinham dados completos de zinco sérico e cognição, totalizando uma amostra final de 591 idosos.

### Coleta de dados

Para o recrutamento dos voluntários foi realizado pela equipe de saúde das Unidades Básicas de Saúde (UBS) indicadas pelas respectivas Secretarias de Saúde de cada município. Em cada unidade de saúde selecionada, idosos cadastrados eram convidados a participar da pesquisa e orientados a comparecer na unidade de saúde em jejum de pelo menos 8 horas na data agendada. Houve aplicação de uma entrevista para preenchimento de um questionário estruturado com questões fechadas elaborado pelos próprios pesquisadores que contava com os dados pessoais, condições socioeconômicas, questões de saúde, estilo de vida e cognitivas. A coleta dos dados foi realizada por uma equipe de estudantes de graduação e pós-graduação da área da saúde, previamente treinados pelos coordenadores da pesquisa.

Além disso, foram coletadas amostras sanguíneas em jejum para avaliação do estado nutricional de algumas vitaminas e minerais. A coleta de

material biológico foi realizada por enfermeiros da própria unidade de saúde ou contratados para o estudo, conforme a disponibilidade do local e o acordo prévio com as prefeituras.

Para o presente estudo, foi considerada a dosagem de zinco sérico, que foi coletada em tubos de polietileno TRACE, tampa branca, sem aditivos. Os tubos contendo sangue coletado foram armazenados em caixa térmica com gelo e enviados imediatamente ao final da coleta para o mesmo laboratório privado contratado para a pesquisa (Pasteur®). Como este laboratório não realizava a dosagem de zinco, foi feita a centrifugação da amostra, separação e congelamento do soro, e envio diário para um laboratório de referência, que fazia as análises tão logo as amostras eram recebidas. O método de análise foi de Espectrofotometria de absorção atômica (chama) - *Modo In house*.

### Variáveis do estudo

Para avaliação do estado cognitivo, foi utilizado o Instrumento de Triagem de Habilidades Cognitivas - versão abreviada (CASI-S). O CASI-S é a forma reduzida do teste CASI-C, possuindo sensibilidade e especificidade semelhantes ao do teste completo, e contempla testes para 4 domínios cognitivos: memória (0-3 pontos), orientação (0-11 pontos), função executiva (0-10 pontos) e evocação (0-9 pontos), obtendo um escore máximo de 33 pontos, onde menores pontuações no questionário CASI-S estão relacionadas a pior desempenho cognitivo. O ponto de corte para a presença de declínio cognitivo adotado seguiu o estudo que traduziu e validou o instrumento no Brasil: <23 pontos para aqueles com idade de 60 a 69 anos e <20 pontos para aqueles de 70 anos ou mais<sup>13</sup>.

Para análise de zinco sérico, foi utilizado o valor de referência 70 µg/dL para mulheres e 74 µg/dL para homens, conforme preconizado pelo International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG)<sup>14</sup> e indicado no estudo de Hennigar *et al.*<sup>15</sup>. Indivíduos que apresentaram valores de zinco séricos menores do que a referência, foram considerados com deficiência desse micronutriente. Estes valores, apesar de propostos para população adulta, foram utilizados pois não há pontos de corte específicos para idosos.

Foram também incluídas nas análises variáveis independentes, sendo:

- Sociodemográficas: sexo (masculino e feminino), faixa etária (entre 60-69 anos, 70-79 anos e ≥80 anos), escolaridade em anos de estudos (0-4

anos e  $\geq 5$  anos), estado civil (com companheiro, incluindo casados e vivendo juntos; sem companheiro, incluindo solteiros e viúvos);

- Variáveis clínicas, representadas pelas doenças autorreferidas (diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, câncer, acidente vascular encefálico (AVE), doenças pulmonares, doenças osteoarticulares (artrite, artrose, reumatismo) e osteoporose);

- Variáveis de estilo de vida: Para a avaliação de tabagismo, os idosos foram questionados quanto ao hábito de nunca ter fumado (caracterizado como “não”), fumar atualmente (caracterizado como “sim”) ou ser ex-fumante. Em relação ao etilismo, os idosos eram questionados quanto ao consumo de bebidas alcoólicas e caracterizados em 2 categorias: não etilistas ou etilistas/ex-eticistas. Para a classificação da prática de atividade física considerou-se como “ativos” aqueles indivíduos que relatavam realizar pelo menos 150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada ou 75 minutos de intensidade vigorosa ao longo da semana<sup>16</sup> e os demais, não ativos ou insuficientemente ativos, foram agrupados em uma só categoria;

- Indicadores do estado nutricional: índice de massa corporal (IMC, categorizado pelos valores  $\leq 22,0 \text{ kg/m}^2$  para baixo peso,  $> 22,0$  e  $< 27 \text{ kg/m}^2$  para eutrofia e  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  para sobre peso); e risco nutricional (identificado pela Mini Avaliação Nutricional (MAN), considerando-se em risco de desnutrição indivíduos que apresentarem pontuação entre 17 e 23,5 pontos e considerados como desnutridos os indivíduos que apresentarem pontuações inferiores a 17)<sup>17</sup>.

### Análise estatística

Para análise estatística das variáveis do estudo foram calculadas média e desvio-padrão para as variáveis contínuas e, proporções para as variáveis categóricas. A adesão à distribuição normal dos dados foi avaliada utilizando o teste de Shapiro Wilk. Para testar a diferença na média de zinco sérico em relação à presença de declínio cognitivo, utilizou-se o teste t-student. Para testar as diferenças entre as demais variáveis categóricas foi adotado o teste  $\chi^2$  de Pearson.

A pontuação de cada um dos diferentes domínios (evocação; orientação temporal; fluência verbal; memória) do questionário CASI-S foi comparada com a deficiência de zinco utilizando-se o teste de Mann-Whitney já que as variáveis não aderiram à distribuição normal. A razão de chances (*Odds Ratio - OR*) da presença de de-

clinio cognitivo (variável dependente do estudo) em relação à deficiência de zinco sérico (variável independente de interesse) foi estimada utilizando-se modelo múltiplo de regressão logística. Foram incluídas como variáveis independentes todas aquelas que apresentaram  $p < 0,20$  nas análises bivariadas entre cada variável e o declínio cognitivo, e mantidas no modelo final somente aquelas que se mantiveram significativas.

O nível de significância estatística utilizado foi  $p < 0,05$ . As análises foram realizadas utilizando o software Stata® versão 14.

### Resultados

A pontuação obtida pelos participantes no escore total do Instrumento de Triagem de Habilidades Cognitivas (CASI-S) e seus domínios separadamente segundo a presença de deficiência de zinco, é apresentada na Tabela 1. A média da pontuação total entre os participantes do estudo com zinco sérico adequado foi de 27,2, já aqueles com deficiência de zinco apresentaram média significativamente menor de pontuação, 25,4 ( $p=0,022$ ). Entre os domínios, houve diferença significativa na pontuação média somente para o teste de memória ( $p=0,018$ ).

A concentração média de zinco sérico foi de 93,4  $\mu\text{g/dL}$  nos participantes do estudo, e a prevalência de deficiência de zinco na amostra foi de 3,9%, sem diferença significativa entre os sexos (5,4% em homens e 3,1% em mulheres).

Dos 591 participantes do estudo, 68,9% eram do sexo feminino, com média de idade de 69 anos de idade, e 57,5% tinham escolaridade baixa (até 4 anos de estudo), 60% da amostra relatou possuir um companheiro (Tabela 2). Com relação às variáveis clínicas, 27,2% dos idosos referiu ter histórico de diabetes, 61,7% de hipertensão, 23,9% de doenças cardiovasculares, 7,3% de câncer, 6,3% de AVE, 7,9% de doenças pulmonares, 46,2% de doenças osteoarticulares (artrite, artrose, reumatismo) e 17,8% referiu possuir histórico de osteoporose). Apenas o histórico de Acidente Vascular Encefálico-AVE apresentou diferença significativa das demais variáveis clínicas ( $p=0,045$ ).

Nas variáveis de estilo de vida, 59,6% relataram não ser fumante e 61,8% relataram não ser etilista, enquanto 54,8% da amostra era insuficientemente ativa ou inativa segundo a atividade física. Em relação ao estado nutricional, 60,2% da amostra estava classificada com sobre peso e 80,2% não apresentou risco nutricional identificado pela MAN (Tabela 2).

**Tabela 1.** Pontuação média (erro padrão - EP), dos domínios do Instrumento de Triagem de Habilidades Cognitivas - versão abreviada (CASI-S), em relação à presença de deficiência de zinco dos idosos da comunidade da região de Campinas-SP, 2019 (n=591).

| Domínios            | Média (EP) de Domínios CASI-S |                         |          |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------|----------|
|                     | Zinco Sérico Adequado         | Zinco Sérico Inadequado | Valor p* |
| Memória             | 2,9 (0,02)                    | 2,8 (0,11)              | 0,018    |
| Orientação Temporal | 3,7 (0,04)                    | 3,6 (0,24)              | 0,980    |
| Fluência Verbal     | 7,1 (0,09)                    | 6,1 (0,58)              | 0,117    |
| Evocação            | 7,3 (0,09)                    | 6,5 (0,52)              | 0,133    |
| Pontuação Total     | 27,7 (0,19)                   | 25,4 (1,07)             | 0,022    |

Nota: \*Teste de Mann-Whitney.

Fonte: Autoras.

As características dos participantes segundo a presença de declínio cognitivo estão descritas na Tabela 2. A prevalência total de declínio cognitivo foi de 9,4%. Os idosos com deficiência de zinco tiveram uma prevalência de declínio cognitivo de 26,1%, sendo significativamente maior ( $p=0,006$ ) em relação aos que tinham concentrações sanguíneas de zinco dentro da faixa esperada, que apresentaram prevalência de 8,8%. Entre as características sociodemográficas, o declínio foi significativamente mais prevalente em idosos de 80 anos ou mais, de menor escolaridade e idosos viúvos ou solteiros (sem companheiro). Entre as variáveis clínicas, somente o histórico de acidente vascular encefálico (AVE) foi associado à presença de declínio (18,9% e 8,9% em idosos sem AVE); as demais doenças não foram associadas (dados não mostrados). Já entre as variáveis de estilo de vida, o tabagismo e etilismo não apresentaram diferença significante, mas entre os idosos que relataram prática de atividade física, a prevalência de declínio foi significativamente inferior em relação aos inativos ou insuficientemente ativos (6,7 e 11,7% respectivamente,  $p=0,039$ ). Por fim, entre os indicadores de estado nutricional, a prevalência de declínio foi significativamente maior naqueles que apresentaram risco nutricional pela MAN (26,4%, em relação a 5,7% nos que não tinham risco nutricional,  $p<0,001$ ).

A Tabela 3 apresenta os resultados da análise de regressão logística. No modelo múltiplo, a chance de apresentar declínio cognitivo foi 3 vezes maior em idosos com deficiência de zinco sérico ( $OR=3,80$ ;  $IC95\% = 1,30-11,12$ ). Outras características que foram associadas à presença de declínio cognitivo foram: baixa escolaridade ( $OR=3,12$ ;  $IC95\% = 1,49-6,50$ ), estado civil sem companheiro ( $OR=1,88$ ;  $IC95\% = 1,04-3,42$ ), estar em risco de desnutrição segundo a MAN

( $OR=3,98$ ;  $IC95\% = 2,36-6,71$ ), e ter relatado histórico de AVE ( $OR=2,70$ ;  $IC95\% = 1,04-6,98$ ).

## Discussão

Os resultados aqui apresentados mostram que entre os domínios de cognição avaliados no estudo, apenas a memória foi associada à deficiência de zinco. A prevalência de deficiência de zinco de 3,9%, prevalência de declínio cognitivo de 9,4%, e foi observada uma forte associação do declínio cognitivo com a deficiência de zinco sérico em idosos de comunidade. O declínio também foi associado a baixa escolaridade, estado civil sem companheiro, estar em risco de desnutrição segundo a MAN e ter relatado histórico de AVE.

Em relação aos domínios analisados pelo CASI-S, a deficiência de zinco foi significativamente associada com o domínio da memória. Embora poucos estudos avaliaram essa associação, estudo realizado em ILPI na Polônia também reporta correlação entre deficiência de zinco com comprometimento de memória<sup>18</sup>. Resultados semelhantes também foram reportados no estudo de Alghadir *et al.*<sup>19</sup>, em que menores concentrações de zinco sérico foram fortemente associadas com pior desempenho cognitivo em testes de memória de longo prazo, praxias motoras, pensamento, atenção e concentração.

Hipóteses vêm sendo descritas na literatura para explicar esses achados. Entre elas, pode-se destacar a maior concentração de zinco encontrada na região do hipocampo no cérebro, região esta que parece ser mais vulnerável à deficiência desse micronutriente. É essa região do cérebro que desempenha um papel crítico na memória, aprendizagem e neurogênese<sup>18,20</sup>. Outra hipótese que pode explicar essa alteração é a que o zinco

**Tabela 2.** Prevalência de declínio cognitivo em relação a variáveis de saúde, estilo de vida e estado nutricional de idosos da comunidade da região de Campinas-SP, 2019 (n=591).

| Variáveis                            | N (%)      | Prevalência de declínio cognitivo |                       |       | Valor p** |
|--------------------------------------|------------|-----------------------------------|-----------------------|-------|-----------|
|                                      |            | N (%)<br>Sem declínio             | N (%)<br>Com declínio |       |           |
| Zinco Sérico                         |            |                                   |                       |       |           |
| Média (Erro Padrão), µg/dL           | 93,4 (0,6) | 93,4 (0,6)                        | 93,2 (2,7)            | 0,765 |           |
| Adequado*                            | 568 (96,1) | 518 (91,2)                        | 50 (8,8)              |       |           |
| Inadequado                           | 23 (3,9)   | 17 (73,9)                         | 6 (26,1)              | 0,006 |           |
| Sexo                                 |            |                                   |                       |       | 0,297     |
| Masculino                            | 184 (31,1) | 170 (92,4)                        | 14 (7,6)              |       |           |
| Feminino                             | 407 (68,9) | 365 (89,7)                        | 42 (10,3)             |       |           |
| Faixa Etária                         |            |                                   |                       |       | 0,050     |
| 60-69                                | 305 (51,6) | 279 (91,5)                        | 26 (8,5)              |       |           |
| 70-79                                | 233 (39,4) | 213 (91,4)                        | 20 (8,6)              |       |           |
| ≥80                                  | 53 (9,0)   | 43 (81,1)                         | 10 (18,9)             |       |           |
| Escolaridade (em anos de estudo)     |            |                                   |                       |       | 0,002     |
| ≥5                                   | 235 (39,8) | 225 (95,7)                        | 10 (4,3)              |       |           |
| 0-4                                  | 340 (57,5) | 296 (87,1)                        | 44 (12,9)             |       |           |
| Não informado                        | 16 (2,7)   | 14 (87,5)                         | 2 (12,5)              |       |           |
| Estado civil                         |            |                                   |                       |       | 0,043     |
| Com companheiro                      | 351 (60,0) | 325 (92,6)                        | 26 (7,4)              |       |           |
| Sem companheiro                      | 234 (40,0) | 205 (87,6)                        | 29 (12,4)             |       |           |
| Acidente vascular encefálico (AVE)   |            |                                   |                       |       | 0,045     |
| Não                                  | 549 (93,7) | 500 (91,1)                        | 49 (8,9)              |       |           |
| Sim                                  | 37 (6,3)   | 30 (81,1)                         | 7 (18,9)              |       |           |
| Tabagismo                            |            |                                   |                       |       | 0,337     |
| Não fumante                          | 352 (59,6) | 322 (91,5)                        | 30 (8,5)              |       |           |
| Ex-fumante ou Fumante                | 239 (40,4) | 213 (89,1)                        | 26 (10,9)             |       |           |
| Etilismo                             |            |                                   |                       |       | 0,683     |
| Não etilista                         | 365 (61,8) | 329 (90,1)                        | 36 (9,9)              |       |           |
| Ex-eticista ou Etilista              | 226 (38,2) | 206 (91,2)                        | 20 (8,8)              |       |           |
| Prática de atividade física          |            |                                   |                       |       | 0,039     |
| Ativo                                | 267 (45,2) | 249 (93,3)                        | 18 (6,7)              |       |           |
| Insuficientemente ativo ou não ativo | 324 (54,8) | 286 (88,3)                        | 38 (11,7)             |       |           |
| Índice de Massa Corporal (IMC)       |            |                                   |                       |       | 0,135     |
| Desnutrição                          | 49 (8,3)   | 42 (85,7)                         | 7 (14,3)              |       |           |
| Eutrofia                             | 186 (31,5) | 164 (88,2)                        | 22 (11,8)             |       |           |
| Excesso de peso                      | 356 (60,2) | 329 (92,4)                        | 27 (7,6)              |       |           |
| Risco nutricional                    |            |                                   |                       |       | <0,001    |
| Sem risco                            | 474 (80,2) | 447 (94,3)                        | 27 (5,7)              | -     |           |
| Em risco de desnutrição              | 106 (17,9) | 78 (73,6)                         | 28 (26,4)             | -     |           |
| Não informado                        | 11 (1,9)   | 10 (90,9)                         | 1 (9,1)               |       |           |

Nota: \*Zinco sérico adequado ≥70µg/dL para mulheres e ≥74µg/dL para homens. \*\*Teste t-student para diferença da média do zinco sérico; demais variáveis teste qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Autoras.

pode diminuir a absorção de transportadores de glutamato e dopamina e exibir vários efeitos sobre o cálcio, potássio, sódio e canais de cloreto, enquanto evidências recentes demonstram que o zinco também pode ser liberado nas sinapses

glicinérgicas<sup>20,21</sup>. Esse processo também é considerado importante para a memória, sugerindo um papel do zinco na sua formação.

A prevalência de deficiência de zinco observada no presente estudo foi inferior a valores

**Tabela 3.** Resultados do modelo regressão logística da associação entre declínio cognitivo, deficiência de zinco sérico e demais variáveis independentes em idosos da comunidade da região de Campinas-SP, 2019 (n=591).

| Variáveis                          | OR* Bruta<br>(IC95%) | Valor p | OR Ajustada<br>(IC95%) | Valor p |
|------------------------------------|----------------------|---------|------------------------|---------|
| Zinco Sérico                       |                      |         |                        |         |
| Adequado                           | 1,0                  | -       |                        |         |
| Inadequado                         | 3,66 (1,38-9,69)     | 0,009   | 3,80 (1,30-11,12)      | 0,015   |
| Escolaridade (em anos de estudo)   |                      |         |                        |         |
| ≥5                                 | 1,0                  | -       | 1,0                    |         |
| 0-4                                | 3,34 (1,65-6,79)     | 0,001   | 3,12 (1,49-6,50)       | 0,002   |
| Estado Civil                       |                      |         |                        |         |
| Com companheiro                    | 1,0                  |         | 1,0                    |         |
| Sem companheiro                    | 1,77 (1,01-3,09)     | 0,045   | 1,88 (1,04-3,42)       | 0,038   |
| Risco nutricional                  |                      |         |                        |         |
| Sem risco                          | 1,0                  |         | 1,0                    |         |
| Em risco de desnutrição            | 3,38 (2,11-5,42)     | <0,001  | 3,98 (2,36-6,71)       | <0,001  |
| Acidente vascular encefálico (AVE) |                      |         |                        |         |
| Não                                | 1,0                  |         | 1,0                    |         |
| Sim                                | 2,38 (0,99-5,70)     | 0,052   | 2,70 (1,04-6,98)       | 0,040   |

Nota: \*OR: Odds Ratio. Análise de regressão logística. Categoria “não informado” suprimida da análise de escolaridade e de risco nutricional.

Fonte: Autoras.

descritos em outros estudos com idosos. Dois estudos internacionais reportaram prevalências entre 10% e 36%<sup>22-24</sup>, enquanto um estudo brasileiro realizado com 70 participantes com idade >50 anos em duas cidades do Rio Grande do Sul mostrou prevalência consideravelmente maior, de 26,4%<sup>25</sup>. É importante mencionar estes estudos adotaram diferentes valores de referência para definição da deficiência, o que pode justificar em parte esta diferença.

A falta de valores de referência específicos para idosos pode comprometer a análise da presença de deficiência de zinco nessa população, tornando-se importante uma reavaliação e padronização desses parâmetros, visto que a análise de prevalência é importante para nortear políticas públicas para os grupos de risco. No presente estudo, foram utilizados como o padrão de referência (70 µg/dL para mulheres e 74 µg/dL para homens) os valores indicados pelo IZiNCG, em sua reanálise do estudo *National Health and Nutrition Examination Survey II* dos Estados Unidos (NHANES II: 1976-1980)<sup>14</sup>, uma pesquisa de base populacional que fornece dados para as concentrações séricas de zinco em uma amostra representativa de pessoas saudáveis. São descritos valores específicos para crianças e gestantes, homens e mulheres com idade acima de 10 anos, mas sem uma faixa específica para idosos<sup>14</sup>.

A prevalência de declínio cognitivo no presente estudo foi de 9,4%. As prevalências de declínio cognitivo encontradas na literatura apresentam uma grande variação<sup>26-28</sup>, também em parte por causa dos diferentes instrumentos de medida disponíveis na literatura e pontos de corte utilizados.

Um estudo realizado com idosos residentes no município de Ibicuí-BA mostrou prevalência de déficit cognitivo de 18,7%, bastante superior à reportada no presente estudo<sup>26</sup>. Uma revisão sistemática avaliou 48 estudos na China e descreveu 14,7% de prevalência de comprometimento cognitivo leve (condição em que o idoso apresenta declínio cognitivo, mas sem impacto negativo nas atividades de vida diária)<sup>27</sup>. Outro estudo de revisão encontrou prevalência geral de 17,3% nos estudos selecionados, variando de 0,5% a 41,8%, e os autores discutem que as diferenças nas características dos estudos, como média de idade e escolaridade da amostra, critérios diagnósticos, testes cognitivos utilizados e operacionalização desses critérios, podem ser responsáveis por esta variabilidade<sup>28</sup>.

Este é o primeiro estudo nacional que analisa a associação entre deficiência de zinco e o declínio cognitivo, e mesmo na literatura internacional, há poucos estudos sobre o tema. Alqabbani e AlBadr<sup>24</sup> em estudo realizado na Arábia Saudita com 400 participantes com idade igual ou supe-

rior a 65 anos, de centros de atenção primária, evidenciou que 36% dos participantes apresentaram deficiência de zinco e 35% dos participantes apresentaram funções cognitivas prejudicadas, com uma correlação positiva significativa entre o status de zinco sérico e funções cognitivas<sup>24</sup>. Estas prevalências foram superiores às descritas em nosso estudo, porém ressalta-se que o uso de instrumentos diferentes para avaliação cognitiva e diferenças entre os pontos de corte para deficiência de zinco podem justificar parcialmente estas diferenças encontradas.

Outro estudo realizado na Polônia<sup>18</sup> analisou a relação do zinco sérico e estado mental e físico de 100 idosos que residiam em instituição de longa permanência para idosos (ILPI). Os achados evidenciaram que as concentrações de zinco sérico foram menores em indivíduos com alterações na função cognitiva, assim como os participantes com sinais de depressão apresentaram concentração sérica de zinco menor do que aqueles sem depressão<sup>18</sup>.

Embora a maior parte do zinco seja ligada a proteínas, algumas subpopulações específicas de neurônios contêm vesículas cheias de íons de zinco fracamente ligados ou livres ( $Zn^{2+}$ ). A primeira população relatada e mais abundante de neurônios contendo zinco é glutamatérgica<sup>29</sup>, e o zinco liberado das vesículas desses neurônios na fenda sináptica pode modular a atividade do receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) de uma maneira dependente da dose e reversível<sup>20</sup>. No entanto, o zinco também pode modular a atividade de outros receptores de glutamato, como o ácido -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionílico (AMPA), receptores metabotrópicos, bem como os receptores para outros neurotransmissores, como adenosina, dopamina e serotonina<sup>29</sup>.

No presente estudo, o declínio cognitivo foi também associado a escolaridade, uma variável sociodemográfica que auxilia no entendimento do declínio cognitivo como uma condição multifatorial<sup>11</sup>.

De acordo com a literatura, a escolaridade é o principal fator de proteção para o declínio cognitivo na idade avançada<sup>30,31</sup>. Gomes *et al.*<sup>32</sup>, em sua revisão integrativa ressaltam que fatores do ambiente, como a escolaridade, poderiam favorecer o crescimento neuronal e neuroplasticidade e assim, retardar o surgimento de declínio cognitivo. Outros estudos também têm apontado a relação entre a baixa escolaridade e declínio cognitivo, inclusive com idosos brasileiros<sup>11,32,33</sup>.

No presente estudo, houve uma associação entre declínio cognitivo e não possuir compa-

nheiro. Estudos recentes têm mostrado que ser casado ou ter um companheiro está associado a melhor saúde mental e física e maior expectativa de vida, enquanto o divórcio e a viuvez têm efeitos prejudiciais em uma série de resultados de saúde, incluindo saúde autoavaliada, saúde cardiovascular e risco de inflamação<sup>34,35</sup>. Isso pode ser explicado pelos recursos sociopsicológicos, onde ser casado está relacionado a maior acesso ao envolvimento, suporte e integração social, que são fatores relacionados para uma melhor saúde e bem-estar, o que pode incluir uma melhor saúde cognitiva<sup>34</sup>. Além disso, níveis mais elevados de envolvimento social (ou seja, grau de participação em comunidade ou sociedade) podem reduzir o risco de demência, melhorando as reservas cognitivas, favorecendo a capacidade de lidar com danos neuropsicológicos por meio do uso de abordagens cognitivas compensatórias<sup>34,36</sup>. Os cônjuges ampliam suas redes de apoio social, conectando-as, por exemplo, aos seus amigos e familiares. A comunicação diária com o cônjuge também fornece estimulação cognitiva e pode aumentar a plasticidade neural, mantendo e melhorando as reservas cognitivas<sup>34,35</sup>. Por outro lado, o divórcio e a viuvez podem prejudicar a saúde e aumentar o estresse<sup>35,37,38</sup>, além de normalmente acarretar a perda de recursos econômicos, sociais e psicológicos, podendo estar associados a um maior risco de declínio cognitivo e demência<sup>35,38</sup>.

Também foi evidenciado aqui que o risco de desnutrição foi associado às maiores chances de declínio cognitivo. No envelhecimento, mudanças na composição corporal e fragilidade cognitiva estão claramente implicadas nas síndromes de fragilidade e sarcopenia<sup>39,40</sup>. Os resultados aqui apresentados corroboram os de Mantzorou *et al.*<sup>41</sup>, que em estudo realizado em sete cidades da Grécia com uma amostra de 2.092 idosos, descobriram que 35,0% dos idosos apresentavam risco de desnutrição e 11,3% desnutrição, enquanto 34,4% dos participantes apresentavam função cognitiva prejudicada e 32,3% apresentavam sintomas depressivos, observando que a desnutrição possuía maior frequência em participantes com declínio cognitivo e sintomas depressivos.

Em relação ao histórico clínico do idoso, no presente estudo somente o autorrelato de acidente vascular encefálico (AVE) foi associado à presença de declínio cognitivo, sendo consistente com os resultados da literatura<sup>42,43</sup>. O AVE é uma das principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo, com uma proporção considerável daqueles que sofreram AVE desenvolvendo dé-

ficits cognitivos persistentes e significativos que afetam a capacidade funcional<sup>42,43</sup>. O AVE pode aumentar em pelo menos 5 a 8 vezes o risco de declínio cognitivo, sendo considerado um fator de risco para esse comprometimento<sup>43,44</sup>. Merriam *et al.*<sup>42</sup> em seu estudo de revisão apontam que 50% dos sobreviventes de AVE relataram declínio cognitivo após 6 meses do episódio clínico, associando-o também a pior qualidade de vida e aumento de incapacidade<sup>42,45</sup>. Segundo o estudo de Drozdowska *et al.*<sup>46</sup>, os fatores de risco cardiovascular podem ser preditores do declínio cognitivo relacionado à idade e demência, uma vez que esses fatores são antecessores ao AVE e, portanto, parece plausível que o declínio cognitivo pós-AVE pode ser uma manifestação de processos neurodegenerativos vasculares<sup>46</sup>. No entanto, vale a pena ressaltar que o padrão de declínio cognitivo pós-AVE é tipicamente de natureza difusa e pode afetar vários domínios cognitivos<sup>42,45</sup>.

Nosso estudo tem algumas limitações. Por tratar-se de um estudo com delineamento transversal, não é possível estabelecer relações causais. Também não foi realizada calibração dos entrevistadores para a coleta de alíquota de sangue, o que pode levar à vieses de informação. Esse procedimento não foi possível já que em alguns locais o procedimento era realizado por equipe de enfermagem da própria unidade. No entanto, todos os profissionais seguiram o protocolo comum a qualquer coleta venosa, e para garantir a padronização, a coordenadora do estudo supervisionou todas as coletas biológicas, e foi responsável pela identificação dos tubos, armazenamento nas caixas térmicas e transporte das amostras com gelo para o laboratório contratado.

A ausência de pontos de corte para deficiência de zinco específicos para a população idosa pode também ter impactado nos resultados obtidos, já que condições metabólicas se modificam com o avançar dos anos e parâmetros utilizados para adultos jovens podem não ser apropriados ao público idoso.

Contudo, salienta-se que o estudo foi realizado com uma grande amostra de idosos de comunidade, grupo este que se caracteriza como um público ideal para rastreio de declínio cognitivo inicial, permitindo posterior implementação de medidas preventivas em nível de atenção básica. Além disso, até o momento não foram encontradas publicações nacionais que avaliem a prevalência da deficiência de zinco e sua relação com o declínio cognitivo em idosos. Mesmo em estudos internacionais, esta relação ainda é pouco discutida, principalmente em relação à memória. Desse modo, o presente estudo pode ser de grande relevância para orientar políticas públicas nacionais para incentivar o consumo desse nutriente para esta população.

## Conclusão

Os resultados do presente estudo mostraram que o declínio cognitivo teve uma forte associação à deficiência de zinco. Sendo assim, são recomendadas reflexões acerca da implementação de políticas públicas, programas e ações educacionais voltadas para a população idosa, especialmente sobre promoção à alimentação saudável nas redes de atenção básica de saúde, a fim de evitar futuras alterações que podem comprometer a capacidade cognitiva do indivíduo idoso.

## Colaboradores

MF Marchetti trabalhou na coleta e análise de dados e na redação do manuscrito. LP Corona trabalhou na coordenação da pesquisa, concepção do estudo, plano de análises e revisão da redação do manuscrito. CN Freiria e GM Silva trabalharam na coleta de dados, preparação do banco de dados e revisão do manuscrito. M Milianski, FSA Borim e TRP Brito trabalharam na revisão da análise e do manuscrito. Todos os autores listados leram e aprovaram o manuscrito final. Afirmo que todos os autores contribuíram significativamente para o manuscrito e estão de acordo com seu conteúdo.

## Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq), à Pró-Reitoria de Pesquisa da UNICAMP e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

## Financiamento

Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) (Processo 408262/2007-6); Pró-Reitoria de Pesquisa da UNICAMP (Processos FAEPEX números 2854/18 e 3150/19); e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## Referências

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Mudança Demográfica no Brasil no Início do Século XXI – Subsídios para as Projeções da População - 2015*. Rio de Janeiro: MS/IBGE; 2015.
2. Clegg ME, Williams EA. Optimizing nutrition in older people. *Maturitas* 2018; 112:34-38.
3. Sales MC, Oliveira LP, Cabral NLA, Sousa SES, Almeida MG, Lemos TMAM, Lyra CO, Lima KO, Sena-Evangelista KCM, Pedrosa LFC. Plasma Zinc in institutionalized elderly individuals: Relation with immune and cardiometabolic biomarkers. *J Trace Elem Med Biol* 2018; 50:615-621.
4. Saueressig C, Silva VLD, Antunes LDC, Dall'Alba V. Níveis de zinco sérico em pacientes internados com depressão. *J Bras Psiquiatr* 2016; 65(3):239-244.
5. Chasapis CT, Ntoupa AP, Spiliopoulou C, Stefanidou M. Recent aspects of the effects of zinc in human health. *Arch Toxicol* 2020; 94(5):1443-1460.
6. Choi S, Hong DK, Choi BY, Suh SW. Zinc in the Brain: Friend or Foe? *Int J Mol Sci* 2020; 21(23):8941.
7. Gower-Winter SD, Levenson CW. Zinc in the central nervous system: From molecules to behavior. *Biofactors* 2012; 38(3):186-193.
8. Warthon-Medina M, Moran VH, Stammers AL, Dillon S, Qualter P, Nissensohn N, Serra-Majem L, Lowe NM. Zinc intake, status and indices of cognitive function in adults and children: a systematic review and meta analysis. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69:649-661.
9. Garcia TER, Marcelo-Pons M, Martínez-Arnau F, Serra-Catalá N, Santamaría-Carrillo Y, Cauli O. Blood zinc levels and cognitive and functional evaluation in non-demented older patients. *Exp Gerontol* 2018; 108:28-34.
10. Portbury SD, Adlard PA. Zinc Signal in Brain Diseases. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12):2506.
11. Pereira XBR, Araújo FLC, Leite TIA, Araújo FAC, Bonfada D, Lucena EES. Prevalência e fatores associados ao deficit cognitivo em idosos na comunidade. *Rev Bras Geriatr Gerontol* 2020; 23(2):e200012.
12. Rolizola PMD, Freiria CN, Silva GM, Brito TRP, Borim FSA, Corona LP. Insuficiência de vitamina D e fatores associados: um estudo com idosos assistidos por serviços de atenção básica à saúde. *Cien Saude Colet* 2022; 27(2):653-663.
13. Damasceno A, Delicio AM, Mazo DFC, Zullo JFD, Scherer P, Ng RTY, Damasceno BP. Validation of the Brazilian version of mini-test CASI-S. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63(2-B):416-421.
14. Hotz C, Peerson JM, Brown KH. Assessment of the Risk of Zinc Deficiency in Populations and Options for Its Control. *Food Nutr Bull* 2004; 25(1):137-151.
15. Hennigar SRH, Lieberman HR, Fulgoni VL, McClung JP. Serum Zinc Concentrations in the US Population Are Related to Sex, Age, and Time of Blood Draw but Not Dietary or Supplemental Zinc. *J Nutr* 2018; 148(8):1341-1351.
16. World Health Organization (WHO). *Global recommendations on physical activity for health*. Geneva: WHO; 2010.

17. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Open J Nurs* 1994; 4(5):15-59.
18. Markiewicz-Żukowska R, Gutowska A, Borawska MH. Serum zinc concentrations correlate with mental and physical status of nursing home residents. *PloS One* 2015; 10(1):e0117257.
19. Alghadir A, Gabr SS, Al-Eisa E. Assessment of the effects of glutamic acid decarboxylase antibodies and trace elements on cognitive performance in older adults. *Clin Interv Aging* 2015; 10:1901-1907.
20. Cherasse Y, Urade Y. Dietary Zinc Acts as a Sleep Modulator. *Int J Cell Sci Mol Biol* 2017; 18(11):2334.
21. Zhang Y, Keramidas A, Lynch JW. The free zinc concentration in the synaptic cleft of artificial glycinergic synapses rises to at least 1 μM. *Front Mol Neurosci* 2016; 9:88.
22. Cheong M, Chew STH, Oliver J, Baggs G, Low YL, How CH, Tan NC, Huynh DTT, Tey SL. Nutritional Biomarkers and associated factors in community-dwelling older adults: Findings from the SHIELD study. *Nutrients* 2020; 12(11):3329.
23. Kvamme JM, Grønli O, Jacobsen BK, Florholmen J. Risk of malnutrition and zinc deficiency in community-living elderly men and women: the Tromsø Study. *Public Health Nutr* 2014; 18(11):1907-1913.
24. Alqabbani HM, Albadri NA. Zinc status (intake and level) of healthy elderly individuals in Riyadh and its relationship to physical health and cognitive impairment. *Clin Nutr Exp* 2020; 29:10-17.
25. Rocha TJ, Korb C, Schuch JB, Bamberg DP, Andrade FM, Fiegenbaum M. SLC30A3 and SEP15 gene polymorphisms influence the serum concentrations of zinc and selenium in mature adults. *Nutr Res* 2014; 34(9):742-748.
26. Nascimento RASA, Batista RTS, Rocha SV, Vasconcelos LRC. Prevaléncia e fatores associados ao declínio cognitivo em idosos com baixa condição econômica: estudo MONIDI. *J Bras Psiquiatr* 2015; 64(3):187-192.
27. Xue J, Li J, Liang J, Chen S. The prevalence of mild cognitive impairment in China: A systematic review. *Aging Dis* 2018; 9(4):706-715.
28. Pessoa RMP, Bomfim AJL, Ferreira BLC, Chagas MHN. Diagnostic criteria and prevalence of mild cognitive impairment in older adults living in the community: a systematic review and meta-analysis. *Rev Psiquiatr Clin* 2019; 46(3):72-79.
29. Frederickson CJ, Koh JY, Busch AI. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:449-462.
30. Chapko D, McCormack R, Black C, Staff R, Murray A. Life-course determinants of cognitive reserve (CR) in cognitive aging and dementia - a systematic literature review. *Aging Ment Health* 2018; 22(8):915-926.
31. Kim H, Lee S, Ku BD, Ham SG, Park WS. Associated factors for cognitive impairment in the rural highly elderly. *Brain Behav* 2019; 9(5):e01203.
32. Gomes ECC, Souza SL, Oliveira AN, Leal MCC. Treino de estimulação de memória e a funcionalidade do idoso sem comprometimento cognitivo: uma revisão integrativa. *Cien Saude Colet* 2020; 25(6):2193-2202.
33. Silva JG, Caldeira CG, Cruz GECP, Carvalho LED. Envelhecimento ativo, qualidade de vida e cognição de idosos: um estudo transversal em uma cidade de Minas Gerais. *REAS/EJCH* 2020; 12(1):1-10.
34. Liu H, Zhang Z, Choi SW, Langa KM. Marital Status and Dementia: Evidence from the Health and Retirement Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2020; 75(8):1783-1795.
35. Liu H, Zhang Y, Burgard SA, Needham BL. Marital Status and cognitive impairment in the United States: evidence from the National Health and Aging Trends Study. *Ann Epidemiol* 2019; 38:28-34.
36. Sommerland A, Ruegger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2018; 89(3):231-238.
37. Liu H, Waite L. Bad marriage, broken heart? Age and gender differences in the link between marital quality and cardiovascular risks among older adults. *J Health Soc Behav* 2014; 55(4):403-423.
38. Brown SL, Lin IF, Vielee A, Mellencamp KA. Midlife marital dissolution and the onset of cognitive impairment. *Gerontologist* 2021; 61(7):1085-1094.
39. Gómez-Gómez ME, Zapico SC. Frailty, Cognitive decline, Neurodegenerative diseases and nutrition interventions. *Int J Mol Sci* 2019; 20(11):2842.
40. Dye L, Boyle NB, Champ C, Lawton C. The relationship between obesity and cognitive health and decline. *Proc Nutr Soc* 2017; 76(4):443-454.
41. Mantzorou M, Vadikolias K, Pavlidou E, Serdari A, Vasios G, Tryfonos C, Giaginis C. Nutritional status is associated with the degree of cognitive impairment and depressive symptoms in a Greek elderly population. *Nutr Neurosci* 2018; 23(3): 201-209.
42. Merriman NA, Sexton E, Donnelly NA, McCabe G, Walsh ME, Rohde D, Gorman A, Jeffares I, Pender N, Williams D, Horgan F, Doyle F, Wren MA, Bennett KE, Hickey A. Managing cognitive impairment following stroke: protocol for a systematic review of non-randomised controlled studies of psychological interventions. *BMJ Open* 2018; 8(1):e019001.
43. Qu Y, Zhuo L, Hu Y, Chen W, Zhou Y, Wang J, Tao Q, Hu J, Nie X, Zhan S. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in China: A community-Based, Cross-sectional study. *PLoS One* 2015; 10(4):e0122864.
44. Wu JX, Xue J, Zhuang L, Liu CF. Plasma parameters and risk factors of patients with post-stroke cognitive impairment. *Ann Palliat Med* 2020; 9(1):45-52.
45. Mijajovic MD, Pavlovic A, Brainin M, Heiss WD, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, Hermann DM, Assayag EB, Richard E, Thiel A, Kliper E, Shin YI, Kim YH, Choi SH, Jung S, Lee YB, Sinanovic O, Levine DA, Schlesinger I, Mead G, Milosevic V, Leys D, Hagberg G, Ursin ML, Teuschl Y, Prokopenko S, Mozheyko E, Bezdenezhnykh A, Matz K, Aleksic V, Muresanu DF, Korczyn AD, Bornstein NM. Post-stroke dementia – a comprehensive review. *BMC Med* 2017; 15(1):11.

46. Drozdowska BA, Elliott E, Taylor-Rowan M, Shaw RC, Cuthbertson G, Langhorne P, Quinn TJ. Cardiovascular risk factors indirectly affect acute post-stroke cognition through stroke severity and prior cognitive impairment: a moderated mediation analysis. *Alzheimers Res Ther* 2020; 12(1):85.

---

Artigo apresentado em 08/07/2021

Aprovado em 16/02/2022

Versão final apresentada em 18/02/2022

---

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva