

AVALIAÇÃO DO COMPROMETIMENTO COGNITIVO EM IDOSOS COM DEMÊNCIA

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.0461124260910>

Data de aceite: 11/10/2024

Julia Ladeira de Moraes

Leonardo Ferraz Filho

Iuri David do Nascimento

João Henrique Kullak

Samuel Rodrigues de Jesus

Yuri Curcio Chaves

Helcio Serpa de Figueiredo Júnior

nessa revisão. Destaca-se a discussão de terapias não farmacológicas como mais promissoras estudadas no último ano, seja comportamental, minimamente invasivas ou de medicina alternativa. **Considerações Finais:** A demência é uma preocupação de saúde pública devido à sua prevalência e ao impacto negativo na qualidade de vida e no ciclo social dos pacientes, assim como os desafios complexos de diagnóstico e tratamento. Embora as abordagens farmacológicas tradicionais se concentrem principalmente na retardação dos sintomas, as abordagens não farmacológicas emergentes mostram promessa na preservação da função cognitiva e melhoria da qualidade de vida. Apesar disso, avanços significativos estão sendo feitos no entendimento e no tratamento dessas condições, com o desenvolvimento de intervenções inovadoras.

PALAVRAS-CHAVE: Comprometimento Cognitivo, Idosos, Demência.

RESUMO: Objetivo: Analisar e discutir a prevalência da disfunção cognitiva em idosos com demência, suas peculiaridades, assim como novas terapias em uso no último ano. **Revisão Bibliográfica:** Essa revisão bibliográfica aborda diversas abordagens no tratamento e diagnóstico do comprometimento cognitivo leve e demência, destacando tanto terapias não farmacológicas quanto farmacológicas no último ano. A fisiopatologia dessas condições é discutida, destacando o envolvimento de diferentes áreas cerebrais e estruturas subcorticais. As dificuldades de diagnóstico e algumas peculiaridades de tal condição também são discutidas

ASSESSMENT OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN ELDERLY PEOPLE WITH DEMENTIA

ABSTRACT: Objective: To analyze and discuss the prevalence of cognitive dysfunction in elderly people with dementia, its specific features, as well as new therapies in use in the last year. **Bibliographic review:** This literature review addresses various approaches to the treatment and diagnosis of cognitive impairment and dementia, highlighting both non-pharmacological and pharmacological therapies in the last year. The pathophysiology of these conditions is discussed, highlighting the involvement of different specific areas and subcortical structures. The diagnostic difficulties and some specifications of such a condition are also discussed in this review. The discussion of non-pharmacological therapies stands out as the most promising ones studied in the last year, whether behavioral, minimally invasive or alternative medicine. **Final Considerations:** Dementia is a public health concern due to its prevalence and negative impact on patients' quality of life and social cycle, as well as the complex challenges of diagnosis and treatment. Although traditional pharmacological approaches focus primarily on delaying symptoms, emerging non-pharmacological approaches show promise in preserving cognitive function and improving quality of life. Despite this, advanced advances are being made in understanding and treating these conditions, with the development of innovative interventions.

KEYWORDS: Cognitive Dysfunction, Aged, Dementia.

EVALUACIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO EM PERSONAS MAYORES CON DEMÊNCIA

RESUMEN: OBJETIVO: Analizar y discutir la prevalencia de disfunción cognitiva en personas mayores con demencia, sus características específicas, así como las nuevas terapias utilizadas en el último año. **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:** Esta revisión de la literatura aborda diversos enfoques para el tratamiento y diagnóstico del deterioro cognitivo y la demencia, destacando terapias tanto no farmacológicas como farmacológicas en el último año. Se discute la fisiopatología de estas afecciones, destacando la afectación de diferentes áreas específicas y estructuras subcorticales. En esta revisión también se analizan las dificultades diagnósticas y algunas especificaciones de dicha afección. Destaca la discusión sobre terapias no farmacológicas como las más prometedoras estudiadas en el último año, ya sean medicina conductual, mínimamente invasiva o alternativa. **Consideraciones finales:** La demencia es un problema de salud pública debido a su prevalencia e impacto negativo en la calidad de vida y el ciclo social de los pacientes, así como por los complejos desafíos del diagnóstico y el tratamiento. Aunque los enfoques farmacológicos tradicionales se centran principalmente en retrasar los síntomas, los enfoques no farmacológicos emergentes son prometedores para preservar la función cognitiva y mejorar la calidad de vida. A pesar de esto, se están logrando avances en la comprensión y el tratamiento de estas afecciones, con el desarrollo de intervenciones innovadoras.

PALABRAS-CLAVE: Disfunción Cognitiva, Envejecidos, Demencia.

INTRODUÇÃO

A demência consiste em um conceito bastante amplo na medicina, mas que se define como um transtorno cognitivo que causa mudanças funcionais no dia a dia do paciente, resultando em perda de independência. Pode ser classificada em leve a grave, de acordo com o grau de comprometimento das atividades e independência no dia a dia. Assemelha-se com o termo déficit cognitivo, onde se diferenciam justamente no grau de perda ou preservação da independência diária (GOLDMAN L. et al., 2021)

A maioria das doenças e condições que causam comprometimento cognitivo, tem início gradual, progressivo e com história pregressa de cognição normal, exceto doenças que podem causar comprometimento cognitivo secundário agudo, como acidente vascular encefálico (AVE), traumatismo cranioencefálico (TCE), encefalite, entre outras. Tirando os comprometimentos secundários, a demência é uma situação em que comumente leva à piora da cognição e da função. (GOLDMAN L. et al., 2021)

A doença de Alzheimer consiste em uma neuro degeneração que provoca no paciente um comprometimento cognitivo, podendo progredir para demência grave. 60 a 80% de todas as demências são causadas pela doença de Alzheimer, principalmente em indivíduos idosos, onde cerca de 5% da população acima de 65 anos é afetada por tal. A predominância da doença em homens e mulheres é a mesma, embora possa parecer maior em mulheres, devido a sua maior taxa de sobrevivência. (FONTE, C. et al., 2019; GOLDMAN L. et al., 2021)

A doença de Alzheimer se apresenta como tão desafiadora devido seu prognóstico reservado, onde consiste em uma doença inevitavelmente progressiva, associada a outras doenças que tendem a reduzir a sobrevivência do paciente com alto grau de dependência, como pneumonia, febre e problemas de alimentação. Portanto, deve-se alertar à falta de terapias preventivas que caracterizam o seu prognóstico. (FONTE, C. et al., 2019)

Além da falta de terapias preventivas, há poucas evidências estabelecidas em tratamentos para tal doença. Apenas duas classes de fármacos apresentam tal conceito, os inibidores de colinesterase e o antagonista receptor de glutamato. Consistem em atuar basicamente na desaceleração da progressão da doença, logo, na diminuição também da progressão dos sintomas. Porém, novas terapias e tratamentos, até como dietas, estão sendo estudados e minuciosamente analisados para combater tal doença.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatologia

O comprometimento cognitivo sintomático é o ápice da disfunção nos hemisférios cerebrais, entre eles estão os córtices de associação, as formações hipocâmpais e suas estruturas nucleares subcorticais de suporte (o tálamo, os núcleos caudados) e suas interconexões com a substância branca. Nas doenças que causam comprometimento cognitivo leve e demência, partes do córtex cerebral são afetados, assim como os núcleos subcorticais ou as vias subjacentes de substância branca que ligam regiões corticais diferentes. (GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. A.; SCHAFER, A. I., 2021). Dessa forma, entendendo a fisiopatologia dessa condição, conseguimos analisar e criar formas de inovar no diagnóstico e seu tratamento, como é o caso de pesquisas recentes mostradas a seguir.

Terapias dietéticas

Um estudo clínico randomizado avaliou a implementação da dieta Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND), que consiste numa combinação da dieta Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) com a dieta Mediterrânea com o intuito de intervir na desaceleração da degeneração neurológica. Nesse estudo, foi analisado uma amostra de adultos mais velhos sem comprometimento cognitivo significativo, por um longo período, e foi observado que os pacientes do grupo que adotaram a dieta MIND tiveram um menor declínio cognitivo em comparação com aqueles que seguiram a dieta padrão. Observou-se benefícios significativos na preservação da função cognitiva, especialmente em áreas relacionadas à memória e à função executiva, evidenciando que tal estratégia dietética pode ser uma opção eficaz no combate ao comprometimento cognitivo em idosos. (BARNES, L. L. et al, 2023)

Terapias comportamentais e minimamente invasivas

Em outro ensaio clínico randomizado, foi analisado os efeitos de uma intervenção para promover atividade, independência e estabilidade em pessoas com demência leve e comprometimento cognitivo leve. A intervenção visava melhorar a função física e reduzir a taxa de quedas em indivíduos com essas condições. A intervenção consistiu em um programa abrangendo exercícios físicos, treinamento de equilíbrio e estratégias para promover a segurança em casa. O estudo concluiu que os participantes que receberam a intervenção demonstraram melhorias significativas na estabilidade e independência funcional em atividades diárias. (HARWOOD, R. H. et al, 2023).

Outro estudo que avaliou melhoria da cognição em adultos com comprometimento cognitivo leve, expôs tais adultos às seguintes intervenções: exercício físico isolado, exercício combinado com treinamento cognitivo e suplementação de vitamina D e, por

fim, uma combinação das três intervenções. O grupo submetido à exercício físico isolado demonstrou benefícios modestos, enquanto a abordagem de exercício combinado com treinamento cognitivo e suplementação de vitamina D mostrou melhorias mais significativas na função cognitiva. Isso nos mostra que abordagens multidimensionais na promoção da saúde cognitiva em idosos são mais eficientes no controle de tal degeneração. (MONTERO-ODASSO, M. et al, 2023)

O estudo controlado e randomizado chamado PROMED-EX, submeteu pacientes idosos a intervenções combinadas de dieta enriquecida com proteínas e exercício físico. Os participantes foram divididos em três grupos: o grupo de intervenção recebeu uma dieta rica em proteínas, supervisionada por um nutricionista, e participou de um grupo de exercícios físicos; o grupo intervenção de controle recebeu apenas a dieta hiperproteica, enquanto o grupo controle recebeu apenas cuidados habituais. Assim como o estudo de Montero-Odasso, M et al., concluiu-se que abordagens multifatoriais resultam em melhorias significativas comparada aos grupos controle, melhorando aspectos na função cognitiva, estado nutricional e composição corporal. (WARD, N. A. et al., 2023)

O ensaio clínico SYNchronizing Exercises, Remedies in Galtand Cognition (SYNERGIC) também avaliou mudanças comportamentais no controle da disfunção cognitiva nos participantes. Assim como outros estudos citados, foi investigado efeitos de uma intervenção multifatorial em idosos com comprometimento cognitivo leve, com exercícios físicos, treinamento cognitivo e suplementação de vitamina D3. Os pesquisadores concluíram que essa abordagem multifatorial levou a melhorias significativas na função cognitiva dos pacientes. (BRAY, N. W. et al, 2023)

O artigo de GRZENDA, A. et al, 2023, investigou os efeitos do yoga em comparação com o treinamento de memória em mulheres mais velhas com risco de desenvolver doença de Alzheimer. O estudo examinou tanto os efeitos cognitivos quanto imunológicos das duas intervenções. Os resultados revelaram que o yoga proporcionou melhorias significativas tanto na função cognitiva quanto no perfil imunológico em comparação com o treinamento de memória. Essas descobertas sugerem que o yoga pode ser uma intervenção promissora para melhorar a saúde cognitiva e imunológica em mulheres mais velhas em risco de Alzheimer.

Pacientes que desenvolveram delírium, isto é, um distúrbio agudo, transitório e geralmente reversível, comprometendo a atenção, cognição e nível de consciência, geralmente durante internações hospitalares, foram observados em um estudo longitudinal durante 6 anos, onde foram submetidos a cirurgias importantes e desenvolveram tal condição no perioperatório. Concluiu-se que esses pacientes que experimentaram delírium, tenderam a apresentar uma trajetória degenerativa da cognição mais acentuada ao longo de seis anos comparado com aqueles que não experimentaram tal condição. Portanto, evidencia-se a necessidade de promover estratégias de prevenção e intervenção para reduzir o risco de delírium e reduzir seus efeitos cognitivos a longo prazo. (KUNICKI, Z. J. et al, 2023)

O estudo chinês de LI, N. et al., 2023, relatou a eficácia e segurança da acupuntura combinada com grânulos de Yishen, erva tradicional chinesa, mostrando evolução significativa na função cognitiva. Os achados nesse estudo sugerem que tal combinação de acupuntura e Yishen pode ser uma estratégia eficaz e segura para melhorar o quadro em idosos com comprometimento cognitivo leve, no entanto, mais pesquisas são necessárias para entender melhor os mecanismos e o potencial dessa intervenção.

A terapia por estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC), foi estudada como uma técnica não invasiva que consiste numa estimulação elétrica de baixa intensidade no couro cabeludo modulando a atividade cerebral do paciente. Nesse estudo, os grupos foram divididos entre participantes que receberam ETCC real, enquanto outros receberam uma forma simulada de estimulação, isto é, grupo placebo. Os resultados do estudo mostraram que a ETCC levou a melhoras no controle cognitivo comparado ao grupo placebo, observadas em testes de desempenho cognitivo e em medidas objetivas de atividade cerebral. Conclui-se que a neuromodulação não invasiva pode ser uma alternativa promissora no tratamento do comprometimento cognitivo, gerando ainda mais implicações para o desenvolvimento de intervenções não farmacológicas. (JONES, K. T. et al., 2023)

Outro estudo comportamental e minimamente invasivo, investigou os efeitos da combinação da técnica Tai Chi com estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) na função cognitiva em pacientes com comprometimento cognitivo leve em um ensaio clínico randomizado. A técnica Tai Chi consiste em uma arte marcial chinesa, que tem como objetivo uma luta “interna” e não uma luta propriamente dita ou combate, e mais comumente conhecida como uma meditação em movimento. Os participantes foram divididos em 4 grupos e avaliados no início e após 12 semanas, e no fim, concluíram que essas descobertas sugerem o potencial uso clínico do Tai Chi combinado com a ETCC como uma intervenção não invasiva para melhorar a função cognitiva em idosos com declínio cognitivo leve.

Terapias probióticas

Assim como as terapias dietéticas e comportamentais, uma outra terapia não farmacológica é a intervenção probiótica em idosos com comprometimento cognitivo leve. Nesse estudo, participantes foram divididos em grupo em tratamento e grupo placebo, e avaliados quanto a comportamentos neurológicos ao longo do tempo. Os resultados indicam que a intervenção probiótica obteve benefícios significativos na função cognitiva, humor e qualidade do sono comparado ao grupo placebo. (FEI, Y. et al, 2023)

Terapias farmacológicas

Além das terapias não farmacológicas, há novas introduções de medicações para tratamento da disfunção cognitiva. Como é o exemplo do ensaio clínico randomizado e duplo-cego em fase 2 que avalia a atuação do anticorpo monoclonal, Tilavonemab, no contexto de pacientes com Doença de Alzheimer em estágio inicial. O estudo atualmente avalia a segurança e eficácia da medicação nesse contexto, porém, comparado ao grupo placebo, os pacientes que receberam o tratamento com Tilavonemab, não demonstraram melhora significativa nos sintomas da doença de Alzheimer. (FLORIAN, H. et al, 2023)

Um outro ensaio clínico randomizado, avalia a atuação do antiagregante plaquetário Cilostazol, um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 3, assim como sua segurança e eficácia. Os resultados mostraram que o cilostazol não apresentou eficácia significativa em melhorar o comprometimento cognitivo leve em comparação com o placebo. Além disso, alguns efeitos colaterais foram observados no grupo que recebeu Cilostazol, como tontura, cefaleia, náusea, entre outros. (SAITO, S. et al, 2023)

Um ensaio clínico randomizado de fase 2-3 avaliou a atuação do NeuroEPO plus, uma eritropoietina humana recombinante com vitaminas e minerais, em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada. Os resultados do estudo mostraram que o tratamento com tal medicação foi eficiente e desempenharam melhoras significativas no desempenho cognitivo e funcional comparado com o grupo controle, sugerindo uma intervenção promissora para o tratamento no futuro. (SOSA, S. et al., 2023)

A nicotinamida ribosídeo é uma forma de vitamina B3 que tem sido estudada por seu potencial efeito neuroprotetor e na melhoria da função cognitiva. Em um estudo, participantes foram randomizados e divididos em grupos placebo e os que receberam a nicotinamida ribosídeo, onde os resultados mostraram que não houve efeitos significantes na melhora dos participantes que receberam a nicotinamida comparada ao grupo placebo. Portanto, sugere-se que mais pesquisas sejam feitas para entender melhor seus potenciais efeitos e seu papel no tratamento ou prevenção de tal condição. (ORR, M. E. et al., 2023)

Diagnóstico

No ramo de inovação diagnóstica do comprometimento cognitivo leve, um ensaio clínico investigou o uso de espectroscopia funcional por infravermelho próximo (fNIRS) estimulada pelo olfato, juntamente com técnicas de aprendizado de máquina, para identificar o comprometimento cognitivo. Os pesquisadores conduziram uma análise pós-hoc de um ensaio diagnóstico e validaram seus resultados em um ensaio adicional externo. Eles descobriram que a fNIRStestimulada pelo olfato, combinada com algoritmos de aprendizado de máquina, pode ser uma ferramenta eficaz para quantificar o comprometimento cognitivo. Esses resultados sugerem que essa abordagem pode ter aplicações promissoras no diagnóstico precoce de distúrbios cognitivos. (KIM, J. et al., 2023)

Um outro fator relacionado ao tema é sobre a consciência do diagnóstico no paciente com comprometimento cognitivo leve. Pesquisadores concluíram por meio de um estudo observacional que a consciência estava positivamente associada a mudanças na qualidade de vida ao longo do tempo, isto é, indivíduos que tem um maior conhecimento de sua condição, tendem a ser mais capazes de adaptar-se às mudanças que ocorrem durante sua vida, logo, experimentando uma melhora na qualidade de vida, mesmo recebendo um diagnóstico de comprometimento cognitivo ou demência. (STITES, S. D. et al., 2023)

Pesquisadores iniciaram discussões para melhor compreender e prever eventos cerebrovasculares por meio de análise de hiperdensidade de substância branca. A medida de volume de hiperdensidade de substância branca em modelos de risco convencionais melhorou significativamente a capacidade de prever eventos cerebrovasculares, sugerindo que pode ser uma ferramenta útil na avaliação do risco de eventos cerebrovasculares e no desenvolvimento de estratégias de prevenção mais eficazes. (DE HAVENON, A. et al., 2023)

Peculiaridades

Em um estudo observacional e de prova de conceito, foi observado a relação entre neuropatia periférica, disfunção cognitiva e diabetes. Utilizaram vídeo games, palmilhas equipadas com sensores para avaliar as habilidades motoras e cognitivas de indivíduos com diabetes. Foi descoberto que os pacientes com neuropatia periférica estavam associados a um pior desempenho em testes de habilidades motoras e cognitivas, assim como uma associação entre disfunção cognitiva e neuropatia periférica em pacientes com diabetes. Esses achados sugerem que o uso dessas tecnologias como vídeo games e sensores pode ser útil para identificar e monitorar problemas de saúde em pacientes com diabetes, neuropatia periférica e disfunção cognitiva. (MING, A. et al., 2024)

O estudo nomeado Chinese Hearing Solution for Improvement of Cognition in Elders (CHOICE), consiste em um ensaio clínico randomizado multicêntrico onde será investigado o efeito de intervenções auditivas na diminuição do risco de desenvolver demência em idosos com comprometimento cognitivo leve (CCL). O artigo descreve o protocolo, onde serão selecionados idosos com CCL e deficiência auditiva e estes serão randomizados para receber uma intervenção auditiva específica ou cuidados habituais durante um período de acompanhamento. Os resultados poderão fornecer insights sobre o papel da saúde na cognitiva e ajudar a desenvolver estratégias de intervenção para prevenir ou retardar o comprometimento cognitivo em idosos. (CHEN, Y. et al., 2023)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando as evidências acima, os desafios enfrentados no diagnóstico e tratamento do comprometimento cognitivo leve são complexos e multifacetados. A demência representa uma preocupação significativa de saúde pública, dada a sua prevalência e o impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e em seu ciclo social. Destaca-se o fato de que as abordagens farmacológicas tradicionais concentram principalmente no retardo da progressão dos sintomas, entretanto, as abordagens não farmacológicas emergentes estão se mostrando promissoras na preservação da função cognitiva e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. No entanto, é importante reconhecer que ainda há lacunas significativas no entendimento das causas subjacentes do comprometimento cognitivo e demência, bem como na eficácia a longo prazo de várias intervenções. Mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos de ação dessas intervenções e determinar sua eficácia a longo prazo, porém, é importante ressaltar que esse campo está evoluindo rapidamente, com avanços significativos na compreensão dessa patologia, e no desenvolvimento de intervenções terapêuticas e diagnóstico inovadoras.

REFERÊNCIAS

1. BARNES LL, et al. Trial of the MIND diet for prevention of cognitive decline in older persons. *The New England journal of medicine*, v. 389, n. 7, p. 602–611, 2023.
2. BRAY NW, et al. Combining exercise with cognitive training and vitamin D3 to improve functional brain connectivity (FBC) in older adults with mild cognitive impairment (MCI). Results from the SYNERGIC trial. *GeroScience*, v. 45, n. 3, p. 1967–1985, 2023.
3. CHEN Y, et al. Hearing intervention for decreasing risk of developing dementia in elders with mild cognitive impairment: study protocol of a multicenter randomized controlled trial for Chinese Hearing Solution for Improvement of Cognition in Elders (CHOICE). *Trials*, v. 24, n. 1, p. 767, 2023.
4. DE HAVENON A, et al. Improvement in the prediction of cerebrovascular events with white matter hyperintensity. *Journal of the American Heart Association*, v. 12, n. 13, p. e029374, 2023.
5. FEI Y, et al. Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatric nursing (New York, N.Y.)*, v. 51, p. 167–175, 2023.
6. FLORIAN H, et al. Tilavonemab in early Alzheimer’s disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. *Brain: a journal of neurology*, v. 146, n. 6, p. 2275–2284, 2023.
7. FONTE C, et al. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer’s disease. *Aging*, v. 11, n. 10, p. 3138–3155, 2019.
8. GOLDMAN L, et al. *Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna*. 26. ed. [s.l.] Elsevier, 2021.
9. GRZENDA A, et al. Cognitive and immunological effects of yoga compared to memory training in older women at risk for alzheimer’s disease. *Translational psychiatry*, v. 14, n. 1, 2024.

10. HARWOOD RH, et al. Promoting Activity, Independence, and Stability in Early Dementia and mild cognitive impairment (PrAISED): randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 382, p. e074787, 2023.
11. JONES KT, et al. Enhancing cognitive control in amnesic mild cognitive impairment via at-home non-invasive neuromodulation in a randomized trial. *Scientific reports*, v. 13, n. 1, p. 7435, 2023.
12. KIM J, et al. Quantification of identifying cognitive impairment using olfactory-stimulated functional near-infrared spectroscopy with machine learning: a post hoc analysis of a diagnostic trial and validation of an external additional trial. *Alzheimer's research & therapy*, v. 15, n. 1, p. 127, 2023.
13. KUNICKI ZJ, et al. Six-year cognitive trajectory in older adults following major surgery and delirium. *JAMA internal medicine*, v. 183, n. 5, p. 442–450, 2023.
14. LI N, et al. Efficacy and safety of acupuncture combined with Yishen Granule in elderly adults with mild cognitive impairment: A multicenter, randomized controlled trial. *Alternative therapies in health and medicine*, v. 29, n. 6, p. 340–349, 2023.
15. MING A, et al. Unveiling peripheral neuropathy and cognitive dysfunction in diabetes: an observational and proof-of-concept study with video games and sensor-equipped insoles. *Frontiers in endocrinology*, v. 15, 2024.
16. MONTERO-ODASSO M, et al. Effects of exercise alone or combined with cognitive training and vitamin D supplementation to improve cognition in adults with mild cognitive impairment: A randomized clinical trial. *JAMA network open*, v. 6, n. 7, p. e2324465, 2023.
17. ORR ME, et al. A randomized placebo-controlled trial of nicotinamide riboside in older adults with mild cognitive impairment. *GeroScience*, 2023.
18. SAITO S, et al. Efficacy and safety of cilostazol in Mild Cognitive Impairment: A randomized clinical trial. *JAMA network open*, v. 6, n. 12, p. e2344938, 2023.
19. SOSA S, et al. NeuroEPO plus (NeuralCIM®) in mild-to-moderate Alzheimer's clinical syndrome: the ATHENEA randomized clinical trial. *Alzheimer's research & therapy*, v. 15, n. 1, p. 215, 2023.
20. STITES SD, et al. Awareness of diagnosis predicts changes in quality of life in individuals with mild cognitive impairment and mild stage dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, v. 38, n. 6, p. e5939, 2023.
21. WARD NA, et al. Effects of PROtein enriched MEDiterranean Diet and EXercise on nutritional status and cognition in adults at risk of undernutrition and cognitive decline: the PROMED-EX Randomised Controlled Trial. *BMJ open*, v. 13, n. 10, p. e070689, 2023.