Carolina de Carvalho Barros Caetano

**Análise da relação do desempenho das funções
cognitivas com as concentrações séricas dos esteroides
sexuais em homens idosos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Educação e Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Tânia Aparecida
Sartori Sanchez Bachega

São Paulo
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Caetano, Carolina de Carvalho Barros

Análise da relação do desempenho das funções cognitivas com as concentrações séricas dos esteroides sexuais em homens idosos / Carolina de Carvalho Barros Caetano. -- São Paulo, 2017.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Educação e Saúde. Orientadora: Tânia Aparecida Sartori Sanchez Bachega.

Descritores: 1.Cognição 2.Depressão 3.Envelhecimento 4.Homens
5.Testosterona 6.Estradiol

USP/FM/DBD-315/17

Dedicatória

Dedico esta dissertação ao meu amado marido Vladimir pelo apoio incondicional e a minha filha Letícia que ainda no ventre, me gerou mais motivação na fase final.

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer à Profa. Dra. Tânia Sanchez Bachega, pela confiança em me acolher como aluna, pela coragem em me orientar em uma linha de pesquisa totalmente nova, pelas horas expendidas e pelo apoio constante.

Ao Dr. Sami Liberman por idealizar esta pesquisa e por confiar em mim para executá-la. Espero ter atendido, neste trabalho final, à maior parte das colocações propostas.

À psicóloga Valmari Aranha, que me abriu as portas na Geriatria. Um exemplo de psicóloga dedicada e competente. Obrigada pelo empréstimo do espaço, pela sua força e pelo seu apoio que foram fundamentais para chegar até aqui.

Aos pacientes do ambulatório de Geriatria, que num ato de entrega e confiança doaram não só suas informações, mas também seu tempo e seu carinho para o desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Dr Wilson Jacob Filho, titular da Disciplina de Geriatria da FMUSP, pela contribuição na minha formação.

À nutricionista Maria Aquimara Zambone Magalhães pelo apoio na fase de recrutamento.

Às secretárias da Disciplina da Clínica Médica Angélica e Rose. À Angela, da Geriatria. Às secretárias da Disciplina de Endocrinologia Senária e Nilda, meu muito obrigada a cada uma de vocês, por cada dúvida esclarecidas e pelas gentilezas prestadas.

Às Dra Yolanda Maria Garcia, Dra Glaucia Rosana Guerra Benute e Dra Elaine Frade Costa, pelas contribuições na qualificação.

Ao Rogério Ruscitto pela orientação em análises estatísticas.

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro.

Agradeço à minha mãe Enery e ao meu pai Wilimar, que dedicaram as suas vidas à formação dos seus filhos, sempre amorosos e meus maiores incentivadores. Aos meus irmãos Fernando e Gustavo, cunhadas e sobrinhos pela paciência com minhas ausências durante o desenvolvimento desta pesquisa e por todos os esforços para que eu pudesse concluir este trabalho.

E a Deus, por me guiar, iluminar e me dar tranquilidade para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar com as dificuldades.

Normatização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1	Introdução	1
1.1	Envelhecimento populacional	1
1.2	Envelhecimento cognitivo	2
1.2.1	Funções cognitivas mais afetadas no envelhecimento	5
1.3	Declínio cognitivo e hormônios sexuais	12
1.4	Depressão e sua relação com a função cognitiva e os hormônios sexuais	15
1.5	Fatores que influenciam a cognição no envelhecimento	17
	Justificativa do estudo	21
2	Objetivos	23
2.1	Objetivos gerais	23
2.2	Objetivos específicos	24
3	Casuística e métodos	25
3.1	Casuística	26
3.1.1	CrITÉRIOS de inclusão	26
3.1.2	CrITÉRIOS de exclusão	27
3.2	Métodos de avaliação	27
4	Análise estatística	30
5	Resultados	32
5.1	Características iniciais	33
5.2	Análise do GDS	46
6	Discussão	51
7	Conclusão	64
8	Anexos	67
9	Referências Bibliográficas	74

Lista de Figuras

Figura 1 - Envelhecimento da população brasileira.....	1
Figura 2 - Classificação da memória, de acordo com a duração e os tipos envolvidos.....	8
Figura 3 - Histograma da distribuição da idade da casuística.....	33
Figura 4 - Correlação entre a pontuação do MEEM total de acordo com a escolaridade dos 60 indivíduos idosos.....	37
Figura 5 - Distribuição da pontuação do MEEM total de acordo com as concentrações séricas de testosterona total divididas em tercil em 60 idosos.....	38
Figura 6 - Correlação entre o IMC e a escolaridade.....	41
Figura 7 - Correlação entre a testosterona total o IMC.....	43
Figura 8 - Distribuição da pontuação do GDS de acordo com as concentrações séricas de testosterona total divididas em tercil em 60 idosos.....	49

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características da amostra quanto à idade, à escolaridade, ao IMC, às comorbidades e aos parâmetros laboratoriais.....	35
Tabela 2 - Pontuação do MEEM, de cada função cognitiva e do GDS em 60 indivíduos idosos.....	36
Tabela 3 -Pontuação do MEEM total e GDS de acordo com a distribuição das concentrações sérica de testosterona em 60 indivíduos idosos.....	39
Tabela 4 - Correlação entre as variáveis clínicas, pontuação do MEEM total e cada função cognitiva, GDS e concentrações dos esteroides séricos.....	40
Tabela 5 - Análises ajustadas e não ajustadas analisando as características clínicas e laboratoriais na na pontuação do MEEM total em 60 idosos.....	44
Tabela 6 - Análises ajustadas e não ajustadas analisando as características clínicas e laboratoriais na função cognitiva Atenção e Cálculo do MEEM em 60 idosos.....	45
Tabela 7 -Análises ajustadas e não ajustadas analisando as características clínicas e laboratoriais na pontuação do GDS em 60 idosos.....	48

Lista de Abreviaturas

AC	Atenção e cálculo
CAPPesq	Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa
CCV	Capacidade visuoespacial
COSEPE	Comissão Setorial de Ética da Psicologia
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
E2	Estradiol
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GDS	Escala de depressão geriátrica
HAS	Hipertensão arterial
HC	Hospital das Clínicas
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Insuficiência cardíaca crônica
IMC	Índice de massa corpórea
LING	Linguagem
ME	Memória de evocação
MEEM	Mini exame do estado mental
MI	Memória imediata
ng/dL	Nanograma por decilitro
ng/ml	nanogramas por mililitro
OE	Orientação espacial
OT	Orientação temporal
pmol/L	Picomol por litro
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TL	Testosterona livre
TT	Testosterona total

Resumo

Caetano CCB. **Análise da relação do desempenho das funções cognitivas com as concentrações séricas dos esteroides sexuais em homens idosos.** [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

O envelhecimento é geralmente acompanhado por declínio cognitivo, sintomas depressivos e diminuição das concentrações séricas de esteroides sexuais. No entanto, a influência dos esteroides sexuais sobre a cognição no idoso é ainda controversa; os estudos englobam casuísticas com idosos e adultos e muitos utilizaram testes de rastreio para análise das perdas cognitivas e não avaliaram a função cognitiva individualmente. **Objetivo:** avaliar o desempenho das funções cognitivas, identificar a presença de sintomas depressivos e correlacioná-los com as concentrações séricas dos esteroides sexuais em casuística compreendendo exclusivamente idosos. **Casuística:** 60 homens com idade variando de 62-87 anos ($73,5 \pm 5,9$). **Método:** O teste Mini Exame do Estado Mental (MEEM) foi usado para análise da cognição e suas funções: orientação temporal e espacial, memória imediata e de evocação, atenção/cálculo, linguagem e capacidade visuoespacial. A Escala de Depressão Geriátrica (GDS) foi usada para identificar sintomas depressivos. As concentrações séricas de testosterona total (TT) e estradiol foram dosadas por eletroquimioluminescência, a concentração de testosterona livre (TL) foi calculada. Os resultados de ambos testes foram correlacionados com idade, escolaridade, índice de massa corpórea (IMC) e concentrações séricas de TT, TL e estradiol. Na análise estatística foram utilizados os testes de Spearman, Mann Whitney e Kruskal-Wallis. **Resultados:** O tempo médio de escolaridade foi $9,5 \pm 4,5$ anos, a média do IMC foi $26,9 \pm 3,9$ kg/m², a média das concentrações de TT, TL e Estradiol foram de $431,6 \pm 179,6$ ng/dL, $7,58 \pm 2,8$ pmol/L e $27,1 \pm 9,7$ pg/mL, respectivamente. Observou-se correlações negativas da idade com TT ($r = -0,36$; $p = 0,003$), TL ($r = -0,32$; $p = 0,01$) e estradiol ($r = -0,24$; $p = 0,06$). Identificou-se correlação positiva do GDS com a idade ($r = 0,3$; $p = 0,016$) e negativa com as concentrações de TT e TL ($r = -0,32$; $p = 0,01$; $r = -0,27$; $p = 0,03$, respectivamente). As concentrações de TT, TL e estradiol não se correlacionaram com a pontuação do MEEM; porém, houve correlação das concentrações de TT com a Orientação Espacial ($r = 0,26$;

$p=0,04$). Adicionalmente, foi encontrada correlação negativa entre o IMC com a pontuação total do MEEM ($r=-0,3$; $p=0,01$) e com a função Linguagem ($r=-0,25$; $p=0,04$), ressaltamos a correlação negativa do IMC com as concentrações TT ($r=-0,45$; $p=0,0002$). Houve correlação positiva da escolaridade com o MEEM ($r=0,37$; $p=0,01$). **Conclusão:** Não identificamos correlação dos esteroides sexuais com o desempenho da cognição em homens idosos, embora observamos influência das concentrações de TT sob a orientação espacial. O IMC teve influência negativa no desempenho do MEEM; no entanto, deverá ser elucidado se decorre de efeito direto da gordura corporal e/ou se representa um efeito indireto das concentrações menores de andrógenos dos indivíduos com IMC maior. A escolaridade parece ter um efeito protetor na manutenção do desempenho cognitivo. Adicionalmente, houve uma influência da idade e das concentrações menores de andrógenos na presença de traços depressivos. Dados deste estudo podem ser úteis na adoção de medidas preventivas, visando melhorar a qualidade de vida do idoso.

Abstract

Caetano CCB. **Correlation between performance of cognitive functions and serum concentrations of sexual steroids in elderly men**[Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Aging is usually followed by cognitive decline, depressive symptoms and decreasing in serum concentrations of sexual steroids. However, the influence of sexual steroids on cognition in elderly is still controversial, most studies comprised elderly and adult subjects and used screening tests to analyze cognitive impairment without assess of each cognitive function. **Objective:** to evaluate in cohort comprising exclusively elderly the performance of cognitive functions, the presence of depressive symptoms and to correlate with serum concentrations of sex steroids. **Casuistics:** 60 males aged 62-87 years old (73.5 ± 5.9). **Method:** The Mini Mental State Examination (MMSE) was applied to analyze the cognition and its functions: temporal and spatial orientations, immediate and recall memory, attention/calculation, language and visuospatial ability. The Geriatric Depression Scale (GDS) was used to identify depressive symptoms. Serum total testosterone (TT) and estradiol concentrations were measured by electrochemiluminescence, free testosterone concentration (FT) was calculated. The results of both tests were correlated with age, schooling, body mass index (BMI) and serum concentrations of TT, FT and estradiol. In the statistical analysis the Spearman, Mann Whitney and Kruskal-Wallis tests were used. **Results:** Mean time of schooling was 9.5 ± 4.5 yrs, mean BMI was 26.9 ± 3.9 kg/m², mean serum concentrations of TT, FT and estradiol was 431.6 ± 179.6 ng/dL, 7.58 ± 2.8 pmol/L and 27.1 ± 9.7 pg/mL, respectively. There were negative correlations between age and TT ($r = -0.36$, $p = 0.003$), FT ($r = -0.32$, $p = 0.01$) and estradiol ($r = -0.24$, $p = 0.06$). Positive correlation between GDS and age ($r = 0.3$, $p = 0.016$) and negative with TT and FT concentrations ($r = -0.32$, $p = 0.01$, $r = -0.27$, $p = 0.03$, respectively). The TT, FT and estradiol concentrations did not correlated with MMSE score; however, there was a positive correlation between TT concentrations and Spatial Orientation ($r = 0.26$, $p = 0.04$). In addition, a negative correlation was found between BMI and MMSE score ($r = -0.3$, $p = 0.01$) and language function ($r = -0.25$, $p = 0.04$); we emphasized the negative correlation between BMI and serum TT concentrations ($r = -0.45$; $p = 0.0002$). There was a

positive correlation between level of schooling and the MMSE ($r = 0.37$, $p = 0.01$).

Conclusions: We did not identify an influence of sexual steroids on the performance of cognition in elderly men; although, we observed an influence of serum TT concentrations on spatial orientation. The BMI had a negative influence on the performance of MMSE; however, it should be elucidated if it results from a direct effect of body fat and/or an indirect effect of lower androgen levels from patients with higher BMI. Higher Schooling level appears to have a protective effect on the cognitive performance. There was a clear influence of age and lower serum androgen levels in the presence of depressive traits. Data from this study may be useful in the adoption of preventive actions to improve the quality of life in elderly.

1 Introdução

1.1 Envelhecimento populacional

O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial que durante muito tempo esteve mais associado a países desenvolvidos, mas atualmente está presente em quase todo mundo (1). No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2014) identificaram que a expectativa de vida aumentou mais de sete anos sobre o indicador de 2000, sendo aproximadamente 74,9 anos no sexo masculino (2); já a taxa de fecundidade total passou de 6,28 filhos por mulher em 1960 para 1,90 filhos em 2010, uma redução de cerca de 70%. No Brasil estima-se que a população brasileira chegue aos 56 milhões de idosos em 2050, correspondendo a 24% do total da população (3). A perspectiva do envelhecimento da população masculina brasileira pode ser visualizada na **Figura 1**.

Figura 1 - Envelhecimento população da população brasileira.

A distribuição por sexo e idade da população brasileira com mais de 60 anos e mais de idade terá uma redução relativa da sua base e um alargamento relativo e absoluto da sua parte superior durante o século XXI; ou seja, haverá uma redução relativa dos “novos idosos” (60-80 anos) e um crescimento absoluto e relativo dos idosos (≥ 80 anos e mais).

Estes dados evidenciam que a longevidade atingiu o sexo masculino e trouxe à tona uma realidade preocupante: apesar de estar vivendo mais, o homem não tem tradição de cuidado com sua saúde, o qual necessita ser desenvolvido e cultivado, para que ele possa viver com qualidade esse envelhecimento prolongado (4).

O aumento da expectativa de vida é uma conquista que traz consigo diversos desafios. Embora o envelhecimento cognitivo seja um fenômeno fisiológico natural, frequentemente nessa fase se manifestam condições crônico-degenerativas, que embora sejam tratáveis ou tenham longo período de evolução, podem em conjunto comprometer a independência e a qualidade de vida (5).

1.2 Envelhecimento cognitivo

Pesquisadores da cognição apontam que o envelhecimento pode acarretar um declínio cognitivo que pode apresentar-se desde os anos da meia idade e se torna mais comum depois dos 70 anos. Também existe uma grande variação individual em relação aos domínios da cognição que declinam, já que o processo de envelhecimento cognitivo normal é influenciado por processos de natureza genético-biológica e de natureza sociocultural. As alterações genético-biológicas estão ligadas às alterações neurológicas típicas do envelhecimento, como declínio no funcionamento sensorial e diminuição na capacidade de processamento de informações. Já as alterações de natureza socioculturais dependem das experiências individuais, podendo ser compensatórias em relação às perdas oriundas do envelhecimento biológico (6,7).

Nas fases mais avançadas do envelhecimento, pesquisas indicam diferenças interindividuais na cognição entre idosos. Alguns indivíduos apresentam poucas alterações cognitivas, ao passo que outros podem apresentar um declínio cognitivo significativo ou até mesmo síndromes demenciais. Há neste grupo etário uma grande heterogeneidade em variáveis de saúde, classe social e educacional; mesmo se levando em conta a idade, não é possível explicar de forma satisfatória o processo de envelhecimento cognitivo (8). Portanto, pesquisadores tem buscado identificar fatores associados à diminuição da cognição a fim de se implementar medidas de prevenção.

Cognição é um termo utilizado para a descrição do funcionamento mental superior do indivíduo, e engloba as habilidades de lembrar, perceber, tomar decisões, planejar, organizar e produzir respostas adequadas (9).

A teoria desenvolvida por Raymond B. Cattell, em 1941, fundamenta atualmente, a maior parte das pesquisas sobre o desenvolvimento intelectual ao longo do ciclo da vida e na velhice. Cattell elaborou um modelo sobre a estrutura da inteligência composto por 19 fatores primários e cinco secundários (10). Dentre os secundários, dois são considerados os mais importantes: a inteligência fluída e a inteligência cristalizada. A inteligência fluída, de base fisiológica, reflete a capacidade de adaptação a problemas novos sem necessidade de experiências prévias, enquanto a inteligência cristalizada, de base experiencial e educacional, envolve aprendizados anteriores. Ambas as inteligências são interdependentes.

O adjetivo fluído refere-se à propriedade de fluir e o adjetivo cristalizado refere-se ao corpo sólido. Então, existiria uma inteligência fluída, e a inteligência

cristalizada seria resultante dos efeitos da educação e do ambiente que atuam sobre a primeira (11,12).

A inteligência fluída é a mais afetada pelo envelhecimento, enquanto a cristalizada é constante e pode até melhorar com o tempo. As perdas na inteligência fluída estão relacionadas às perdas sensoriais, à diminuição na velocidade de processamento da informação e às mudanças neurológicas típicas do envelhecimento. A manutenção das habilidades cristalizadas depende da influência cultural (11,12,13).

Portanto, o envelhecimento normal não provoca alterações na capacidade cristalizada, composta de habilidades verbais, sociais e informação sobre o uso de linguagem; relaciona-se à influência da cultura e do próprio indivíduo na seleção e na ativação de experiências relevantes da vida prática e do autocuidado. Entretanto, as perdas das capacidades fluídas tendem a declinar devido às mudanças neurológicas típicas do envelhecimento (14). Esse declínio, em geral, não compromete a funcionalidade (15) e é parcialmente dependente da escolaridade prévia, contexto cultural, inteligência, herança genética e doenças associadas.

Assim, o nível de escolaridade seria um fator protetor em relação à inteligência cristalizada, a qual pode permanecer intacta mesmo com o avançar da idade. Em relação à velocidade de processamento, este efeito não foi tão notório, o que leva a concluir que a educação pode ter influência maior na inteligência cristalizada em relação à inteligência fluída (16).

As alterações ocorridas no funcionamento cognitivo com o processo de envelhecimento variam consideravelmente também de acordo com a função em questão; cada função cognitiva pode apresentar um declínio mais insidioso do

que outros. É ainda interessante verificar a existência da relação entre os fatores de risco e/ou protetores e o tipo de tarefa cognitiva, alguns podem ter influência maior em determinadas áreas do funcionamento cognitivo, não se verificando influência em nível global como se pensava (16).

Queixas cognitivas são comuns, estando presentes em 25 a 50% dos idosos na comunidade (17); porém, nem sempre representam um quadro patológico. Sinais de declínio cognitivo estão presentes no início de quadros demenciais e, frequentemente, é difícil o diagnóstico diferencial com o envelhecimento normal.

Além do envelhecimento normal, diversos fatores podem gerar declínio cognitivo, dentre eles: a) tumores benignos/malignos; b) traumas resultantes de quedas ou acidentes automobilísticos; c) infecções; d) anoxia após ataque cardíaco ou exposição ao monóxido de carbono; e) toxinas como álcool e/ou outras substâncias; f) doenças vasculares, tais como as produzidas por infarto hemorrágico ou isquêmico; g) doenças psiquiátricas, condições neurológicas e doenças neurodegenerativas (18).

Para melhor entendimento, a seguir serão definidas as principais funções cognitivas que mais apresentam alterações no envelhecimento, mesmo nos idosos que não são acometidos por doenças crônicas.

1.2.1 Funções cognitivas mais afetadas no envelhecimento

Memória: é a capacidade de adquirir, armazenar, recuperar e evocar informações disponíveis, trata-se do armazenamento de informações e fatos obtidos através de experiências ouvidas ou vividas. Diferentes estruturas

cerebrais estão envolvidas na aquisição, armazenamento e evocação das diversas informações adquiridas.

A memória pode ser dividida em memória de curto prazo e memória de longo prazo, como representado na **Figura 2**. A memória de curto prazo é descrita como o centro da consciência humana, pois abriga nossos pensamentos e as informações que estamos dando atenção no momento. É subdividida em memória imediata (primária) e memória de trabalho (operacional) (19). A memória imediata refere-se à manutenção passiva de alguns poucos itens na memória, como por exemplo, quando repetimos mentalmente um endereço, até anotarmos a informação. A memória de trabalho é o componente ativo da memória de curto prazo, sendo responsável pelos processos, que permitem uma pessoa segurar informações em estado ativo, integrando-a com outras informações até que o problema atual seja solucionado, como por exemplo: fazer cálculos matemáticos ou se lembrar de produtos a serem adquiridos no supermercado. O desempenho desse sistema requer a integridade do córtex frontal. Uma lesão frontal pode inibir a memorização de informações complexas por diminuição da capacidade em lidar com estratégias apropriadas e decidir o que deve ou não ser memorizado (20).

A memória de longo prazo é responsável por armazenar todo o conhecimento de uma pessoa. O tempo de acesso para recuperação de informações em comparação aos outros tipos de memória é muito maior. Podendo durar dias, semanas ou até mesmo anos e envolvem alterações profundas e permanentes na estrutura das conexões sinápticas, dividindo-se em subsistemas diferentes: memória declarativa também conhecida por memória explícita e memória não declarativa ou implícita. A primeira consiste em um

sistema de memória acessível à consciência e a outros processos cognitivos, que armazena eventos, fatos ou conhecimentos. Deste sistema fazem parte os sistemas de memória episódica e semântica; a memória episódica, relacionada com lembrança de coisas específicas associadas a um tempo e lugar específicos - recordação do que se fez em um dia particular ou lembrar quando tomar uma medicação e; memória semântica, envolvendo a memória para conhecimento factual e conhecimento de mundo - recordar, por exemplo, quais medicamentos são tomados no caso de determinadas doenças (21).

Já a memória não declarativa (implícita), é o sistema de memória não acessível à consciência, responsável pela formação de hábitos e de atos automatizados, “é revelada quando a experiência prévia facilita o desempenho numa tarefa que não requer a evocação consciente ou intencional daquela experiência”, isto é, requer o uso de uma experiência prévia para aprendizagem ou condicionamento, por exemplo, andar de bicicleta ou fazer a barba - tarefas que dependem de treinamento repetido e cuja aquisição é gradual. (21). Este sistema não faz referência às informações espaciais e temporais, ao contrário da memória declarativa/explicita (19,21).

Figura 2 - Classificação da memória, de acordo com a duração e os tipos envolvidos.

Os diferentes tipos de “memória” têm seu próprio modo particular de operação, mas todas elas cooperam no processo de memorização, e pode ser visto como duas etapas necessárias na formação de uma memória duradoura e saudável.

Habilidade Visuoespacial: As habilidades visuoespaciais estão envolvidas em praticamente todas as nossas atividades quotidianas. Da percepção visual dos objetos em uma cena à capacidade de imaginar como esta cena seria alterada pela manipulação ou pela adição de novos objetos. Da percepção espacial à orientação no espaço e ao planeamento de rotas, toda a nossa interação como mundo depende de nossas habilidades visuoespaciais. Como se pode notar, o que chamamos de maneira genérica de habilidades visuoespaciais envolve o armazenamento e/ou o processamento de informação visual e espacial do ambiente, além da criação, manutenção e manipulação de imagens mentais (22,23,24). Em vista disso, autores defendem uma abordagem das habilidades

visuoespaciais segundo um modelo cognitivo de memória operacional, o qual permite mapear os recursos cognitivos envolvidos segundo níveis de representação mental (visual, espacial ou ambos), níveis de atenção e processamento e níveis de armazenamento temporário (22,23).

A preservação das habilidades visuoespaciais é necessária para executar tarefas como cópia de figuras, montagem de objetos com blocos, orientação no espaço para executar uma sequência de ações, seguir um mapa, raciocinar a respeito da relação espacial entre objetos, dentre muitas outras (25). Portanto, as capacidades perceptivas não residem na capacidade sensorial por si mesma, mas na habilidade do indivíduo para interpretar a sensação exata e, então, responder apropriadamente. O desempenho na habilidade visuoespacial no idoso tende a diminuir a medida que a idade aumenta, e a avaliação dessas habilidades é de grande relevância no âmbito da neuropsicologia visto a ocorrência de *deficit* específicos em casos de desenvolvimento atípico, de envelhecimento patológico e de lesões cerebrais (23,25).

Linguagem: é o sistema por meio do qual o homem comunica suas idéias e sentimentos, seja através da fala, da escrita ou de outros signos convencionais, podendo ser através da linguagem verbal (fala e escrita) e não-verbal. Todos os outros recursos de comunicação como imagens, desenhos, símbolos, músicas, gestos, tom de voz, etc., fazem parte da linguagem não-verbal. Em geral o envelhecimento normal não provoca alterações nas funções linguísticas; porém, algumas alterações foram documentadas em idosos saudáveis quanto à nomeação ou a dificuldade de encontrar palavras. Qualitativamente, observa-se que o idoso tende a ser menos objetivo, usando mais palavras para descrever

algum fato, por exemplo, descrever um objeto ao invés de nomeá-lo em si (18,25).

São três os princípios que orientam a compreensão da Linguagem no envelhecimento: 1. heterogeneidade cognitiva e linguística; 2. competência linguística do idoso; 3. ambiente e contexto comunicativos. O primeiro princípio trata da heterogeneidade entre adultos idosos em seu desempenho cognitivo e linguístico. Diferenças interindividuais podem ser justificadas por herança genética e histórias de vida, como também em vulnerabilidade a doenças associadas com a idade e mudanças ambientais. Entretanto, as mudanças na competência linguística do idoso são mínimas, algumas áreas das alterações sensoriais e cognitivas se correlacionam com o grupo etário (26,27,28).

O conhecimento linguístico adquirido na adolescência se mantém e pode tornar-se mais sofisticado a partir das experiências do indivíduo ao longo de sua vida social, profissional, familiar e ao lidar com as exigências do meio e com os desafios da comunicação. Muito da aquisição de linguagem do adulto não é formalmente aprendida mas, sim desenvolvida dentro de contextos. Outras variáveis, não necessariamente associadas à idade, influenciam no desempenho linguístico dos idosos nos testes de linguagem, destacando-se dentre elas:

- a não familiaridade do idoso com o teste ou tipo da prova,
 - a falta de motivação para responder ao teste,
 - o possível confronto com o “erro” e com a incapacidade,
 - Ao encarar um examinador/pesquisador geralmente muitos anos mais jovem que o idoso.
-

Somam-se aos fatores supracitados as desvantagens do idoso ter que realizar as mesmas tarefas que indivíduos mais jovens no mesmo período de tempo; porém, com instrumentos menos precisos: *deficit* auditivos e visuais e menor capacidade atencional. Nesse sentido, os estudos que compararam *performances* entre idosos e jovens por meio de baterias de testes vão, inexoravelmente, apontar não só para diferenças significativas na competência e desempenho linguísticos do idoso (27,28).

Existem mudanças qualitativas e quantitativas que não significam, necessariamente, declínio patológico. Mudanças anatômicas, fisiológicas e neurológicas associadas ao envelhecimento normal resultam em alterações graduais nas características acústicas específicas da voz humana. As transformações acústicas estudadas incluem: redução do tempo máximo de fonação, redução do volume de fala, diminuição da intensidade vocal, aumento da frequência fundamental nos homens, leve aspereza da voz, variação da frequência fundamental e natalidade (26). Muitas vezes o idoso desenvolve estratégias compensatórias e conta com a ajuda de interlocutores privilegiados, mas quando essas possibilidades não existem ou falham, a ruptura entre o normal e o patológico fica evidente (27).

Atenção: Habilidade de detectar mudanças no meio externo, de mostrar interesse por essas mudanças e, ao mesmo tempo, inibir a interferência de outros estímulos (29). Encontram-se dentre os componentes da atenção: atenção sustentada (concentração), que é a capacidade do indivíduo de manter o foco atencional em um estímulo particular evitando possível distração; atenção seletiva que é a capacidade de selecionar um tipo de informação mediante a exclusão de outras, tanto para atividades internas (pensamento), quanto pela

externa (ações); já a atenção dividida é observada quando duas tarefas são realizadas simultaneamente. Isto pode ser observado durante conversas simultâneas de duas ou mais pessoas. Esta função depende das regiões frontais e conexões subcorticais (25).

A atenção é uma habilidade bastante sensível ao processo de envelhecimento. Experimentos com idosos demonstraram que estes são mais distraídos do que os jovens. Estudos realizados com tarefas de atenção seletiva também apresentaram resultados similares devido à maior dificuldade dos idosos em inibir o processamento de estímulos irrelevantes. Com relação à tarefa de atenção dividida, os indivíduos mais velhos apresentaram prejuízo maior no seu desempenho quando uma segunda tarefa foi adicionada. Como a atenção está associada ao funcionamento do lobo frontal, supõe-se que alterações neurobiológicas nessa região sejam as responsáveis pelo *deficit* documentados (30,25).

As funções cognitivas já mencionadas, como: memória, atenção, habilidade verbal, velocidade e declínio da habilidade visuoespacial no envelhecimento podem sofrer interferência das alterações hormonais, dessa forma, o papel dos hormônios sexuais no idoso vem sendo estudado.

1.3 Declínio cognitivo e hormônios sexuais

Com o avançar da idade, ocorre a diminuição da produção de vários hormônios, principalmente dos chamados esteroides sexuais. A redução das concentrações séricas de testosterona é frequentemente observada após os 40 anos de idade, diminuindo cerca de 1% ao ano e tornando-se mais aparente depois dos 50 anos (31).

A relação entre o cérebro e o sistema endocrinológico é considerada muito além da regulação da produção hormonal somática pelo hipotálamo e hipófise: o próprio cérebro pode ser considerado tanto produtor de hormônios que atuam dentro e fora do sistema nervoso, quanto alvo para estes hormônios (32).

A testosterona é um hormônio com papel essencial no desenvolvimento de características morfológicas, fisiológicas e cognitivas; estudos identificaram associações da concentração de testosterona séricas com habilidades cognitivas e comportamentais, bem como sua influência nas diferenças destas habilidades entre os sexos (33,34).

Os hormônios sexuais têm sido identificados como fatores que participam na modulação do risco para o declínio cognitivo. Os receptores androgênicos tendem a se localizar em regiões semelhantes às dos receptores de estrogênio no cérebro de roedores e são também distribuídos em áreas críticas para a aprendizagem e memória, tais como o tálamo, o hipocampo e as camadas profundas do córtex cerebral (35).

O envelhecimento nos homens acompanha-se de progressivo, porém variável, declínio na produção de testosterona, o que pode resultar na ocorrência de sintomas, tais como, prejuízo da concentração e da memória, humor depressivo, insônia, irritabilidade, diminuição da libido, disfunção erétil, sudorese profusa, queixas musculares e ósseas, aumento da adiposidade abdominal. Estudos epidemiológicos mostram que concentrações séricas baixas de testosterona e estradiol são preditores de piora no desempenho em vários testes de função cognitiva, como memória verbal e atenção (36,37).

As evidências da influência da testosterona no desempenho da cognição se reforçam com a observação de que concentrações séricas de testosterona mais baixas do que o normal estão associadas ao comprometimento cognitivo (38,39). Similarmente, estudos controlados com placebo identificaram que a restauração das concentrações séricas de testosterona ao normal pode melhorar algumas funções cognitivas, em especial: habilidade espacial e memória (40,41). Após a observação dos efeitos do tratamento com testosterona de homens com hipogonadismo, torna-se difícil não ser impressionado com os efeitos vitalizantes que a testosterona exerce sobre a mente.

Adicionalmente, a testosterona é convertida em estrogênios pela atividade da enzima aromatase, que está presente em todo o organismo, incluindo o sistema nervoso central. Assim, a testosterona poderia exercer efeitos sobre a cognição nos homens de forma direta ou até mesmo indireta por meio de sua conversão para estrogênios (42). Estudo clínico para verificar a relação entre cognição e concentrações séricas de estradiol em homens idosos incluiu um grupo que tomou um inibidor de aromatase, para bloquear a conversão de testosterona em estradiol. Observou-se que a melhora do desempenho da memória verbal dependia dos aumentos simultâneos da concentração séricas de estradiol (E2) aumento de 81% de E2 foi encontrado no grupo, enquanto a melhora na função visuo-espacial ocorreu independentemente de tal aumento, uma diminuição de 50% de E2 foi observada no grupo (41).

Outro estudo utilizou tratamentos similares e não identificou os efeitos do tratamento hormonal, mas verificou-se que o aumento das concentrações séricas de TL foram associados ao melhor desempenho da capacidade visuoespacial, resultados que se mantiveram após os dados terem sido ajustados para idade e

concentrações de estradiol. Nesse estudo, concentrações de E2 elevados tiveram correlação negativa com a capacidade cognitiva (43). Portanto, o efeito do estradiol contrasta com os resultados do estudo supra citado, interessante, concentrações maiores de estradiol foram associadas com a piora da cognição em homens idosos.

Por outro lado, o humor deprimido é uma característica comum de hipogonadismo, que geralmente melhora após o tratamento com testosterona. Entretanto, estas evidências não são uniformes na literatura em idosos e resultados divergentes tem sido descritos (44 e 45).

1.4 Depressão e sua relação com a função cognitiva e os hormônios sexuais

Apesar do envelhecimento não ser sinônimo de doença, o idoso encontra-se numa situação de perdas continuadas (46). Essas perdas, como a redução de perspectivas sociais, diminuição do suporte sociofamiliar, declínio da saúde e a perda do papel social/ocupacional podem causar sentimentos de tristeza e sofrimento emocional, sendo consideradas os principais fatores para uma deterioração da qualidade de vida do idoso (47). O sofrimento emocional derivado de todas estas perdas leva, muitas vezes, ao surgimento de sintomatologia depressiva.

De acordo com dados da literatura, a depressão na população idosa é muitas vezes acompanhada por um declínio no funcionamento cognitivo. Podem ocorrer alterações da memória, atenção, funções executivas, dentre outras. Pode ocorrer que ao mesmo tempo que o indivíduo idoso tem uma depressão, ocorrem algumas alterações cognitivas (48,49).

Para melhor entendimento sobre as questões das alterações no funcionamento cognitivo e a depressão no envelhecimento, têm sido realizados inúmeros estudos com avaliação neuropsicológica. Foi identificado que as funções cognitivas mais afetadas pela depressão são a memória de aquisição, evocação, atenção, concentração, flexibilidade do pensamento e abstração (50,51).

A memória aparece como a função mais estudada neste âmbito. Talvez por ser a mais afetada pelo envelhecimento, ou porque é o mais visível por olhos externos. Segundo Purcel et. al (52), os idosos deprimidos apresentam mais queixas por falta de concentração e dificuldade em memorizar, observa-se um resultado mais baixo na aprendizagem associativa em relação a controles pareados. Na memória de longo prazo houve um comprometimento da evocação e do reconhecimento de material verbal e não-verbal. Os pacientes deprimidos apresentam maiores dificuldades em testes de memorização complexos que implicam um esforço maior ou a utilização de uma estratégia, não acontecendo o mesmo com tarefas que implicam em memorização mais automática. Isto pode acontecer pelo fato de que idosos deprimidos possuem menor motivação para a realização de qualquer tarefa. Apesar dos indivíduos deprimidos terem uma capacidade de aprendizagem diminuída, ainda assim conseguem armazenar informação e evocá-la após um intervalo de tempo, questão que os diferencia de idosos demenciados (47). Contudo, estes dados apresentam resultados divergentes na literatura (51).

Na função da atenção, alguns estudos revelam que a depressão se correlaciona com um *deficit* na capacidade de alternar o foco da atenção, outros trabalhos identificaram alterações na capacidade de sequenciação visuoespacial,

memória imediata e atenção. Estes *deficit* estão relacionados com a gravidade do quadro, ou seja, quanto mais grave o distúrbio do humor, mais graves se apresentam estes *deficit* (52,53).

Além das alterações hormonais supracitadas no idoso, há uma gama de doenças crônicas que também podem influenciar a cognição.

1.5 Fatores clínicos que influenciam a cognição no envelhecimento

O envelhecimento determina diversas modificações na composição corporal, habitualmente sem mudanças concomitantes no peso corporal e no índice de massa corporal (IMC). Além da redução da água corporal, o envelhecimento provoca redução de 20 a 30% da massa muscular e massa óssea, causados pela inatividade física e por alterações endócrinas, tais como: menor atividade renal ao ADH, redução das concentrações basais de aldosterona, do hormônio de crescimento, esteroides sexuais, vitamina D e aumento do paratormônio. Estima-se que após os 60 anos o homem perde em média 2,4 kg de massa muscular por década (54).

A obesidade também é uma patologia que advém de problemas endócrinos e metabólicos, quando associada à velhice declina ainda mais as funções dos sistemas orgânicos, podendo acelerar o processo das incapacidades precoces (55). Uma das formas de se determinar a obesidade é através do cálculo do IMC, que é calculado com base na altura e peso de um indivíduo [$IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m}^2\text{)}$], sendo considerado um bom preditor da gordura corporal em adultos (56).

O IMC é uma ferramenta de triagem comum usada para definir sobrepeso e obesidade. Em 1998, o *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI)

definiu como sobrepeso e obesidade indivíduos com um IMC entre 25 a 29,9 kg/m² e maior do que 30 kg/m², respectivamente, independentemente da idade. O valor corte para obesidade (30 kg/m² foi derivado a partir de uma correlação com o aumento da mortalidade por qualquer causa (54).

A crescente prevalência de obesidade e declínio cognitivo é uma preocupação de saúde pública significativa, especialmente porque pesquisas recentes demonstraram uma relação significativa entre essas condições. No entanto, embora haja evidências de uma relação obesidade-demência, o efeito da obesidade sobre a função cognitiva em adultos, independente das comorbidades associadas à obesidade, permanece ambíguo (56).

As doenças cardiovasculares configuram dentre importantes causas de morbidade no Brasil, já a hipertensão arterial sistêmica (HAS) configuram em aproximadamente metade dessas causas (57). Estudos demonstram que cerca de 70% dos idosos são hipertensos (58,59). Tem sido relatada a importância do controle da HAS, pois a inadequada terapêutica e a dificuldade de tratamento estão associadas ao declínio da habilidade cognitiva ao longo do tempo. Nos indivíduos idosos, a maioria dos estudos tem demonstrado desempenho mais baixo em diferentes testes de capacidade cognitiva com hipertensão do que naqueles com pressão arterial normal. As alterações mais importantes da função cognitiva em hipertensos são diminuição do desempenho em testes de memória visual, verbal, atividade psicomotora e alguns testes de inteligência (60).

Dentre as doenças metabólicas, o diabetes mellitus (DM) tende a aumentar sua prevalência com o envelhecimento da população, tornando-se também um problema de saúde pública mundial (61). Pesquisas buscam descobrir se as duas comorbidades, diabetes e distúrbios cognitivos, são

entidades comuns nos idosos, sendo difícil se avaliar sem a interferência do fator idade. Nesse sentido, estudos feitos em indivíduos mais jovens poderiam ser modelos interessantes, capazes de evidenciar a influência das alterações metabólicas do DM no desenvolvimento de *deficit* cognitivos, independentemente da idade. A associação do DM tipo 1 (autoimune) com distúrbios cognitivos corrobora a hipótese de que essa associação reflita mais uma complicação diabética do que confluência de duas doenças frequentes nos idosos (62,63). A investigação dos prováveis mecanismos dessa associação ajudaria a definir a influência das alterações metabólicas do DM na função cognitiva e seria útil para entendimento, tratamento e prevenção.

A Insuficiência Cardíaca Crônica (ICC) é uma síndrome clínica complexa caracterizada pela incapacidade do coração em suprir adequadamente as demandas metabólicas dos tecidos, decorrente de disfunção ventricular e acompanhada por anormalidades da regulação de diversos sistemas neuro-humorais (64). A ICC, uma vez instalada, tem forte impacto na vida do paciente, o que pode ser explicado pelas limitações decorrentes dos sintomas físicos e psicológicos associados à síndrome. Tem sido descrito que a ICC que pode resultar em *deficit* de memória e de atenção (65).

Por fim, o processo do envelhecimento pode afetar também a fisiologia hormonal em um ou mais eixos, dependendo do órgão endócrino em questão. Inicialmente, o envelhecimento pode levar à uma alteração primária na disponibilidade circulante do hormônio que, por mecanismos regulatórios, poderá implicar em uma alteração secundária paralela na sua produção (66); posteriormente, pode também ocorrer alteração primária no ritmo de produção hormonal ou alterações na resposta tecidual ao hormônio. No caso dos

hormônios da tireóide, algumas destas alterações mencionadas parecem ser frequentes nos idosos (66).

A tireóide desempenha papel importante na relação entre o sistema endócrino e o envelhecimento, pois secreta hormônios que são essenciais na regulação do metabolismo. A avaliação dos hormônios tireoidianos em idosos é complexa, devido à presença de doenças concomitantes e uso frequente de medicações que podem influenciar a dosagem destes hormônios. Os dados sobre a influência do hipotireoidismo nas doenças neuropsiquiátricas são conflitantes. Alguns estudos não encontraram associação entre depressão, ansiedade ou alteração cognitiva em pacientes idosos com disfunção tireoidiana subclínica, outros encontraram aumento do risco em 4 vezes para depressão (67, 68, 69).

Justificativa do Estudo

O declínio da função cognitiva afeta grande parte da população idosa, que sofre influências de fatores externos, nível educacional e até mesmo dos hormônios esteroides e/ou presença de comorbidades. Porém, estudos que utilizaram testes de rastreio, como o MEEM, não incluíram a análise individual das funções cognitivas, o que é relevante uma vez que a pontuação do MEEM total pode ser adequada, mas isto não afasta a possibilidade do idoso apresentar alteração em alguma função específica.

Considerando os dados expostos sobre a importância dos esteroides sob a cognição, torna-se importante na avaliação da cognição do idoso analisar a influência destes esteroides; entretanto, poucos estudos incluíram análises simultâneas das concentrações séricas de testosterona e estradiol. Tendo em conta que a depressão também pode comprometer o desempenho nos testes cognitivos, torna-se necessário o emprego de teste de rastreio para melhor seleção da amostra.

No presente estudo avaliaremos a influência dos hormônios esteroides sexuais, testosterona e estradiol, em uma amostra que compreende exclusivamente indivíduos idosos sobre a pontuação do MEEM total e suas funções cognitivas. Embora os indivíduos deprimidos tenham sido excluídos da amostra, também avaliamos a pontuação no GDS, em relação as concentrações hormonais.

2 Objetivos

2.1 Objetivos gerais

Avaliar se as concentrações séricas dos esteroides sexuais influenciam a função cognitiva em homens idosos.

2.2 Objetivos específicos

Identificar através de um teste de rastreio, (MEEM) possíveis alterações cognitivas em homens idosos.

Identificar possíveis sintomas depressivos em um teste de rastreio (GDS) os quais poderiam influenciar o resultado do teste anterior.

Analisar se o resultado do MEEM total e funções cognitivas, apresentam correlação com os valores séricos de testosterona total, testosterona livre e de estradiol.

Avaliar se a pontuação do GDS apresenta correlação com os valores séricos de testosterona total, testosterona livre e de estradiol.

3 *Casuística e Métodos*

3.1 Casuística

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para análise de projetos de pesquisa (CAPPesq) sob o protocolo número 864.909 (**Anexo A**) Foram selecionados pacientes que concordaram em participar desta pesquisa, sendo assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (**Anexo B**) mediante leitura em voz alta.

O recrutamento de voluntários foi realizado entre 2014 e 2015. A partir de uma lista dos pacientes do ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas, foram realizados contatos telefônicos convidando-os a participarem do estudo. Foram explicados os objetivos da pesquisa, a duração, a frequência prevista de visitas, e a realização de perguntas para triagem inicial da amostra. A triagem telefônica incluiu questionamentos que permitiriam determinar a presença de fatores de exclusão sem a necessidade de comparecimento, e ainda a disponibilidade de comparecer ao agendamento. Caso não fossem identificados tais fatores, foi agendado o dia e o horário da aplicação dos testes.

Foi realizado um estudo observacional, de 24 meses de duração, envolvendo idosos matriculados no Ambulatório de Geriatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Uma única psicóloga aplicou o MEEM e o GDS, e foi mantida cega para os resultados clínicos/laboratoriais dos pacientes. Avaliação clínica e a solicitação dos exames laboratoriais foram solicitados por apenas um médico geriatra, que foi mantido cego para os resultados dos testes aplicados.

3.1.1 Critérios de inclusão

- 60 anos ou mais
 - gênero masculino
-

- não fumantes e não que não faziam uso de bebida alcoólica
- na presença de patologias crônicas: apresentar adequado segmento ambulatorial e bom controle clínico
- período menor do que 3 meses entre a aplicação dos testes e a realização dos exames laboratoriais

3.1.2 Critérios de exclusão

- déficit sensorial auditivo ou visual grave
- quadros de psicose ou outros que envolvessem delírios e/ou alucinações de acordo com os critérios do DSM IV
- diagnóstico de depressão

3.2 Métodos de avaliação

Foram obtidos os seguintes dados:

1. Sociodemográficos: idade, escolaridade em anos de estudo.
 2. Antropométricos: peso, altura e IMC.
 3. Antecedentes clínicos: para um paciente se matricular no Serviço de Geriatria do HC/FMUSP deve apresentar no mínimo três doenças crônicas. Para este estudo contamos apenas o número de doença crônica por indivíduo, as quais podem comprometer a cognição, tais como: hipertensão, diabetes, insuficiência cardíaca crônica, dislipidemia e hipotireoidismo.
 4. Dosagens laboratoriais séricas: testosterona total, estradiol foram dosadas utilizando o método eletroquimioluminescência CL (kits Roche Diagnostics GmbH); Testosterona Livre foi calculada baseando-se nos valores da
-

testosterona total e SHBG, utilizando-se a fórmula de Vermeulen (70). Para a conversão de pmol/L para ng/dL aplica-se a multiplicação do fator por 0,0347. Os coeficientes de variação intra e interensaio foram < 8,4%.

5. MEEM: É um teste de rastreamento de cognição global mais utilizado mundialmente. O teste é de aplicação fácil e rápida, com boa adaptabilidade para rastreamento de perdas cognitivas, avaliação da gravidade e da intensidade de declínio cognitivo (71). Consiste em várias questões para avaliar as diferentes funções cognitivas, sendo eles: orientação temporal (OT), orientação espacial (OT), memória imediata (MI), atenção e cálculo (AC), memória de evocação (ME), linguagem (LING), capacidade visuoespacial (CVE). Cada item é pontuado em 0 ou 1, ou seja, de acordo com a realização ou não da tarefa, podendo perfazer um total de no máximo 30 pontos. O valor de normalidade segundo o estudo de Brucki et al. para a população brasileira é de: para analfabetos ≥ 20 ; escolaridade entre 1-4 anos ≥ 25 ; entre 5-8 anos ≥ 27 e com escolaridade maior do que 9 anos ≥ 28 (72). Os valores de normalidade para cada domínio fora previamente determinados (73). O questionário do MEEM está disponível **Anexo C**. Por ser um teste cujo resultado é expresso apenas em termos quantitativos, fatores como quadro de depressão poderiam prejudicar o rendimento do paciente (74), tendo em conta este fato, o GDS também foi aplicado para todos os pacientes.
 6. GDS: A avaliação de sintomas depressivos foi realizada com o teste "*Geriatric Depression Scale*" (**Anexo D**). Foram aplicadas 15 perguntas para identificar sintomas depressivos, portanto a sua pontuação variou de 0 - 15 pontos. Sua pontuação total é de 15 pontos, sendo um indicador
-

relativamente estável do humor do entrevistado, contem 15 perguntas negativas/afirmativas, para as quais um resultado de ≥ 5 ou mais pontos diagnostica depressão de leve a moderada, sendo que a pontuação igual ou maior que ≥ 11 caracteriza depressão grave. Esse teste tem sido utilizado clinicamente para a detecção de sintomas depressivos no idoso e para monitoramento ao longo do tempo (75,76).

4 Análise Estatística

Os dados numéricos são apresentados como média $\pm$ DP (desvio padrão) para as variáveis que apresentam distribuição normal e com percentual para as variáveis sem distribuição normal.

Para a correlação entre as variáveis foi utilizado o teste não paramétrico de *Spearman*.

Para a comparação de dados entre grupos de indivíduos distribuídos de acordo com os percentis de testosterona (valores séricos) foram utilizados testes não paramétricos: Kruskal-Wallis e Mann Whitney.

Foram criados modelos lineares generalizados (MLG) com distribuição de Poisson e função de ligação identidade (77) para explicar bivariadamente cada domínio do MEEM, o MEEM total e o GDS segundo cada uma das características de interesse. Foram criados os mesmos modelos com todas as características que conjuntamente apresentam plausibilidade de influenciar nas escalas, ou quando possível selecionadas as características que isoladamente apresentaram significância estatística com os respectivos desfechos ou que apresentaram nível de significância inferior a 0,2 ($p < 0,20$).

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%. Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando o software *IBM SPSS Statistics*, versão 21.0, e os gráficos apresentados foram elaborados no *SPSS 21.0* e no *Microsoft Excel 2003*.

5 *Resultados*

5.1 Características da amostra

O estudo observacional foi composto por 60 homens idosos, com idades entre 62 e 87 anos ($73,5 \pm 5,9$), sendo que 11 homens estavam na faixa etária entre 60 e 69 anos, 41 homens entre 70 e 79 anos e 8 indivíduos com idade ≥ 80 anos (Figura 3).

Figura 3 - Histograma da distribuição das idades da casuística. Destaca-se que a maior proporção da amostra compreende os idosos entre 71 - 75 anos.

As características clínicas e laboratoriais da amostra estão demonstradas na **Tabela 1** e pode-se observar que o nível de escolaridade teve uma variação entre 3 a 22 anos ($9,5 \pm 4,5$); sendo que nenhum homem se declarou analfabeto, 16 homens tinham entre 1-4 anos de escolaridade, 10 homens entre 5-8 anos e 34 indivíduos com 9 ou mais anos.

O IMC variou de 53,2 a 106,8 kg/m² ($26,9 \pm 3,9$), posto isto: 34 (55%) homens apresentaram sobrepeso e 8 indivíduos (15%) obesidade. Dentre as doenças crônicas mais comuns destacaram-se: hipertensão (HAS) em 33 (55%) pacientes, seguida de dislipidemia em 26 (45%), diabetes (DM) em 20 (33%), insuficiência cardíaca crônica (ICC) em (17%) e hipotireoidismo em 8 (15%) pacientes. Porém, vale a pena ressaltar que todos os idosos apresentaram bom controle clínico e metabólico. Na amostra da pesquisa, 18 homens não possuíam nenhuma das doenças crônicas destacadas neste estudo, 11 homens apresentaram uma doença e 31 homens duas ou mais doenças crônicas.

Com relação às análises laboratoriais, as concentrações séricas de TT variaram de 53 a 973 ng/dL ($431,6 \pm 179,6$); TL de 1,1 a 14,5 pmol/L ($7,58 \pm 2,8$); estradiol de 15 a 56 ng/dL ($27,1 \pm 9,7$). Sendo que, 16 homens tinham TT menor do que 300 e 22 homens tinham TL menor que 6,5pmol/L.

Tabela 1 Características da amostra quanto à idade, à escolaridade, ao IMC, às comorbidades e aos parâmetros laboratoriais.

CARACTERÍSTICAS			
Pacientes (n=60)	Média ± DP	n	(%)
Idade (anos)	73,5 ± 5,9		
Escolaridade (anos)	9,5 ± 4,5		
IMC (Kg/m ²)	26,9 ± 3,9		
IMC ≤ 25 (%)		19	30
IMC >25 - ≤ 30 (%)		33	55
IMC > 30 (%)		8	15
HAS		33	55
DM		20	33
ICC		10	17
Dislipidemia		26	45
Hipotireoidismo		8	15
TT (ng/dL)	431,6 ± 179,6		
TL (pmol/L)	7,58 ± 2,8		
Estradiol (pg/mL)	27,1 ± 9,7		
DP, desvio padrão; IMC, índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; ICC: insuficiência cardíaca crônica; TT: testosterona total; TL: testosterona livre;			

A pontuação do MEEM total, das funções cognitivas e do GDS estão apresentadas na **Tabela 2**. A pontuação do MEEM total variou de 17 a 30 pontos ($26,8 \pm 2,9$). Nas análises da amostra, 20/60 indivíduos apresentaram pontuação do MEEM total abaixo do esperado de acordo com a escolaridade (**Figura 4**; $r=0,55$, $p < 0,0001$). O desempenho da função cognitiva OT variou entre 3 a 5 pontos, ($4,8 \pm 0,5$); da OE entre 3 a 5 pontos ($4,9 \pm 0,3$); da MI entre 1 a 3 pontos, ($2,9 \pm 0,4$); da AC entre 0 a 5 pontos ($3,6 \pm 1,8$); da ME entre 0 a 3

pontos ($2,3 \pm 0,9$); da LING entre 4 a 8 pontos ($7,7 \pm 0,6$); e da CCV entre 0 a 1 ponto ($0,5 \pm 0,5$). Destes 20 idosos que apresentaram MEEM abaixo do esperado, 6 (30%) indivíduos também tinham a TT <303 ng/dL.

Tabela 2 - Pontuação do MEEM total, de seus domínios e do GDS em 60 indivíduos idosos.

Testes utilizados (pontuação)	Média $\pm$ DP
MEEM (30 pontos)	$26,8 \pm 2,9$
OT (0-5 pontos)	$4,8 \pm 0,5$
OE (0-5 pontos)	$4,9 \pm 0,3$
MI (0-3 pontos)	$2,9 \pm 0,4$
AC (0-5 pontos)	$3,6 \pm 1,8$
ME (0-3 pontos)	$2,3 \pm 0,9$
LING (0-8 pontos)	$7,7 \pm 0,6$
CCV (0-1 ponto)	$0,5 \pm 0,5$
GDS (0-15 pontos)	$2,4 \pm 2,4$

MEEM, mini exame do estado mental; OT, orientação temporal; OE, orientação espacial; MI, memória imediata; AC; atenção e cálculo; ME, memória de evocação; LING, linguagem; CCV, capacidade construtiva visual; GDS, escala de depressão geriátrica;

Figura 4 - Correlação entre a pontuação do MEEM total de acordo com a escolaridade dos 60 indivíduos idosos. Observa-se que quando maior é a pontuação do MEEM maior é a escolaridade dos indivíduos.

Para analisar o MEEM de acordo com as concentrações séricas de TT, foram categorizados em três grupos percentis (primeiro ≤ 303 ng /dL; segundo entre 304 - 533ng/dL; terceiro ≥ 534 ng/dL) e comparados com a pontuação. Os pacientes do terceiro tercil apresentaram maior pontuação no MEEM ($27 \pm 3,4$), do que do primeiro ($26,5 \pm 3,1$) e segundo tercil ($26,9 \pm 2,5$) (**Figura 5**). Sendo que a escolaridade do terceiro tercil também foi maior que o primeiro e segundo tercil, com significância estatística ($p = 0,006$) (**Tabela 3**).

Figura 5 - Distribuição da pontuação do MEEM total de acordo com os valores da concentração da TT sérica ($p>0,05$), divididas em percentis em 60 idosos: primeiro grupo TT variou de 53 ng/dL a 303 ng/dL; o segundo de 304 ng/dL a 533 ng/dL e o terceiro ≥ 534 ng/dL.

Tabela 3 -Pontuação do MEEM total e GDS de acordo com a distribuição das concentrações sérica de testosterona em 60 indivíduos idosos.

Tercil da TT	≤ 25 th	25 th/75th	≥ 75 th	p
Valor da TT	(53 ng/dL a 303 ng/dL)	(304 ng/dL a 533 ng/dL)	(≥ 534 ng/dL)	
Pacientes (n)	16	29	15	
Escolaridade (anos)	6,6 ± 3,9	10,3 ± 4,3	11,5 ± 3,8	0,006
MEEM (30 pontos)	26,5 ± 3,1	26,9 ± 2,5	27 ± 3,4	0,74
OT (0-5 pontos)	4,7 ± 0,5	4,9 ± 0,3	4,7 ± 0,4	0,09
OE (0-5 pontos)	4,8 ± 0,5	4,9 ± 0,2	5 ± 0	0,37
MI (0-3 pontos)	2,8 ± 0,5	2,9 ± 0,3	3 ± 0	0,62
AC (0-5 pontos)	4,0 ± 1,5	3,2 ± 1,9	3,9 ± 1,8	0,25
ME (0-3 pontos)	2,0 ± 0,9	2,4 ± 0,7	2,4 ± 1,0	0,24
LING (0-8 pontos)	7,6 ± 0,5	7,8 ± 0,3	7,5 ± 1,0	0,19
CCV (0-1 ponto)	26,5 ± 3,1	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,5	0,44
GDS (0-15 pontos)	3,4 ± 3,1	2,3 ± 2,2	1,3 ± 0,5	0,04

TT, testosterona total; MEEM, mini exame do estado mental; OT, orientação temporal; OE, orientação espacial; MI, memória imediata; AC; atenção e cálculo; ME, memória de evocação; LING, linguagem; CCV, capacidade construtiva visual; GDS, escala de depressão geriátrica.

A **Tabela 4** fornece as correlações entre função cognitiva, variantes clínicas e concentrações séricas de esteróides em homens idosos. Como pode ser observado, houve uma correlação negativa entre idade e as concentrações séricas de TT ($r=-0,36$; $p=0,003$), TL ($r=-0,32$; $p=0,01$) e estradiol ($r = -0,24$; $p = 0,06$) e houve também uma correlação positiva da idade com o GDS ($r=0,3$; $p=0,016$). Porém não foram observadas correlações significativas entre a idade e a pontuação do MEEM total/função.

Tabela 4 - Correlação entre as variáveis clínicas, pontuação do MEEM total e cada função cognitiva, GDS e concentrações dos esteroides séricos.

		IDADE	ESC	IMC	MEEM	OT	OE	MI	AC	ME	LING	CCV	GDS	ESTR	TT	TL
Pontos					(0-30)	(0-5)	(0-5)	(0-3)	(0-5)	(0-3)	(0-8)	(0-1)	(0-15)			
r	IDADE		-0,40	0,12	-0,19	-0,11	-0,2	0,01	-0,17	-0,07	-0,22	-0,11	0,3	-0,24	-0,36	-0,32
P			0,001	0,35	0,14	0,37	0,12	0,93	0,18	0,54	0,08	0,37	0,016	0,06	0,003	0,01
r	TT	-0,36	0,48	-0,45	0,17	-0,04	0,26	0,05	0,09	0,19	0,15	0,04	-0,32	0,38		0,68
P		0,003	< 0,0001	0,0002	0,17	0,73	0,04	0,69	0,47	0,12	0,23	0,71	0,01	0,002		P<0,0001
r	TL	-0,32	0,22	-0,14	-0,03	-0,18	0,21	-0,07	-0,02	0,13	-0,12	0,08	-0,27	0,38	0,68	
P		0,01	0,08	0,27	0,8	0,15	0,1	0,55	0,82	0,31	0,36	0,54	0,03	0,002	P<0,0001	
r	ESTRADIOL	-0,24	0,26	0,02	0,14	-0,02	0,11	0,23	0,006	0,17	0,09	0,20	-0,23		0,37	0,38
P		0,06	0,04	0,85	0,27	0,87	0,40	0,07	0,95	0,18	0,46	0,11	0,07		0,003	0,002
r	IMC	0,12	-0,4		-0,3	-0,24	-0,11	-0,04	-0,18	-0,22	-0,25	0,02	0,15	-0,04	-0,45	-0,14
P		0,35	0,001		0,01	0,06	0,36	0,72	0,15	0,08	0,04	0,87	0,24	0,76	0,0002	0,27

TT, testosterona total; TL, testosterona livre; IMC, índice de massa corpórea; ESC, escolaridade; MEEM, mini exame do estado mental; OT, orientação temporal; OE, orientação espacial; MI, memória imediata; AC; atenção e cálculo; ME, memória de evocação; LING, linguagem; CCV, capacidade construtiva visual; GDS, escala de depressão geriátrica; ESTR, estradiol.

Foi identificada uma correlação significativa positiva entre escolaridade e as concentrações séricas de TT ($r=0,48$; $p<0,0001$), com as concentrações de estradiol ($r=0,26$; $p=0,04$) e interessante também uma correlação negativa entre o nível educacional com o IMC ($r=-0,40$; $p=0,001$) (**Figura 6**).

Figura 6 - Correlação entre o IMC e a escolaridade. Observa-se que quando maior a escolaridade, menor é o IMC.

Como era de se esperar houve uma correlação significativa negativa do IMC com as concentrações séricas TT ($r=-0,45$; $p=0,0002$) (**Figura 7**). As concentrações séricas de TT também foram divididas em três grupos de percentis (primeiro tercil ≤ 303 ng /dl; segundo tercil entre 304-533ng/dL; terceiro tercil ≥ 534 ng/dL), para se analisar o IMC. No primeiro tercil ($n= 16$) a média do IMC foi de $29,4 \pm 4,6$, no segundo tercil ($n= 29$) a média foi de $26,5 \pm 3,1$ e no terceiro tercil ($n= 15$) foi de $25,2 \pm 3,6$ ($p= 0,023$).

Vale destacar que o IMC também apresentou correlações negativas com a pontuação do MEEM total ($r =-0,3$; $p=0,01$) e com a função Linguagem ($r=-0,25$; $p = 0,04$). Porém não foram identificadas correlações do IMC com as concentrações séricas de TL, estradiol e com as demais funções do MEEM e GDS.

As concentrações séricas de TT não demonstraram correlações significativas com o MEEM total e as funções cognitivas, exceto com a função Orientação Espacial ($r=0,26$; $p=0,04$).

Figura 7 - Correlação negativa entre as concentrações séricas de TT e o IMC. Podemos observar que quanto maior o IMC, menores são as concentrações séricas de TT.

Para verificar se cada uma das características de interesse da pesquisa teve alguma influência na pontuação do MEEM total foram realizadas análises multivariadas. Conforme pode observar-se na **Tabela 5**, apenas a escolaridade influenciou significativamente no MEEM total, tanto isoladamente ($p=0,013$), como após ajuste das variáveis de interesse ($p = 0,029$). Para as demais variáveis, como: idade, IMC, parâmetros hormonais e doenças crônicas não encontramos correlação com a pontuação do MEEM.

Tabela 5 - Análises ajustadas e não ajustadas e para se avaliar a influência hormonal na pontuação do MEEM total em 60 idosos.

Variável	Não ajustado		Ajustado	
	β ($\epsilon\pi$)	p	β ($\epsilon\pi$)	p
Idade (anos)	-0,133 (0,117)	0,255	-0,041 (0,149)	0,783
Escolaridade (anos de estudo)	0,374 (0,151)	0,013	0,398 (0,183)	0,029
IMC (Kg/m ²)	-0,206 (0,169)	0,223		
Estradiol	0,046 (0,071)	0,521	0,026 (0,077)	0,734
Testosterona Total	0,002 (0,004)	0,526	-0,011 (0,012)	0,363
Testosterona Livre	-0,016 (0,243)	0,949	0,099 (0,533)	0,853
HAS	0,743 (1,352)	0,583		
DM	1,138 (1,435)	0,427		
ICC	0,214 (1,492)	0,886		
DLP	-0,333 (1,353)	0,805		
Hipotireoidismo	0,049 (1,877)	0,979		

MLG com distribuição Poisson e função de ligação identidade; β : Coeficiente estimado; $\epsilon\pi$: Erro padrão; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; ICC: insuficiência cardíaca crônica.

Foram realizadas as mesmas análises ajustadas e não ajustadas para todas as funções cognitivas do MEEM, com cada uma das características de interesse. Com exceção da função Atenção e Cálculo, não foram identificadas associações da pontuação com a idade, IMC e presença de doenças crônicas. Foi observada que a função Atenção e Cálculo teve associação significativa com escolaridade, tanto isoladamente ($p < 0,001$), quanto após ajustes das variáveis de interesse ($p < 0,001$), como demonstrado na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Análises ajustadas e não ajustadas analisando as características clínicas e laboratoriais na função cognitiva Atenção e Cálculo do MEEM em 60 idosos.

Variável	Não ajustado		Ajustado	
	β ($\epsilon\pi$)	p	β ($\epsilon\pi$)	p
Idade (anos)	-0,055 (0,042)	0,183	-0,03 (0,051)	0,555
Escolaridade (anos de estudo)	0,217 (0,055)	<0,001	0,255 (0,066)	<0,001
IMC (Kg/m ²)	-0,069 (0,059)	0,239		
Estradiol	0,002 (0,027)	0,932	-0,009 (0,027)	0,737
Testosterona Total	0,001 (0,001)	0,560		
Testosterona Livre	-0,015 (0,087)	0,866	-0,154 (0,114)	0,175
HAS	0,269 (0,496)	0,588		
DM	0,488 (0,535)	0,361		
ICC	-0,303 (0,538)	0,574		
DLP	-0,337 (0,496)	0,497		
Hipotireoidismo	-0,084 (0,684)	0,902		

MLG com distribuição Poisson e função de ligação identidade; β : Coeficiente estimado; $\epsilon\pi$: Erro padrão; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; ICC: insuficiência cardíaca crônica.

Vale ressaltar que nenhuma das características avaliadas ou parâmetros hormonais influenciaram estatisticamente as demais funções cognitivas do MEEM ($p > 0,05$), exceto pela influência das concentrações séricas de TT sob Orientação Espacial, a qual não foi mantida na análise multivariada.

E finalmente para analisar possíveis interferências das patologias destacadas na pesquisa, como: hipertensão, dislipidemia, diabetes, insuficiência cardíaca crônica e hipotireoidismo, dividimos em três grupos. O primeiro grupo compreendeu 18 homens que não possuíam nenhuma destas doenças crônicas, o segundo grupo 11 indivíduos com uma doença crônica e o terceiro grupo 31 idosos com duas ou mais patologias. Em relação a pontuação do MEEM total, o

primeiro grupo obteve a pontuação de $26,3 \pm 3,1$, o segundo grupo de $27,3 \pm 2,9$ e o terceiro grupo de $27 \pm 2,7$ ($p \geq 0.05$).

5.2 Análise do GDS

O GDS teve variação de 0 a 8 pontos ($2,4 \pm 2,4$) (**Tabela 2**). Nas análises individuais, 50 idosos não apresentaram sintomas depressivos (0 a 4 pontos) e os outros 10 indivíduos da amostra tiveram uma pontuação classificada como depressão leve a moderada (5 a 8 pontos). Entretanto, nenhum idoso obteve o escore maior ou igual a 11 pontos, que seria considerado depressão grave.

Dentre estes 50 idosos que pontuaram de 0 a 4 no GDS, sendo considerados sem sintomas depressivos, apenas 14 indivíduos apresentaram MEEM total abaixo do esperado e 3/14 apresentaram TT < 303 ng/dL.

Já os outros 10 idosos, que pontuaram entre 5 a 8 pontos no GDS, 5/10 tinham TT < 303 ng/dL.

Dentre os 10 casos com GDS > 5, 5/10 também apresentaram MEEM total abaixo do esperado e, como já citado anteriormente, 3/5 com TT < 303 ng/dL.

Conforme pode ser observado na **Tabela 3**, o GDS apresentou correlação negativa com as concentrações séricas de TT ($r=-0,32$, $p=0,01$) e com as concentrações séricas de TL ($r=-0,27$, $p=0,03$), além de uma correlação positiva com idade ($r=0,3$, $p=0,01$). Com as demais variáveis, como: estradiol ($r=-0,23$, $p=0,07$) e IMC, não observamos correlações significativas com a pontuação do GDS.

A **Tabela 7** trás as análises das características de interesse da pesquisa em relação à pontuação no GDS. Observamos que idade ($p=0,004$); IMC ($p=0,034$); TT ($p < 0,001$); TL ($p < 0,001$); hipertensão arterial ($p=0,001$) e insuficiência cardíaca ($p=0,032$) tiveram influência significativa na pontuação do GDS. Conjuntamente, após ajustados, tem-se que o aumento da idade aumentou significativamente a pontuação do GDS ($p = 0,021$), a cada aumento de uma unidade da concentração sérica de TL resultou em diminuição de 0,121 de pontos no desempenho do GDS ($p = 0,045$). Idosos portadores de hipertensão arterial apresentaram aumento médio de 1,43 pontos na escala do GDS ($p < 0,001$).

.

Tabela 7 - Análises não ajustadas e ajustadas para explicar a influência hormonal na pontuação do GDS em 60 idosos

Variável	Não ajustado		Ajustado	
	β ($\varepsilon\pi$)	p	β ($\varepsilon\pi$)	p
Idade (anos)	0,086 (0,03)	0,004	0,081 (0,035)	0,021
Escolaridade (anos de estudo)	-0,052 (0,034)	0,124	-0,008 (0,047)	0,865
IMC (Kg/m ²)	0,121 (0,057)	0,034		
Estradiol	-0,032 (0,018)	0,068		
Testosterona Total	-0,004 (0,001)	<0,001		
Testosterona Livre	-0,238 (0,063)	<0,001	-0,121 (0,061)	0,045
HAS	1,265 (0,395)	0,001	1,426 (0,387)	<0,001
DM	0,469 (0,438)	0,284		
ICC	-0,878 (0,408)	0,032	-0,984 (0,383)	0,010
DLP	0,442 (0,407)	0,277		
Hipotireoidismo	0,327 (0,586)	0,577		

MLG com distribuição Poisson e função de ligação identidade; β : Coeficiente estimado; $\varepsilon\pi$: Erro padrão; IMC: índice de massa corpórea; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipidemia; ICC: insuficiência cardíaca crônica.

Foi avaliado, ainda, o GDS de acordo com as concentrações séricas de TT divididas em três grupos de percentis (primeiro ≤ 303 ng /dl; segundo tercil entre 304-533ng/dL; terceiro ≥ 534 ng/dL).) Através da **Figura 8** pode ser observado que pontuações menores no GDS estão terceiro percentil ($1,3 \pm 0,5$) e as maiores (depressão leve/moderada) no primeiro percentil ($3,4 \pm 3,1$), apresentando diferenças significativas ($p=0,04$).

Figura 8 - Distribuição da pontuação do GDS de acordo com valores das concentrações séricas de TT divididas em percentis em 60 idosos. TT no primeiro percentil variou de 53 ng/dL a 303 ng/dL; no segundo de 304 ng/dL a 533 ng/dL e no terceiro ≥ 534 ng/dL.

E finalmente, para analisar possíveis interferências das patologias crônicas destacadas na pesquisa no desempenho do GDS, como já citado anteriormente, os pacientes foram divididos em 3 grupos quanto ao número de doenças. O primeiro grupo compreendeu 18 homens que não possuíam nenhuma destas doenças crônicas, o segundo grupo 11 indivíduos com uma doença crônica e o terceiro grupo 31 idosos com duas ou mais patologias. Em relação a pontuação do GDS, o primeiro grupo foi de $1,56 \pm 1,7$, o segundo grupo foi $2,91 \pm 3,0$ e o terceiro grupo $2,65 \pm 2,3$ ($p > 0,05$).

6 *Discussão*

Considerando a tendência mundial no aumento da expectativa de vida, as alterações cognitivas têm sido cada vez mais observadas nos idosos, e chamam a atenção por comprometerem a qualidade de vida e aumentarem a morbidade, sendo importante a busca por fatores determinantes com o objetivo de se implantar medidas preventivas.

Sabe-se que o envelhecimento está associado ao comprometimento da cognição. Estudos recentes discutem o efeito dos esteroides sexuais, que também têm sua síntese diminuída com a idade, sobre a função cognitiva (78). Entretanto, os dados da literatura são controversos e, por isso, neste trabalho avaliamos a influência dos esteroides sexuais sobre a cognição por intermédio de um teste de rastreio de fácil aplicação, para que possa auxiliar os profissionais da saúde para um olhar mais atento.

Realizamos uma pesquisa observacional, com amostra de pacientes inscritos no Serviço Geriátrico do HC/USP, que consistiu de 60 pacientes. Embora a casuística não tenha número expressivo de pacientes, destacamos que os indivíduos possuíam idade mais avançada do que a maioria dos estudos, sendo que muitos de nossos pacientes possuíam idade > 70 anos, enquanto que outras séries compreenderam além de idosos, adultos também entre 40 e 50 anos (79,80). Ressaltamos que as nossas dificuldades em aumentar o tamanho da amostra decorreram por não comparecimento do paciente e pelo critério de inclusão do intervalo de tempo, pois entre a avaliação neuropsicológica e as análises laboratoriais/clínicas não poderia ser maior do que 3 meses (90 dias).

Diferentemente do esperado, não encontramos correlação entre a idade e a pontuação global do MEEM e nem das suas funções separadamente. Sabemos que o efeito do envelhecimento na cognição foi claramente

demonstrado em estudo longitudinal realizado na Austrália, com 958 homens idosos, os quais após um seguimento de 5 anos, apresentaram um declínio significativo de aproximadamente 3 pontos no MEEM (81). Entretanto, identificamos que 30% dos indivíduos idosos da nossa amostra tinham pontuação abaixo do esperado no MEEM. Portanto, não podemos afastar que o tamanho da amostra possa ter sido fator importante para a ausência de correlação, além da presença de doenças crônicas, cujos antecedentes de controle clínico são desconhecidos, possa ter influenciado os resultados.

Porém encontramos uma correlação negativa entre idade e escolaridade, que pode ser pelo fato que até alguns anos atrás, a população brasileira tinha menos acesso aos estudos e os homens possuíam o papel de provedor, começando a trabalhar muito jovem para manter o sustento da família. Assim a escolaridade da população brasileira, difere dos dados de populações de países desenvolvidos. Ressaltamos que utilizamos um teste com pontuação padronizada de acordo com a escolaridade da nossa população no MEEM (72). Interessantemente, observamos que a escolaridade da nossa casuística foi alta comparada à população geral dos brasileiros idosos, que possui em média 3 anos de escolaridade (82). A maioria dos indivíduos deste estudo declarou possuem pelo menos 9 anos estudo ($9,5 \pm 4,5$). Não poderíamos ter utilizado a padronização americana ou europeia, o que facilitaria a comparação dos resultados no desempenho do MEEM, devido ao fato de que o ensino fundamental é bastante heterogêneo no nosso meio.

Encontramos também que o nível educacional se correlacionou positivamente com as concentrações séricas de TT e estradiol e negativamente com o IMC. Uma hipótese seria que as pessoas que possuem mais

escolaridade/informação, tendem a cuidar mais da saúde, com melhores hábitos alimentares e a prática de atividade física regular, o que resultaria em menor IMC.

Para a avaliação, a cognição e a presença de traços depressivos, utilizamos dois testes de rastreio, ambos de fácil aplicação e muito aplicado no nosso meio clínico. Mais um diferencial da presente pesquisa em relação aos estudos publicados (32, 37) consistiu em analisar a pontuação do MEEM separadamente, dando a possibilidade de verificar se alguma função cognitiva teve correlação com as variáveis de interesse.

Um achado interessante, foi a correlação positiva entre escolaridade e a pontuação do MEEM global, que vai ao encontro de com o que a literatura tem discutido sobre o risco de desenvolvimento de declínio cognitivo ao indivíduo. Têm-se destacado que fatores tais como baixa escolaridade e idade avançada corroboram para maior declínio das funções cognitivas (83). Este achado permite a aplicação de técnicas de intervenção, para melhorar o desempenho da função cognitiva global em idosos, tais como: a) estimulação cognitiva que refere-se à realização repetida de tarefas padronizadas, sendo muito comum no formato informatizado ou de games; b) treino cognitivo que centra-se na prática guiada de um conjunto de tarefas padronizadas que refletem determinadas funções cognitivas, por exemplo, memória, atenção, resolução de problemas, raciocínio, velocidade de processamento e; c) reabilitação cognitiva que destina-se a grupos clínicos e caracteriza-se tipicamente por envolver o paciente em uma gama de atividades gerais (incluindo a estimulação cognitiva) e discussões (comumente realizadas em grupos) e visam à melhoria geral do funcionamento cotidiano, cognitivo e social (84). Parece que essas intervenções são um fator relevante

para a preservação do funcionamento mental na velhice; verificou-se que aqueles idosos com maior escolaridade, maior suporte social, histórico de saúde positivo, maior engajamento social e com um estilo de vida positivo, possuem número menor de queixas subjetivas de memória e de sintomas depressivos e apresentam menor declínio cognitivo.

Esta influência da escolaridade no desempenho do MEEM, manteve-se importante inclusive em análise multivariada na função cognitiva Atenção e Cálculo, o que pode ter relação com a inteligência cristalizada, que possivelmente não sofreria alteração com o avançar da idade (11,16). Portanto, estes dados ratificam a hipótese inicial, que a escolaridade seria um fator protetor contra as perdas de desempenho cognitivo causadas pelo envelhecimento (85). A teoria da reserva cognitiva propõe que a educação fornece uma reserva cognitiva e neurológica, por meio de mudanças neuronais ou aumento da eficiência de redes de processamento, assim, os sintomas clínicos da degeneração decorrente da doença de Alzheimer, por exemplo, surgem mais tardiamente (86).

Os idosos constituem a população mais acometida pelas doenças crônicas. Na presente pesquisa, destacamos as doenças com maior prevalência na população idosa e sabe-se que estas podem afetar a cognição (87). O termo doença crônica é usado para designar patologias com um ponto em comum: são persistentes e necessitam de cuidados permanentes. Aqueles idosos citados na pesquisa com nenhuma doença crônica, não significavam que eles não possuíam doenças, mas apenas não apresentavam as doenças utilizadas nas análises. O cuidado que tivemos para que este fator não interferisse nos resultados foi selecionar apenas os pacientes que estivessem com bom controle

clínico das doenças. Entretanto, o fato de estarem bem controlados hoje, não afasta a possibilidade de influência destas doenças no desempenho atual dos testes, já que não temos a história do controle clínico pregresso à entrada no serviço.

Sabe-se que o envelhecimento é acompanhado por mudanças na composição corporal com tendência à diminuição da massa magra e aumento da gordura corporal e, como já citado anteriormente, concomitante diminuição das concentrações séricas de testosterona (88). A gordura visceral é considerada um órgão endócrino por também estar relacionada à síntese de estrógenos, indivíduos com maior quantidade de gordura visceral, estão mais fadados a apresentar em desequilíbrios hormonais. Assim, boa parte dos homens obesos apresentam sintomas de deficiência de testosterona; uma das explicações mais plausíveis para explicar este mecanismo é o aumento da conversão periférica de testosterona em estradiol, processo chamado de aromatização, que acontece de forma eficaz dentro dos adipócitos (89). Uma das limitações do presente estudo foi o de se utilizar o IMC, que pode superestimar a massa gorda em idosos, ao invés de um exame mais específico para avaliação corporal, como por exemplo, a bioimpedância (90,91,92). Porém, outros trabalhos também utilizaram o IMC em idosos e, semelhantemente aos nossos dados, encontraram correlação negativa entre IMC e concentrações séricas de testosterona total. Destacamos que em um grande estudo transversal, que avaliou as concentrações séricas de testosterona total em 1241 homens entre 38 a 70 anos de idade (*Massachusetts Male Aging Study*), identificou que concentrações baixas de testosterona estavam associadas com índice de massa corporal maior (93). Similarmente, em cauística chinesa com 314 homens com mais de 65 anos observou-se que as

concentrações de testosterona total na população obesa foram significativamente mais baixas do que na população não-obesa; porém, não houve uma correlação negativa entre as concentrações de testosterona e a gravidade da obesidade (94). Interessantemente, ganhos de aproximadamente 5Kg de peso em gordura, reduzem os níveis séricos de testosterona em aproximadamente 15 – 20% (89).

Nas análises do presente estudo identificamos uma correlação negativa entre o IMC e a pontuação do MEEM total e o domínio Linguagem. A literatura tem reportado que a obesidade associa-se com *deficit* de memória e disfunção cognitiva em adultos de meia-idade e mais velhos (88). Em um estudo brasileiro, com 80 indivíduos entre 60 e 70 anos, de ambos os gêneros, que foram submetidos à perda intencional de peso, foi constatada que a diminuição de IMC resultou em melhor desempenho em teste cognitivo global, na aprendizagem auditivo-verbal, em questionário de queixas de memória, na linguagem e na função executiva. Entretanto, em pacientes acima de 70 anos, a influência da diminuição de IMC não possuiu impacto na função cognitiva, havendo até piora no desempenho em alguns casos (95). Sugerimos com os nossos dados que o IMC possui influência negativa na função cognitiva global, e especulamos que a ausência de melhora, após perda de peso em idosos, reportada pela literatura, possa advir de efeitos em longo prazo, irreversíveis, das citocinas inflamatórias. Assim, nossos achados podem indicar que a correlação entre o IMC e o MEEM total possam ter influência indireta da testosterona, que se correlacionou com o IMC e, este último, com os parâmetros da cognição. Certamente, estudos futuros serão necessários para demonstrar como a obesidade afeta a cognição.

Estudos que avaliaram a fluência verbal e IMC, um deles com uma casuística semelhante a nossa (N = 68), não encontrou correlação entre a linguagem e o IMC, e os autores concluíram que parece não haver evidência de comprometimento da fluência verbal semântica ou fonética em obesos. Porém, um estudo brasileiro encontrou que a diminuição do IMC estava relacionada com a melhora na função linguagem. Dessa forma, torna-se necessário mais estudos com focalização adequada das intervenções e análises para se verificar se reduzem possíveis *deficit* de linguagem, relacionados com o ganho de gordura (95,96). Considerando que o IMC também teve correlação negativa com as contrações de testosterona total, novamente não podemos afastar uma influência indireta da testosterona no desempenho global do MEEM e da função cognitiva Linguagem.

Como era de se esperar, identificamos que a idade teve uma correlação negativa com as concentrações séricas de TT, TL e estradiol, o que vai ao encontro com dados da literatura, nos quais homens com maior idade possuem concentrações mais baixas de testosterona, além de desempenho menor em alguma função cognitiva (32,33). Um estudo transversal mostrou que concentrações séricas maiores de testosterona estão relacionadas ao melhor desempenho cognitivo em idosos, mas não em homens mais jovens, especulando-se que o cérebro do idoso seja mais vulnerável às variações da testosterona para o declínio cognitivo (97). A grande variabilidade dos valores normais de testosterona sérica nos homens mais jovens (98) poderia justificar as divergências dos resultados com os idosos nas análises de correlação com o declínio cognitivo.

Porém não encontramos na nossa amostra correlação significativa entre o MEEM global e a maioria das funções cognitivas avaliadas com as concentrações sérias de estoroides sexuais, mas não podemos descartar o efeito do tamanho de amostra. Estudos têm demonstrado que menores concentrações séricas de testosterona e estradiol são preditoras de pior desempenho em algumas funções cognitivas, como: memória verbal e atenção (36,37). Adicionalmente, em pesquisas de reposição de testosterona observou-se uma melhora de algumas funções cognitivas, em especial: habilidade espacial e memória (40,41). Na nossa amostra, observamos que 11/20 (55%) homens com níveis de TT inferiores a 300 ng/dL apresentaram a pontuação do MEEM abaixo do esperado em relação a sua escolaridade.

Por outro lado, em uma outra casuística americana, publicada neste ano, de estudo de reposição com testosterona em 788 homens com idade maior de 65 anos, divididos em dois grupos: um com 394 homens com as concentrações séricas de testosterona inferior a 275 ng/dL, foram designados a receber testosterona e o outro grupo com 394 homens a receber placebo. A função cognitiva foi avaliada através do *Cognitive Function Trial*, no fim do estudo conclui-se que homens mais velhos, com baixa concentração de testosterona e que apresentavam comprometimento da memória, após um ano de tratamento com testosterona não apresentaram melhora significativa da memória e das funções cognitivas, em comparação com o grupo placebo (78).

Adicionalmente, dados da literatura demonstraram a relação do estradiol com a função cognitiva, maiores concentrações séricas estavam associados à melhora na memória verbal (41). No presente estudo, não encontramos nenhuma influência dos valores do estradiol na *performance* global do MEEM.

Tais divergências podem ser decorrentes do tamanho da amostra, diferenças entre os métodos analíticos de dados adotados, diferenças nas análises hormonal e pelo uso de diferentes medidas cognitivas.

Entretanto, a presente pesquisa revelou correlação positiva entre TT no desempenho da função cognitiva de Orientação Espacial. Estes resultados são consistentes com vários outros estudos (39,40,98,99,100). Em nossas análises, encontramos apenas correlação com a TT e não com a TL; todavia um grande estudo correlacional também não encontrou associação entre ambas concentrações de TT ou TL e desempenho em testes de Orientação espaciais (*Figural Relations test*) em uma amostra de 981 homens entre 48-80 (média de idade= 63 anos) (96). Não podemos afastar também que número significativo de indivíduos adultos, nos quais a frequência de problemas cognitivos é menor, possa ter influenciado os resultados. No entanto, ressaltamos um trabalho conduzido com 1107 homens, com idades entre 35-90 (média de idade 62±14 anos), nos quais as concentrações de TL mais elevadas foram associadas com um melhor desempenho no subteste Cubos do WAIS, mas não se correlacionou com as concentrações de TT (100). Assim, nestes dois estudos com amostras significativamente maiores que o presente estudo, um padrão diferente de resultados emergiu entre as concentrações séricas de TL e a função orientação espacial.

A depressão é a desordem psiquiátrica que mais afeta os idosos (101), elevando o grau de sofrimento, diminuição da qualidade de vida e o agravamento de patologias preexistentes. Porém, não podemos afirmar se a presença de doenças crônicas levaria o idoso a apresentar traços depressivos, ou se a depressão que aumentaria o risco para o desenvolvimento de doenças crônicas.

O que se sabe é que a depressão pode estar associada a mudanças hormonais e fisiológicas no organismo que aumentam a chance de desenvolver determinadas doenças. Já se relatou relação de episódios depressivos com problemas cardiovasculares, níveis elevados de cortisol, além de ter impacto no sistema nervoso autônomo, em fatores metabólicos (102).

Realizamos análises de correlação entre o desempenho do GDS e a presença doenças crônicas destacadas nesse estudo. Um dado relevante que encontramos versa que os idosos portadores de hipertensão arterial apresentaram um aumento médio de 1,43 pontos na escala do GDS. Estudos apontam para a importância do controle da hipertensão arterial, pois além do risco de desenvolverem depressão, estão associados ao declínio da habilidade cognitiva ao longo do tempo. Nos indivíduos idosos, a maioria dos estudos tem tido demonstrado desempenho mais baixo em diferentes testes de capacidade cognitiva com hipertensão comparados com aqueles com pressão arterial normal. As alterações mais importantes da função cognitiva são diminuição do desempenho em testes de memória visual, verbal, atividade psicomotora e alguns testes de inteligência (60). Embora, em nossa amostra não identificamos influência da hipertensão na avaliação global do MEEM e na análise individual das funções cognitivas.

Salientamos a correlação positiva entre idade e GDS, ou seja, quanto maior a idade, maior a pontuação do GDS. Assim, escalas de depressão para rastreamento de sintomas de depressão em idosos são importantes, pois permitem a detecção prévia da depressão, possibilitando uma intervenção adequada e prevenção de fatores de risco (103), bem como sua identificação

prévia à aplicação dos testes cognitivos é importante, pois pode influenciar os resultados dos testes.

Também identificamos uma correlação negativa do GDS com TT e TL, resultado similar com o da literatura, que demonstra que depressão em homens mais velhos estão associadas com baixa concentração de testosterona circulante; porém, dados de estudos prospectivos são limitados (104). Alguns estudos que têm examinado um potencial componente genético nas concentrações séricas dos esteroides, colocando alguns homens com maior risco de humor deprimido durante o envelhecimento (90). Semelhantemente, em outro estudo com 830 idosos do Iran, com idade média de 70 anos, no qual foi utilizada a mesma escala (GDS), também identificou correlação inversa entre as concentrações de TT e TL e número de sintomas depressivos (105). Esses achados são importantes no que se refere ao tratamento clínico, uma vez que muitos idosos fazem uso de antidepressivos e continuam apresentando sintomas depressivos, podendo a ausência de melhora significativa ser em decorrência de uma alteração hormonal.

Na nossa amostra, salientamos que 16 idosos tinham TT menor do que 303 ng/dL e 4/16 idosos tinham GDS alterado, entre 5-8 pontos. Estudos atestam a importância dos valores de testosterona na qualidade do humor, havendo melhora deste em homens com hipogonadismo, quando as concentrações de séricas de testosterona são restauradas ao normal após terapia de reposição hormonal. Esses efeitos consistiram em aumento do humor positivo e na redução do humor negativo (astenia, fadiga, irritabilidade), os quais foram observados muito rapidamente após o início do tratamento (dentro de três meses) (91,92). Análises que envolveram hormônios sexuais e depressão sugerem que o

hipogonadismo não-tratado pode estar associado ao desenvolvimento de depressão (90). O tratamento dos sintomas depressivos nos idosos possui muitos desafios e a detecção de novos fatores de influência sobre a depressão geriátrica pode ajudar na otimização da eficácia terapêutica.

Um estudo observacional para examinar a relação entre o desempenho do MEEM global e suas funções cognitivas, bem como o desempenho do GDS com variáveis primárias de interesse, sendo elas principalmente, concentrações séricas de esteroides sexuais. Porém, a causalidade das relações observadas não pode ser inferida a partir de nossos resultados, provavelmente devido ao tamanho da amostra. Por outro lado, foi suficiente para nos fornecer mais informações sobre a relação entre as concentrações séricas dos hormônios sexuais e a função cognitiva Orientação Espacial e a presença de sintomas depressivos em homens idosos. Salientamos dados de importância que foram obtidos e que podem ser adotados como medidas preventivas para o declínio cognitivo no idoso, tais como: cuidados com o peso e estímulo da escolaridade e o treino cognitivo durante o envelhecimento. O teste do GDS foi uma ferramenta útil para identificar presença de traços depressivos.

7 Conclusão

- Por meio do uso de um teste de rastreio que avaliou a função cognitiva global em idosos, não foi identificada influência das concentrações séricas de Testosterona Total, Testosterona Livre e Estradiol na pontuação global do MEEM.
 - Ao analisar separadamente os domínios do MEEM, verificou-se correlação positiva entre as concentrações séricas de Testosterona Total e a função Orientação Espacial.
 - O índice de massa corpórea apresentou correlação negativa com as concentrações séricas de Testosterona Total.
 - O índice de massa corpórea teve correlação negativa com desempenho global do MEEM e com a função linguagem; no entanto, deve ser elucidado se este achado representa um efeito deletério diretamente relacionado à massa gorda ou se representa um efeito aditivo de menores concentrações séricas de Testosterona Total dos pacientes com maior índice de massa corporal.
 - Foi identificada correlação positiva em anos de estudo com o desempenho global do MEEM e com a função Atenção Cálculo, sugerindo que escolaridade possa ter um efeito protetor na manutenção do desempenho cognitivo em idosos.
 - Houve uma clara influência da idade na presença de traços depressivos, avaliados por meio do GDS, em idosos.
-

- Foi observado que quanto menores as concentrações séricas de Testosterona Total e Testosterona Livre maior foi a pontuação do GDS, o que indica a presença de traços depressivos.

8 *Anexos*

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: FATORES HORMONAIS E AVALIAÇÃO COGNITIVA EM HOMENS IDOSOS
Pesquisador Responsável: Sami Liberman **Versão:** 2
Pesquisador Executante: Carolina de Carvalho Barros **CAAE:** 35354214.8.0000.0068
Co-autores: Valmari Cristina Aranha
Finalidade Acadêmica: Mestrado
Orientador: Dr. Irineu Tadeu Velasco
Instituição: HCFMUSP
Departamento: CLÍNICA MÉDICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 12696
Número do Parecer: 864.909
Data da Relatoria: 05/11/2014

Apresentação do Projeto: O estudo é relevante e de aplicabilidade imediata como suporte para tratamento de perda de cognição em idosos, tão frequente nesta faixa etária e tão limitante. A apresentação do projeto é adequada e completa com o projeto detalhado, os questionários, o cadastro, folha de rosto e TCLE. Carta do pesquisador respondendo as dúvidas levantadas pelo avaliador CAPPesq

Objetivo da Pesquisa: Avaliar a cognição pré e pós administração de testosterona em idosos. Carta do pesquisador respondendo as dúvidas levantadas pelo avaliador CAPPesq

Avaliação dos Riscos e Benefícios: risco: mínimo (aplicação de questionários)
benefício: entendimento da influência da testosterona indicado pelo médico do paciente em relação a cognição e memória

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: O pesquisador esclareceu os pontos necessários ressaltando que o pesquisador não interferirá na conduta de hormonioterapia. Que a indicação de tratamento será exclusiva mente do médico do paciente e que já existe um TCLE e a aprovação do projeto sobre administração de testosterona pela CAPPesq. Que a pesquisadora do projeto nem saberá a quem foi dado hormonioterapia e apenas checará os níveis séricos do hormônio para testar a associação com a cognição e a memória.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: a carta apresentada pelo pesquisador esclarece adequadamente todas as dúvidas como explicado acima.

Recomendações: Aprovado
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Sem pendências.
Situação do Parecer: Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP: Não

Anexo B

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº

..... APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD

(.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“FATORES HORMONAIS E AVALIAÇÃO COGNITIVA EM HOMENS IDOSOS”**

PESQUISADOR : Valmari Cristina Aranha

CARGO/FUNÇÃO: Psicóloga encarregada

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº

06/51377-0

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de psicologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐

RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 36 meses

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa relacionar as funções cognitivas (atenção, memória, orientação visuo-

espacial) e sintomas depressivos com os níveis de testosterona em homens idosos acompanhados no Ambulatório do Serviço de Geriatria do Instituto Central do Hospital das Clínicas da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

2 – Esta avaliação será realizada através de uma entrevista em que será aplicado um questionário elaborado para identificar queixas cognitivas e por alguns testes verbais ou gráficos, que avaliam as funções cognitivas.

3 – Não é esperado nenhum risco ou desconforto ao participante, exceto a perda do tempo em que o entrevistado se dedicou em realizar as atividades propostas.

5 – Não há benefício direto para o participante, espera-se que a avaliação das funções cognitivas possa ajudar na compreensão da associação entre níveis hormonais e o desempenho nas atividades de vida diária e consequente desenvolvimento de medidas interventivas na qualidade de vida dos homens idosos.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Valmari Cristina Aranha que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Éneas de Carvalho Aguiar, nº 155 – 8 andar, bloco 8 (NAPPEGG) Telefone(s) 2661-6639 e a Pesquisadora executante Carolina de Carvalho Barros. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br.

7 – Será respeitada liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e a interrupção na participação do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de suas atividades na Instituição.

8 – Será garantido o direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes, não sendo divulgado a identificação de nenhum participante;

9 – Será garantido o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores; 10 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

11 – Informo o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“FATORES HORMONAIS E AVALIAÇÃO COGNITIVA EM HOMENS IDOSOS”**

Eu discuti com a Dra. Valmari Cristina Aranha ou a Carolina de Carvalho Barros a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Linguagem – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

Avaliação em: / / Avaliador:

Pontuações máximas	Pontuações máximas
Orientação Temporal Espacial 1. Qual é o (a) Dia da semana? _____ 1 Dia do mês? _____ 1 Mês? _____ 1 Ano? _____ 1 Hora aproximada? _____ 1 2. Onde estamos? Local? _____ 1 Instituição (casa, rua)? _____ 1 Bairro? _____ 1 Cidade? _____ 1 Estado? _____ 1	Linguagem 5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta. _____ 2 6. Faça o paciente. Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá". _____ 1 7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. "Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa". _____ 3 8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: FECH E OS OLHOS. _____ 1 09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). (Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto) _____ 1 10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. _____ 1
Registros 1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo _____ 3	
3. Atenção e cálculo Sete seriado ($100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65$). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar apalavra MUNDO de trás para frente. _____ 5	
4. Lembranças (memória de evocação) Pergunte o nome das 3 palavras aprendidos na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. _____ 3

Anexo D

ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA - GDS

1. Está satisfeito (a) com sua vida? (não =1) (sim = 0)
2. Diminuiu a maior parte de suas atividades e interesses? (sim = 1) (não = 0)
3. Sente que a vida está vazia? (sim=1) (não = 0)
4. Aborrece-se com frequência? (sim=1) (não = 0)
5. Sente-se de bem com a vida na maior parte do tempo? (não=1) (sim = 0)
6. Teme que algo ruim possa lhe acontecer? (sim=1) (não = 0)
7. Sente-se feliz a maior parte do tempo? (não=1) (sim = 0)
8. Sente-se frequentemente desamparado (a)? (sim=1) (não = 0)
9. Prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? (sim=1) (não = 0)
10. Acha que tem mais problemas de memória que a maioria? (sim=1) (não = 0)
11. Acha que é maravilhoso estar vivo agora? (não=1) (sim = 0)
12. Vale a pena viver como vive agora? (não=1) (sim = 0)
13. Sente-se cheio(a) de energia? (não=1) (sim = 0)
14. Acha que sua situação tem solução? (não=1) (sim = 0)
15. Acha que tem muita gente em situação melhor? (sim=1) (não = 0)

Avaliação:

0 = Quando a resposta for diferente do exemplo entre parênteses.
--

1= Quando a resposta for igual ao exemplo entre parênteses.

Total > 5 = suspeita de depressão

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. J Psychiat Res 1983;17:37-49.

Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão Geriátrica (GDS) versão reduzida. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 1999, 57(2)-B:421-426.

Paradela EMP, Lourenço RA, Veras RP. Validação da escala de depressão geriátria em um ambulatório geral. Revista de Saúde Pública, 2005, 39(6):918-923.

Tabela para apresentação dos resultados do GDS

DATA	RESPOSTA SIM	RESPOSTA NÃO	PONTUAÇÃO TOTAL	CLASSIFICAÇÃO

9 Referências bibliográficas

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Síntese de indicadores sociais, 2010: revisão 2010. [Internet]. Rio de Janeiro; 2010. [acesso em: 2015 abril 14]. Disponível em <http://www.ibge.gov.br/estadosat/temas.php?sigla=mt&tema=sinopse-censodemografico>
 2. FUNDAÇÃO IBGE. Características demográficas e sócio-econômicas da população. Anuário Estatístico do Brasil, 2011.
 3. Alves JE, Cavenaghi S. Tendências demográficas, dos domicílios e das famílias do Brasil. Instituto de Economia da UFRJ, 2012.
 4. Schulman C, Lunelfeld B. The ageing male. World J Urol 2002; 10:4-10.
 5. Harrington J, Chiong TL. Obesity and Aging. Clin Chest Med, 2009; 30:609-614.
 6. Baltes PB. The aging mind: Potential and limits. The Gerontologist. 1993; 33:580-594.
 7. Baltes PB. On the incomplete architecture of human ontogeny. Selection, optimization, and compensation as foundation of developmental theory. American Psychologist. 1997; 52(4):366-380.
 8. Izquierdo I. Memória. Porto Alegre: ArtMed, 2002.
 9. Anstey KJ, Low LF. Normal cognitive changes in aging. Aust Fam Physician. 2004; 33(10):783-7.
 10. Flores-Mendoza C, & Nascimento E. Inteligência: o constructo melhor investigado em psicologia. Boletim de Psicologia. 2001; 51(114):37-64.
 11. Andrés-Puey A. Modelos psicométricos da inteligência. In C. Flores-Mendoza & R. Colom (Eds.), Introdução à psicologia das diferenças individuais. 2006; 73-100. Porto Alegre: Artmed.
-

12. Neri AL. Envelhecimento cognitivo. In E. V. Freitas, L. Py, F.A.X. Cançado, J. Doll & M. L. Gorzoni (Eds.), Tratado de geriatria e gerontologia. 2006; 1236-1244. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.

 13. Rozestraten RJA. Evolução inicial dos estudos da inteligência do idoso: mitos e fatos. Paidéia: Cadernos de Psicologia e Educação. 2002; 12(23): 149-162.

 14. Malloy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N et al. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed; 2010.

 15. Papalia DE, Olds SW. Desenvolvimento Humano. Porto Alegre: Artes Médicas. 2000.

 16. Christensen H. What cognitive changes can be expected with normal ageing? Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2001; 35:768-775.

 17. Fritsch T, McClendon MJ, Wallendal MS, Hyde TF, Larsen JD. Prevalence and Cognitive Bases of Subjective Memory Complaints in Older Adults: Evidence from a Community Sample. J Neurodegener Dis. 2014, Article ID 176843. doi:10.1155/2014/176843.

 18. Yassuda MS, Abreu VPS. Avaliação cognitiva do idoso. In FREITAS et al. Tratado de geriatria e gerontologia. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.p. 1486-1494.

 19. Malloy-Diniz LF. et al. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed, 2010.

 20. Demetriou A, Christou C, Spanoudis G, & Platsidou M.. The development of mental processing: Efficiency, working memory, and thinking. Monographs of the Society of Research in Child Development, 2002; 67:Serial Number 268.
-

21. Abreu VPS. Memória e envelhecimento. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual de Campinas. 2000, São Paulo.
 22. Baddeley AD. Working Memory: Theories, Models, and Controversies. Annual Review of Psychology. 2012; 63, 1-29.13.
 23. Cornoldi C, & Vecchi T. Visuo-spatial working memory and individual differences. Hove: Psychology Press. 2003.
 24. Logie RH. The Functional Organization and Capacity Limits of Working Memory. Current Directions in Psychological Science. 2011; 20(4), 240-245.
 25. Woodruff-Pak DS. The neuropsychology of aging. Malden MA: Blackwell Publishers.1997
 26. LUBINSKI, R. (1995). Dementia and Communication. San Diego, Singular Publishing Group.
 27. Ryan EB. Normal aging and language. In: Lubinski R, editor. Dementia and communication. San Diego, CA: Singular Publishing Group; 1995. p.240-53.
 28. Rowe JW, Kahn R. Successful aging. New York: Pantheon Books, 1998.
 29. Posner MI, Raichle M. Images of mind. Scientific American Library, New York, 1994.
 30. Mesulam MM. Principles of behavioral and cognitive Neurology. New York, NY: Oxford University Press, 2000.
 31. Baulieu E. Androgens and aging men. Mol. Cel. Endocrinol. 2002; 198:41-49
-

32. Moffat SD, Zonderman AB, Metter EJ, Blackman MR, Harman SM, Resnick SM. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:5001–5007.
 33. Durdiakova J, Ostatnikova D, Celec P. Testosterone and its metabolites – modulators of brain functions. *Acta Neurobiol Exp (Wars).* 2011; 71(4): 434-54.
 34. Gouchie C, Kimura D. The relationship between testosterone levels and cognitive-ability patterns. *Psychoneuroendocrinology.* 1991; 16:323–334.
 35. Simerly R, Chang C, Muramatsu M et al. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: An in situ hybridization study. *J Compar Neurol.* 1990; 294:76–95.
 36. T'Sjoen G, Goemaere S, De Meyere M, Kaufman JM. Perception of males' aging symptoms, health and well-being in elderly community-dwelling men is not relate to circulating androgen levels. *Psychoneuroendocrinology.* 2004, 29(2): 201-14.
 37. Barrett-Connor E, Goodman-Gruen D, Patay B. Endogenous sex hormones and cognitive function in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:3681–3685.
 38. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Asthana S, Brenner W, Peskind ER. Testosterone improves spatial memory in men with Alzheimer disease and mild cognitive impairment *Neurology.* 2005; 64(35):2063–2068.
 39. Hooven CK, Chabris CF, Ellison PT, Kosslyn SM. The relationship of male testosterone to components of mental rotation. *Neuropsychologia.* 2004; 42:782–790.
 40. Gordon HW, Lee PA. A relationship between gonadotropins and visuospatial function. *Neuropsychologia.* 1986; 24:563–576.
-

41. Cherrier MM, Matsumoto AM, Amory JK, Ahmed S, Bremner W, Peskind ER, Raskind MA, Johnson M, Craft S. The role of aromatization in testosterone supplementation: effects on cognition in older men. *Neurology*. 2005; 64:290–296.

 42. MacLusky NJ, Walters MJ, Clark AS et al. Aromatase in the cerebral cortex, hippocampus, and mid-brain: Ontogeny and developmental implications. *Mol Cell Neurosci*. 1994; 5:691–698.

 43. Young LA, Neiss MB, Samuels MH, Roselli CE, Janowsky JS. Cognition is not modified by large but temporary changes in sex hormones in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(1):280–8.

 44. Pope HG, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone Gel supplementation for men with refractory depression: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:105–111.

 45. Almeida OP, Waterreus A, Spry N, Flicker L, Martins RN: One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29:1071–1081.

 46. Tavares L, Takase E, Chaves AA, Schimdt B. & Guidoni BC. Programas de estimulação em idosos institucionalizados: efeitos da prática de atividades cognitivas e atividades físicas. *Revista Digital – Buenos Aires*. 2009; 13:129

 47. Ávila R. & Bottino CM. Atualização sobre alterações cognitivas em idosos com síndrome depressiva. *Ver. Bras. Psiquiatria*. 2006; 28(4):316-320.

 48. Xavier FMF, Ferraz MPT, Bertollucci P, Poyares D, Moriguchi EH. Episódio depressivo maior, prevalência e impacto sobre qualidade de vida, sono e cognição em octogenários. *Rev. Bras. Psiquiatria*. 2001; 23(2):62-70.

 49. Matsumoto AM. ‘Andropause’: are reduced androgen levels in aging men physiologically important? *West J Med*. 1993; 159:618–620.
-

50. Porto P, Hermolin M & Ventura P. Alterações neuropsicológicas associadas à depressão. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*. 2002; V.4, n.1.
51. Kenny AM, Fabregas G, Song C, Biskup B & Bellantonio S. Effect of testosterone on behavior, depression, and cognitive function in older men with mild cognitive loss. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004; 59:75–78.
52. Rozenhal M, Laks J. & Engelhardt E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. *Revista Psiquiatria*. 2004; 26(2):204-212.
53. Hughes CM Medication Non-Adherence in the Elderly: How big is the problem? *Drugs Aging*. 2004; 21(12):793-811.
54. Santos R, Bicalho M, Mota P, Oliveira D, Moraes EN. Obesidade em idosos. *Revista Médica Minas Gerais*. 2013;23:64-73.
55. Eliolopolus C. *Enfermagem Gerontológica*. 2011,7.ed. Porto Alegre: Artmed.
56. Han TS, Wu FCW, Lean MEJ. Obesity and weight management in the elderly: A focus on men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;27:509-525.
57. Miranda RD, Perrotti TC, Bellinazzi VR, Nóbrega TM, Cendoroglo MS, Taniolo Neto J. Hipertensão arterial no idoso: peculiaridades na fisiopatologia, no diagnóstico e no tratamento. *Rev. Bras Hipertensa*. 2002;9(3):293-300.
58. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Reorganização da atenção à Hipertensão Arterial. 2010; disponível em: <http://dtr2010.saúde.gov.br>.
59. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão, Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes de Hipertensão. 2010; 95(1supl):1-51.
-

60. Klinkman MS, Okkes I. Mental health problems in primary care: a research agenda. *J Fam Pract.* 1998;47:379-84.
61. Alves Junior AC. Consolidando a Rede de atenção às doenças crônicas: Experiências da Rede Hiperdia de Minas Gerais, Brasília, 2011.
62. Ferguson SC, Blane A, Wardlaw J, Frier BM, Perros P, Mc-Crimmon RJ, et al. Influence of an early-onset age of type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes care.* 2005;28:1431-7.
63. Brands AMA, Biessels GJ, de Hann DHF, Kapelle LJ, Kessels RPC. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes care.* 2005;28:726-35.
64. Batlouni M, Freitas EV. Insuficiência cardíaca no idoso. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado FAX, Gorxoni ML, Rocha SM. *Tratado de geriatria e gerontologia.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2002;266-81.
65. Struthers AD. Heart failure: the diagnosis of heart failure. *Heart.* 2000;84:334-8.
66. Woeber KA. Aging and the thyroid. *West J Med.* 1985;143(5):668-9.
67. Gussekloo J, Van Exel E, Craen AJM, et al. Thyroid status, disability and Cognitive Function, and Survival in Old Age. *JAMA.* 2004;292(21):2591-9.
68. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, et al. Is Subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med.* 2006;145(8):573-81.
69. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44(1):21-8.
-

70. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation. of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84:3666-3672.

71. Nitrini R, Caramelli P , Bottino CMC , Damasceno BP , Brucki SMD , Anghinah R. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil : avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3A):720-7.

72. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3B):777-81.

73. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). «"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician». *Journal of Psychiatric Research*. 12 (3): 189–98.

74. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The mini-mental state examination a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40(9):922-35.

75. Paradela EMP, Lourenço RA, Veras RP. Validação da escala de depressão geriátrica em um ambulatório geral. *Rev. Saúde Pública* [online]. 2005, vol.39, n.6, pp. 918-923. ISSN 0034-8910.

76. Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em G eriatria (GDS) versão reduzida , *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57: 421-6.

77. McCullagh P, Nelder JA. Generalized linear models. 2nd ed. Chapman and Hall: New York, USA. 1989, p.511.

78. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Gill TM, Shumaker SA, Pleasants DD, Barrett-Connor E, Bhasin S, Cauley JA, Cella D, Crandall JP, Cunningham GR, Ensrud KE, Farrar JT, Lewis CE, Molitch ME, Pahor M, Cifelli D, Anton S, Basaria S5, Diem SJ, Wang C, Hou X, Snyder PJ. Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low

Testosterone and Age-Associated Memory Impairment. JAMA. 2017 Feb 21; 317(7):717-727.

79. Field AE, Colditz GA, Willett WC, Longcope C, McKinlay JB. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 79(5):1310–1316.

80. Wu FC, Tajar A, Pye SR, et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2008; 93:2737-45.

81. Hsu B, et al. Longitudinal Relationships of Circulating Reproductive Hormone Levels and Functional Disability in Community-Dwelling Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 2223–2230.

82. Alves LC , Leite IC , Machado CJ . Conceituando e mensurando a incapacidade funcional da população idosa : uma revisão de literatura . *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008; 13(4):1199-207

83. Magalhães, MOC. *et al.* Risk factors for dementia in a rural área on northeastern Brazil. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2008; 66 (2-A): 157-62. 83.

84. Parente, MAMP. *Cognição e Envelhecimento*. Porto Alegre: Artmed; 2006

85. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Mendes de Leon CF, Arnold SE, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*. 2003; 60(12):1909-15.

86. (Alley D, Suthers K, Crimmins E. Education and cognitive decline in older Americans: results from the AHEAD sample. *Res Aging*. 2007; 29(1):73-94.-29.

87. Freedman VA, Martin LG. Contribution of chronic conditions to aggregate changes in old-age functioning. *Am J Public Health*. 2000; 90:1755-60

88. Dahl a K, Hassing LB, Fransson EI, Gatz M, Reynolds CA, Pedersen NL. Body mass index across midlife and cognitive change in late life. *Int J Obes (Lond)*. 2013; 37:296–302.

89. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, Adams TD, Carrell DT, Kolokin RL, Meikle AW. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4):1329-32

90. Seidman SN, Araujo AB, Roose SP e McKinlay JB. Testosterone level, androgen receptor polymorphism, and depressive symptoms in middle-aged men. *Biol. Psych*. 2001; 50:371-376.

-
91. Wang G, Cunningham A, Dobs A, Iranmanesh AM, Matsumoto PJ, Snyder et al. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2085–2098.
92. Harkoner K, Huhtaniemi I, Makinen J, Hubler D, Irjala D, Koskenvuo M. The polymorphic androgen receptor gene CAG repeat, pituitary-testicular function and andropausal symptoms in ageing men. *Int J Androl.* 2003;26:187–19447.
93. Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, Longcope C, McKinlay JB. Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts male aging study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60, 385–390.
94. Cao J, Chen TM, Hao WJ, Li J, Liu L, et al. Correlation between sex hormone levels and obesity in the elderly male. *Aging Male* 2012; 15:85-9.
95. Horie, NC. Mudança cognitiva em obesos com comprometimento cognitivo leve submetidos à perda intencional de peso .Tese(doutorado)—Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 2014.
96. Gonzales MM, Tarumi T, Miles SC, Tanaka H, Shah F & Haley AP. Insulin sensitivity as a mediator of the relationship between BMI and working memory-related brain activation. *Obesity.*2010; 18(11):2131—7.
97. Muller M, van den Beld AW, Grobbee DE, de Jong FH, Lamberts SW. Sex hormones and cognitive decline in elderly men. *Psychoneuroendocrinology.* 2009; 34, 27-31.
98. Christiansen K, Knusmann R. Sex hormones and cognitive functioning in men. *Neuropsychobiology.* 1987; 18, 27–36.
99. Silverman D, Choi J, Phillips K. Testosterone levels and spatial ability in men. *Psychoneuroendocrinology.* 1999; 24, 813–822.
100. Thilers, PP, MacDonald SWS, Herlitz A. The association between endogenous free testosterone and cognitive performance: a population-based study in 35 to 90 year-old men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2006; 31, 565–576.
101. Mann A. Depression in the elderly: findings from a community survey. *Maturitas.* 2001; 38(1):53-8.7.
102. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci.* 2011; 13(1):7-23.
103. Sousa RL, Medeiros JGM, Moura ACL, Souza CLM, Moreira IF. Validade e fidedignidade da Escala de Depressão o Geriá trica na identificação de idosos deprimidos em um hospital geral. *J Bras Psiquiatr.* 2007; 56(2):102-7.
-

104. Ford AH, Yeap BB, Flicker L, Hankey GJ, Chubb SA, Handelsman DJ, Golledge J, Almeida OP. Prospective longitudinal study of testosterone and incident depression in older men: The Health In Men Study. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 64:57-65.
 105. Kheirkhah F, Hosseini SR, Hosseini SF, et al. Relationship between testosterone levels and depressive symptoms in older men in Amirkola, Iran. *Caspian J Intern Med*. 2014; 5(2): 65-70.
-