UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM

TATIANE MARTINS DE MATOS

**INFLUÊNCIA DE INDICADORES BIOLÓGICOS E PSICOLÓGICOS
DO ESTRESSE NO DECLÍNIO SUBJETIVO DA MEMÓRIA**

SÃO PAULO

2017

TATIANE MARTINS DE MATOS

**INFLUÊNCIA DE INDICADORES BIOLÓGICOS E PSICOLÓGICOS
DO ESTRESSE NO DECLÍNIO SUBJETIVO DA MEMÓRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Juliana Nery de Souza Talarico

SÃO PAULO

2017

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data: ____/____/____

Catálogo na Publicação (CIP)

Biblioteca “Wanda de Aguiar Horta”

Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Matos, Tatiane Martins de

Influência de indicadores biológicos e psicológicos do estresse no declínio subjetivo da memória / Tatiane Martins de Matos. São Paulo, 2017.

121 p.

Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Neri de Souza Talarico

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Memória. 2. Estresse. 3. Estresse psicológico. 4. Cortisol.
5. Cognição. 6. Envelhecimento. 7. Enfermagem. I. Título.

Nome: Tatiane Martins de Matos

Título: Influência de indicadores biológicos e psicológicos do estresse no declínio subjetivo da memória.

Dissertação apresentada ao Programa de Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^ª Dr^a _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À Deus, por sua intercessão em dias difíceis, por ter me abençoado com força e discernimento, e por ter tido em meu caminho pessoas especiais com quem pude contar direta e indiretamente para a conclusão desse objetivo e sonho.

Aos meus pais, Hélio e Solange, por todo amor e dedicação que me deram, pelos importantes valores que souberam cultivar em mim e queridos irmãos, Arthur, Camila e Tamara.

Ao meu amado, amigo e esposo William, quem me deu o apoio fundamental em todos os momentos. E aos meus filhos, Pedro e Maria, que são minhas maiores fontes de motivação para ser uma pessoa melhor. À esses, profundo agradecimento pelo amor, apoio e paciência nos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Em especial à minha orientadora Prof^a Dr^a Juliana Nery de Souza Talarico, uma pessoa incrível que com muita sabedoria e paciência me orientou e me motivou durante toda a trajetória, transmitindo confiança mútua e conhecimento.

À Dr^a Ana Lúcia S. Costa, Dr^a Sonia Brucki e Dr^a Renata Eloah de L. Ferretti-Rebustini, pelas pertinentes contribuições no exame de qualificação.

À Dr^a Flávia de O. Motta Maia, pelo incentivo e toda colaboração durante todo desenvolvimento deste estudo e da minha vida profissional.

Ao Enfermeiro Dr. Paulo Carlos Garcia pelo suporte e compreensão principalmente na etapa final deste estudo.

Às minhas queridas amigas Renata Carina Afonso e Tatiane Souza Nascimento, pelo apoio, incentivo e também pelos momentos necessários de descontração.

À toda equipe multidisciplinar da UTI Adulto do HU, pelo carinho e compreensão.

Ao programa de Pós-Graduação em Enfermagem na Saúde do Adulto (PROESA) pela oportunidade de realização do curso de mestrado.

A todos os meus amigos que colaboraram diretamente e indiretamente com o meu desenvolvimento acadêmico, e que torceram por mim neste importante momento.

À toda minha família, meu amor e dedicação incondicional.

*“Quando o modelo de vida leva a um esgotamento, é fundamental
questionar se vale a pena continuar no mesmo caminho”.*

(Mário S. Cortela)

Matos TM. Influência de indicadores biológicos e psicológicos do estresse no declínio subjetivo da memória [dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2017.

RESUMO

Introdução: Segundo a Organização Mundial de Saúde, a promoção do *Envelhecimento Saudável* constitui um dos pontos norteadores de ações na gestão de políticas públicas, com destaque para a prevenção de transtornos cognitivos, como a demência. Embora não existam intervenções efetivas para a prevenção das demências, os estudos mostram que ações em fatores de risco modificáveis poderiam prevenir até 30% dos casos estimados em todo o mundo para as próximas duas décadas. Neste contexto, o estresse crônico constitui um fator relevante capaz de impulsionar trajetórias de envelhecimento marcadas por deterioração e desgaste, a partir da ação dos mediadores biológicos que podem cumulativamente comprometer a função neuronal num processo denominado carga alostática. Vários estudos têm demonstrado que o estresse está associado com o desenvolvimento de comprometimento cognitivo, sugerindo que seus mediadores biológicos estejam envolvidos no processo neurodegenerativo que deflagra o curso de transtornos cognitivos, como a Doença de Alzheimer (DA). Sendo assim, é razoável pressupor que haja sinais subclínicos relacionados ao estresse que possam indicar uma condição de risco para o desenvolvimento de um quadro demencial. O declínio subjetivo da memória (DSM), condição em que o indivíduo se queixa de prejuízo da memória, sem, no entanto, apresentar um comprometimento cognitivo real em testes neuropsicológicos, pode ser uma das manifestações cognitivas de desgaste dos sistemas regulatórios da reação de estresse, ou seja, de carga alostática. Entretanto, não há evidências que sustentem a associação entre DSM e mediadores do estresse crônico. **Objetivo:** Analisar se indicadores de estresse crônico estão associados com o DSM. **Método:** Foram incluídos 227 indivíduos com idade ≥ 50 anos, de ambos os sexos, escolaridade superior a 3 anos e moradores da cidade de São Paulo com função cognitiva e funcional preservados. O DSM foi avaliado com o Questionário de queixas subjetivas de memória (MAC-Q). O estresse crônico foi avaliado a partir de indicadores psicológicos com a Escala de Percepção de Estresse (EPP), e indicadores biológicos com concentração de cortisol salivar em resposta ao um estressor agudo (TSST) e com o índice de carga alostática (ICA). O ICA foi composto por mediadores dos sistemas neuroendócrinos, imunológico, metabólico e cardiovascular. **Resultados:** Controlando para as variáveis sexo, idade, escolaridade e sintomas depressivos, os escores do MAC-Q se associaram com os escores da EPP ($p = <0,001$; $b=0,177$; $IC95\% = 0,093 - 0,261$), o ICA ($p = 0,012$; $b= 0,422$; $IC95\% =$

0,092 – 0,751) e com padrão hiporresponsivo de cortisol ao TSST ($p=0,028$; $b=-0,226$; $IC95\%=-0,446 - (-)0,016$). **Conclusão:** A queixa de prejuízo da memória está associada com indicadores psicológicos e biológicos de estresse crônico que sinalizam desgaste dos sistemas alvo da resposta de estresse e, portanto, risco maior para o adoecimento por transtornos cognitivos.

PALAVRAS-CHAVE: Memória. Estresse. Estresse psicológico. Cortisol. Cognição. Envelhecimento. Enfermagem.

Matos TM. Influence of biological and psychological indicators of stress on subjective memory decline [dissertation]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2017.

ABSTRACT

Introduction: According to the World Health Organization, the promotion of *Healthy Aging* is one of the guiding points of actions in the management of public policies, highlighting the prevention of cognitive disorders, such as dementia. Although there are no effective interventions to prevent dementia, studies show that actions on modifiable risk factors could prevent up to 30% of estimated cases in all the world for the next two decades. In this context, chronic stress is a relevant factor capable of boosting aging trajectories marked by deterioration and wear, from the action of biological mediators that can cumulatively compromise neuronal function in a process denominated allostatic load. Many studies have shown that stress is associated with the development cognitive impairment, suggesting that its biological mediators are involved in the processes neurodegenerative that triggers the course of cognitive disorders, such as Alzheimer's Disease (AD). Thus, it is reasonable to assume that there are subclinical signs related to stress that may indicate a risk condition for the development of dementia. The subjective memory decline (SMD), a condition in which the individual complains of memory impairment, without, however, presenting a real cognitive impairment in neuropsychological tests, may be one of the cognitive manifestations of wear of the regulatory systems of the stress reaction, that is, of allostatic load. However, there is no evidence to support the association between DSM and chronic stress mediators. **Objective:** To analyze whether chronic stress indicators are associated with SMD. **Method:** We included 227 individuals aged ≥ 50 years, of both sexes, schooling over 3 years and residents of the city of São Paulo with preserved cognitive and functional function. The SMD was evaluated with the Questionnaire on subjective memory complaints (MAC-Q). The chronic stress was evaluated from psychologic indicators with the Perception stress scale (PSS), and biological indicators with salivary cortisol concentration in response to an acute stressor (TSST) and allostatic load index (ALI). ALI was composed of mediators of the neuroendocrine, immunological, metabolic and cardiovascular systems. **Results:** Controlling for the variables: gender, age, schooling and depressive symptoms. MAC-Q scores were associated with PSS scores ($p = <0,001$; $b=0,177$; $IC95\% = 0,093 - 0,261$), ALI ($p = 0,012$; $b = 0,422$; $IC95\% = 0,092 - 0,751$), and with hyporesponsive cortisol pattern to TSST ($p=0,028$; $b = -0,226$; $IC95\% = 0,446 - (-)0,016$).

Conclusion: The complaint of memory impairment is associated with psychological and biological indicators of chronic stress that signal wear of the target systems of the stress response and, therefore, greater risk for cognitive disorders.

KEYWORDS: Memory. Stress. Psychological stress. Cortisol. Cognition. Aging. Nursing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Suporte dinâmico da alostase para o equilíbrio homeostático.	26
Figura 2	Representação esquemática da ativação do eixo HPA e SAM.	27
Figura 3	Mudanças nos padrões de secreção hormonal no tempo em resposta a um estressor.	28
Figura 4	Consequências fisiológicas imediatas da resposta ao estresse.	29
Figura 5	Representação das diferentes respostas de estresse.	32
Figura 6	Representação esquemática do processo cumulativo da resposta de estresse.	35
Figura 7	Representação esquemática do desempenho da memória em função das concentrações circulantes de glicocorticoides	37
Figura 8	Porcentagem de testes por domínios neuropsicológicos para avaliação cognitiva.	40
Figura 9	Representação esquemática do procedimento de coleta de dados.	63
Figura 10	Representação esquemática da área sob a curva da concentração de cortisol ao longo do TSST.	64
Figura 11	Médias da concentração de cortisol ao longo do Trier Social Stress Test segundo declínio subjetivo da memória. São Paulo, 2017	69
Figura 12	Distribuição da população (%) economicamente ativa segundo o gênero e idade do sudeste do Brasil em 2010.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas, antecedentes de saúde, status cognitivo e sintomas depressivos na amostra total e segundo declínio subjetivo de memória. São Paulo, 2017.	67
Tabela 2	Distribuição dos biomarcadores analisados para o cálculo do índice de carga alostática e porcentagem de participantes sob risco elevado. São Paulo, 2017.	68
Tabela 3	Associação entre indicadores de estresse e declínio subjetivo de memória . São Paulo, 2017.	70

LISTA DE SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
Apo	Apolipoproteína
AUC	Área sob a Curva
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CEP	Comissão de Ética e Pesquisa
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DA	Doença de Alzheimer
DHEA	Deidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de Deidroepiandrosterona
DM	Diabetes Melitos
DP	Desvio Padrão
DSM	Declínio Subjetivo da Memória
EDG	Escala de Depressão Geriátrica
EEP	Escala de Estresse Percebido
GC's	Glicocorticóide
GR	Receptor de glicocorticóide
HAS	Hipertensão Arterial Sistólica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HU-USP	Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

ICA	Índice de Carga Alostática
ICO	Insuficiência Coronariana
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corpórea
IQCODE	<i>Informant Questionnaire of Cognitive Decline</i>
LTP	Potenciação de Longa Duração
MAC-Q	Questionário de Queixas Subjetivas de Memória
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MR	Receptor Mineralocorticoide
NCAM	Molécula de Adesão Celular Neuronal
PCR	Proteína C Reativa
PPA	Proteína Precursora de beta-Amilóide
SAM	Simpático-Adrenérgico-Medular
TCLE	Termo de Consentimento de Livre Esclarecido
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TSST	<i>Trier Social Stress Test</i>
UNIFESP	Universidade Federal do Estado de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
1.1	REVELANDO O PROBLEMA DE PESQUISA.....	20
1.2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	22
1.2.1	Estresse: evolução dos conceitos.....	22
1.2.2	Estabilidade orgânica: homeostase.....	24
1.2.3	Estresse agudo: ação alostática.....	26
1.2.4	Estresse crônico: carga alostática.....	31
1.2.5	Estresse e cognição: efeitos agudos e crônicos.....	35
1.2.5.1	Estresse agudo e cognição.....	35
1.2.5.2	Estresse crônico e cognição.....	37
1.2.6	Declínio subjetivo da memória.....	39
1.2.7	Comprometimento cognitivo leve e demência.....	42
1.2.7.1	Biomarcadores da carga alostática e fatores de risco para demência.....	45
2	OBJETIVOS.....	53
2.1	OBJETIVO GERAL.....	54
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	54
3	HIPÓTESES.....	56
4	MÉTODO.....	57
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	58
4.2	LOCAL DE ESTUDO.....	58
4.3	PROCEDIMENTO ÉTICO.....	58
4.4	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	58

SUMÁRIO

4.4.1	Amostra.....	58
4.4.2	Critérios de exclusão.....	59
4.5	VARIÁVEIS INDEPENDENTES E MÉTODO DE AVALIAÇÃO.....	59
4.5.1	Indicadores de estresse crônico.....	59
4.6	VARIÁVEL DEPENDENTE E MÉTODO DE AVALIAÇÃO.....	61
4.7	VARIÁVEIS DE CONTROLE E MÉTODO DE AVALIAÇÃO.....	61
4.8	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS.....	61
4.8.1	Recrutamento e seleção dos participantes.....	61
4.8.1.1	No Departamento de Psicologia da UNIFESP.....	61
4.8.1.2	No Hospital Universitário da USP.....	62
4.8.2	Coleta de material biológico e aplicação dos instrumentos.....	62
4.9	TRATAMENTO ESTATÍSTICO.....	63
5	RESULTADOS.....	65
5.1	CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA, ANTECEDENTES DE SAÚDE, STATUS COGNITIVO E SINTOMAS DEPRESSIVOS.....	66
5.2	INDICADORES DE ESTRESSE CRÔNICO.....	67
5.2.1	Carga alostático.....	67
5.2.2	Resposta de estresse agudo.....	68
5.2.3	Auto-percepção de estresse crônico.....	69
5.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE DECLÍNIO SUBJETIVO DA MEMÓRIA, CARGA ALOSTÁTICA, AUTO-PERCEPÇÃO DE ESTRESSE E RESPONSIVIDADE AO ESTRESSE AGUDO.....	70

SUMÁRIO

6	DISCUSSÃO.....	72
6.1	PREVALÊNCIA DO DSM.....	74
6.2	INDICADORES DE ESTRESSE CRÔNICO.....	74
6.2.1	Índice de carga alostática.....	74
6.2.2	Responsividade ao estresse agudo.....	75
6.2.3	Auto-percepção de estresse crônico.....	76
6.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE INDICADORES DE ESTRESSE CRÔNICO E DSM.....	76
6.3.1	Índice de carga alostática e DSM.....	76
6.3.2	Padrão de estresse agudo e DSM.....	78
6.3.3	Auto-percepção de estresse crônico e DSM.....	80
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	84
8	CONCLUSÃO.....	85
	REFERÊNCIAS.....	88
	ANEXOS.....	100

I INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 REVELANDO O PROBLEMA DE PESQUISA

O Brasil vive um período de acelerado envelhecimento demográfico. A população com 60 anos ou mais de idade passa de 14,2 milhões, em 2000, para 19,6 milhões, em 2010, devendo atingir 73,5 milhões, em 2060¹. A promoção do *Envelhecimento Saudável* constitui o ponto norteador de ações na gestão de políticas públicas e de pesquisas científicas². O *Envelhecimento Saudável* é definido como o *processo de desenvolvimento e manutenção de uma capacidade funcional que permita o bem-estar na idade avançada*². Com isso, a investigação de fatores biológicos e ambientais, que progressivamente comprometem esse processo, torna-se essencial na proposição de estratégias que modulem as diferentes trajetórias de envelhecimento para a direção de um percurso saudável.

Não apenas a implementação de estratégias para a promoção do *Envelhecimento Saudável*, mas também sua própria definição, constitui um desafio para os pesquisadores sobre o assunto. Isso porque seu conceito é complexo e engloba uma avaliação multidimensional, com elementos sociais, cognitivos, emocionais e culturais³. Além disso, a avaliação não poder ser realizada puramente com métricas objetivas, devendo também, considerar a autopercepção do idoso. Porém, dentre os constructos existentes para avaliar/definir o envelhecimento bem-sucedido, a avaliação cognitiva é o segundo componente mais prevalente, depois da função física³. O declínio cognitivo subjetivo durante o envelhecimento tem sido cada vez mais reconhecido como fator de risco para demência, estando a queixa de déficit de memória a mais frequente nos relatos^{4,5}. Uma meta análise verificou que o declínio subjetivo de memória (DSM), condição em que o indivíduo se queixa de prejuízo da memória, sem, no entanto, apresentar um comprometimento cognitivo real em testes neuropsicológicos, estava presente em cerca de 17% de idosos sem déficit objetivo⁶, e está associada a menor qualidade de vida⁷.

Embora não tenha sido comprovado, o DSM, pode ser uma das manifestações cognitivas do desgaste cumulativo dos sistemas regulatórios da resposta de estresse, ou seja, de carga alostática.

Embora em curto prazo o estresse seja uma reação natural e adaptativa do corpo às situações de desafio ou ameaça, a manutenção da resposta de estresse por período prolongado ou repetitivo (reação crônica de estresse) pode prejudicar o funcionamento adequado dos

sistemas biológicos adaptativos do organismo, levando o indivíduo ao adoecimento^{8,9}. Adaptativamente, a exposição a um evento estressor ativa os eixos simpático-adrenal medular (SAM) e hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), estimulando a secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e glicocorticóides (cortisol em humanos), que deflagram modificações nos parâmetros de funcionamento dos sistemas-alvo da resposta de estresse (sistemas cardiovascular, imunológico, metabólico e neuroendócrino), com a finalidade de, em curto prazo, mobilizar energia sob a forma de glicose para preparar o indivíduo para reação de luta ou fuga^{8,10}. Essas modificações adaptativas, denominadas reação alostática ou alostase, ocorrem pela ação de mediadores primários (cortisol, hormônio dehidroepiandrosterona - DHEA, catecolaminas, glicose e citocinas pró e anti-inflamatórias) que atuam no DNA mitocondrial das células dos sistemas-alvo, para aumentar a capacidade da mitocôndria em produzir energia e, consequentemente aumentar a capacidade energética celular para a reação de luta ou fuga^{11,12}. Entretanto, se a exposição ao evento estressor não for interrompida ou o indivíduo não adquirir formas para enfrentá-lo, esta reação aguda de estresse se mantém e a ação sustentada do cortisol e glicose no DNA mitocondrial aumenta as reações oxidativas, ocasionando disfunção e morte celular¹³. Especificamente no sistema neuroendócrino, essa disfunção celular altera o funcionamento de estruturas neuronais como o córtex-pré-frontal e hipocampo, produzindo efeitos secundários que se manifestam sob a forma de prejuízo cognitivo, principalmente das funções de memória e atenção¹⁴⁻¹⁶. A manifestação desses efeitos, considerados sinais subclínicos, sinalizam uma condição de risco aumentado para o desenvolvimento de doenças¹⁵. A manutenção dessa condição de risco, denominada carga alostática, pode sobrecarregar o sistema alostático, aumentando o risco para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo¹⁷.

É sob esta óptica que, questiona-se se o DSM não seria uma manifestação cognitiva decorrente do estresse crônico. Embora tenha sido demonstrado que indivíduos com DSM relatam maior intensidade de sintomas de estresse e maior concentração de cortisol em comparação àqueles que não têm DSM^{18,19}, esta relação sempre foi interpretada como uma manifestação de depressão e não como efeito secundário do estresse crônico. Consequentemente, ainda permanece em questão se os indivíduos com DSM associado à carga alostática desenvolvem comprometimento cognitivo ao longo do tempo. Isto é particularmente importante em um cenário, no qual a identificação precoce de indícios ou fatores de risco modificáveis para comprometimento cognitivo constitui uma das estratégias para se alcançar o audacioso objetivo da comunidade científica e das organizações de saúde pública de reduzir a

prevalência de demência em âmbito mundial e promover um envelhecimento cerebral saudável^{20,2}. Sendo assim, a identificação de sinais que indiquem uma condição de carga alostática permitiria ações preventivas contra o acúmulo do dano neuronal decorrente do estresse crônico, diminuindo assim o risco de desenvolvimento de transtornos cognitivos.

1.2 REFERENCIAL TEÓRICO

1.2.1 Estresse: Evolução dos conceitos

O termo estresse, apesar de ser muito popularizado em decorrência das exigências da vida moderna, nas bases científicas seu conceito é bastante debatido. Walter Cannon (1936) foi um fisiologista que a partir das observações realizadas em animais, concluiu que as respostas de um indivíduo sob situações estressantes devem ser vistas como parte da tentativa de escapar das condições extremas do ambiente, e que as alterações fisiológicas são necessárias para a mobilização de recursos orgânicos e liberação de energia²¹. Pouco tempo depois, Hans Selye, utilizou o termo estresse trazendo sua discussão para a base biológica. Selye, conceituou o estresse como “a resposta não específica do corpo a qualquer demanda, seja ela causada por, ou resultando, em condições favoráveis ou não favoráveis”. Em suas pesquisas, constatou que o estresse produzia diversas reações de defesa e adaptação frente ao agente estressor, e, ao analisar os impactos fisiológicos dessas reações, ele as denominou de “Síndrome Geral de Adaptação”, estratificando-a em fases cronologicamente definidas: alarme, resistência e exaustão²². Posteriormente, Selye contribuiu para redefinição da teoria do estresse como resposta, introduzindo a resposta adaptativa de estresse por si próprio não é algo ruim, mas pode ser nocivo se mantido prolongadamente²³. Diante desses aspectos, o conceito da palavra estresse foi utilizado para indicar o conjunto de alterações fisiológicas e comportamentais que o organismo desenvolve diante de um desafio de natureza física ou psicossocial, que rompe a estabilidade do organismo, exigindo uma resposta para a adaptação.

Com o avanço das pesquisas sobre o tema, aspectos sobre a frequência e/ou intensidade dos estímulos foram agregando mais conhecimento sobre os diferentes efeitos em cada indivíduo. Uma analogia com o conceito de estresse da física proposta por McGrath (1974) que representaria esses diferentes efeitos, é a resposta apresentada à uma força ou pressão, que sob as mesmas condições uma variedade de tensão pode ser revelada, dependendo da estrutura, propriedade do material e características do estímulo. Além do efeito cumulativo, que sob a primeira exposição à pressão pode não alterar a forma, mas nas próximas pode prejudicar a

estrutura ou rompê-la, mesmo diante da mesma força de pressão exercida, neste caso, representando os efeitos do estresse crônico²¹.

Na psicologia, os investigadores passaram a reconhecer os efeitos do estresse não somente sobre as repercussões fisiológicas, mas também afetando a estabilidade psicológica. Lazarus (1966), McGrath (1970), Cox (1978) abordaram o tema considerando que o estímulo e a consequente resposta são determinados também por fatores cognitivos e da personalidade, ou seja, como o indivíduo interpreta as experiências vividas, e o que pode ser uma fonte estressora para um indivíduo pode não ser para o outro. Lazarus, relacionou o surgimento do estresse a partir do desequilíbrio entre o estressor percebido e a capacidade de resposta comportamental e orgânica, sendo que o estresse ocorre quando são relevantes as possibilidades de fracasso no desenvolvimento de mecanismos para lidar com o ambiente²¹. Nesta mesma linha, Mason (1971) sugere que a resposta do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) pode ter como mediador primário os fatores psicológicos, que possivelmente podem ter contaminado muitos experimentos com diferentes tipos de estressores físicos aplicados por Selye, questionando, portanto, o conceito de “não-especificidade” da resposta ao estresse²⁴. Ursin (1994), destaca a importância da pesquisa interdisciplinar na psiconeuroendocrinologia, agregando também à área da imunologia²⁵. Muitos princípios formulados por Mason estão presentes na Teoria de Ativação Cognitiva do Estresse, defendida por Ursin, por exemplo, o reconhecimento de que as influências psicológicas estão entre os mais potentes estímulos naturais conhecidos por afetar a atividade cortical pituitária-adrenal (será discutida posteriormente), sendo os estímulos particularmente potentes nessa ativação as situações em que o ser humano se depara com a novidade, incerteza e imprevisibilidade²⁶. A intensidade dessa resposta é dependente de múltiplos determinantes psicológicos e a capacidade de enfrentamento individual. Além desses três fatores, atualmente também é considerado que a expectativa de situações que possam afetar negativamente a imagem de um indivíduo (subjetivo ou percebido) ser a quarta situação desencadeante da resposta de estresse²⁷.

Considerando que os desafios impostos pelo ambiente externo (físicos ou psicossociais), desencadeiam uma resposta neuroendócrina adaptativa, Sterling e Eyer (1988) em suas pesquisas reconheceram que o objetivo orgânico não é apenas manter a estabilidade, mas principalmente garantir a sobrevivência. Interpretaram que a manutenção da estabilidade orgânica através da homeostase é ineficiente diante das diferentes demandas cotidianas e fontes estressoras, e então inferiram que a capacidade de mudança dos parâmetros orgânicos de acordo com a demanda externa é vital para a sobrevivência e estabilização. Definiram um sistema que

fornece essa capacidade como alostase. Um sistema que atua com mecanismos antecipatórios gerenciado pelo cérebro, que fornece suporte as demandas previsíveis e imprevisíveis através dos sistemas neuroendócrino, cardiovascular e imunológico, ou seja, reflete o estresse agudo como resposta⁹.

1.2.2 Estabilidade orgânica: homeostase

A preservação da estabilidade fisiológica é monitorada pelo sistema nervoso autonômico e endócrino. Elementos alvo como glicose, sódio, cálcio, oxigênio, pH, osmolaridade e temperatura corpórea, são mantidos dentro de uma faixa dinâmica aceitável. Essa estabilidade é chamada de homeostase, uma propriedade fundamental dos sistemas biológicos que atua em todo o organismo, tecidos e células²⁸. Esse mecanismo visa manter o equilíbrio durante as condições normais de regulação em situações naturais e que se alteram transitoriamente, por exemplo, na ingestão de alimentos, sono e atividade física²⁹. Neste modelo é sugerido que a estabilidade é alcançada por cada parâmetro através de um sensor que detecta desvios dos valores aceitáveis e envia sinais de erro para um órgão controlador que restaura o valor normal^{28,29}.

Porém, segundo Sterling (1988), a regulação através dos sinais de erro ou *feedback* negativo, não podem ser considerados o principal mecanismo regulatório da estabilidade, pois é ineficiente. Isso, porque, um parâmetro que é mantido apenas por este sistema, não pode responder às mudanças de demanda, assim como a importante interação que há entre os sistemas orgânicos sem que ocorra o sinal de erro²⁹, exemplificado, através da interação entre o sistema cardiovascular e a capacidade pulmonar durante um pico de esforço físico. Durante o aumento da demanda cardiopulmonar, há um aumento em até 20 vezes do consumo de oxigênio e a formação de dióxido de carbono. Entretanto, os aumentos da ventilação alveolar, do fluxo sanguíneo e distensão dos capilares regionais, não são atribuídos às alterações químicas dos fluidos orgânicos, pois, as mensurações da pO₂, pH e pCO₂ arteriais mostram que nenhum deles variam significativamente. Acredita-se que o cérebro não envia apenas impulsos para os músculos durante o pico de esforço físico, mas também para o tronco cerebral para excitação do centro respiratório e vasomotor, aumentando a capacidade de ventilação, difusão dos gases e elevação da pressão arterial. Sinais de erro como a hipóxia desenvolvida nos músculos também estimulam o centro respiratório (componente do *feedback* negativo da homeostase), porém, o aumento de grande parte do total da ventilação começa imediatamente no início do exercício, anteriormente às propagações dos sinais de erro³⁰. Portanto, durante um

pico na demanda, segundo o modelo da homeostase, para cada regulação seria necessário um sinal de erro seguido de correção, o que envolveria uma série de propagação de erros e tornaria todo o processo ineficiente, tendo a função antecipatória cerebral um desempenho fundamental na estabilidade.

Assim, complementando a compreensão sobre os mecanismos regulatórios necessários para a manutenção da estabilidade fisiológica foi proposto o conceito de alostase. O termo se refere ao processo pelo qual o organismo controla o meio interno, porém, agrega flexibilidade dos parâmetros em resposta aos eventos previsíveis e imprevisíveis, tendo como objetivo antecipar mudanças para satisfazer as necessidades no nível de cada demanda^{9,31}. Assim, os mecanismos homeostáticos são acionados diante do reconhecimento de uma anormalidade em dado elemento, controlando sua atividade por um sistema de retroalimentação. Enquanto que, os mecanismos alostáticos são incitados após a interpretação cerebral dos estímulos externos, antecipando e provocando alterações dos parâmetros orgânicos necessários à demanda imediata. A habilidade de adaptação orgânica para atender as necessidades no nível de cada demanda se revela através da ativação do eixo HPA, SNA, sistemas metabólicos, cardiovascular e imunológico em resposta às necessidades internas e ambientais, por exemplo, de acordo com o estado mental (acordar, dormir), intensidade de atividade física (ficar de pé, correr) e outros estímulos de origem psicossociais como a hostilidade, mentir, aglomeração/barulho. Essas respostas fisiológicas tem o objetivo de proteção e adaptação frente a esses desafios³¹.

Alostase é um processo que fornece suporte à homeostase, através das mudanças nos valores de referência das variáveis orgânicas e outros limites de controle fisiológicos, caracterizando um modelo que rompe com a estática adaptativa para o alcance da estabilidade (Figura 1)³². Portanto, a alostase difere da homeostase em termos dinâmicos, podendo distinguir entre os sistemas que são essenciais para a vida ("homeostase") e aqueles que mantêm esses sistemas em equilíbrio ("alostase") em relação ao ambiente e etapas do ciclo de vida³¹.

Figura 1 - Suporte dinâmico da alostase para o equilíbrio homeostático.

A linha tracejada indica um nível de equilíbrio homeostático apropriado, nota-se que essa tem uma tendência mais linear de atividade. Enquanto a linha contínua que representa o estado alostático demonstra uma atividade intensa que envolve mecanismos antecipatórios que auxiliam na manutenção/restauração da homeostase diante das mudanças de demandas constantes. Fonte: Stewart, 2006³². Adaptado

No modelo da alostase, o cérebro é considerado o órgão fundamentalmente responsável pelos mecanismos antecipatórios na regulação do meio interno, monitorando parâmetros internos e externos, avaliando prioridades e preparando o organismo para possibilitar o atendimento às demandas antes que ocorra um sinal de erro^{28,32}.

1.2.3 Estresse agudo: ação alostática

Diante de situação de desafio ou ameaça, real ou subjetiva, ocorre a reação de “luta ou fuga”. A identificação de um estressor, ativa regiões da amígdala que irão estimular diretamente neurônios hipotalâmicos ativando o eixo SAM. A ativação simpática estimula a porção medular da glândula suprarrenal a secretar adrenalina e noradrenalina, e, a ação dessas catecolaminas na corrente sanguínea resulta em intensa estimulação cardiovascular, aumentando a pressão arterial e débito cardíaco, glicólise aumentada no fígado e nos músculos com consequente biodisponibilidade sérica da glicose, atividade cognitiva aumentada e velocidade aumentada de coagulação sanguínea. O eixo HPA também é ativado. Primeiramente, os neurônios localizados

no hipotálamo secretam o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) com subsequente (cerca de 10 segundos) liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária. O ACTH é liberado na corrente sanguínea e ao atingir a porção cortical das glândulas adrenais estimula a secreção de cortisol (e humanos)^{8,10}.

Figura 2. Representação esquemática da ativação do eixo HPA e SAM

Fonte: Lunien, et. al 2007¹⁰. Adaptada por Souza-Talarico, 2009³³.

Também ocorre a secreção da prolactina e do hormônio do crescimento pela adeno-hipófise, e o aumento do glucagon pelas células pancreáticas. Redução de gonadotrofinas com consequente diminuição dos esteroides gonadais (Figura 3).

Figura 3. Mudanças nos padrões de secreção hormonal no tempo em resposta a um estressor.

Fonte: Sapolsky, et. al 2000⁸. (Adaptado)

Dentre os variados efeitos hormonais, as principais alterações fisiológicas da resposta de estresse contidas na escala de segundos à alguns minutos, incluem: 1) desvio de energia para o exercício; 2) aumento do aporte de substrato para o músculo através do aumento do tônus cardiovascular; 3) estimulação da função imunitária; 4) inibição da fisiologia reprodutiva; 5) diminuição do apetite 6) melhor desempenho cognitivo e aumento das taxas de perfusão cerebral e utilização da glicose cerebral (Figura 4)⁸.

Figura 4. Consequências fisiológicas imediatas da resposta ao estresse.

Fonte: Sapolsky, et. al 2000⁸. (Adaptado)

Essas reações desencadeadas em situações de “luta e fuga” que ocorrem pontualmente em resposta a um evento estressor imediato, e independente da intensidade, define a natureza aguda da resposta de estresse. A ativação do eixo SAM e HPA modifica os parâmetros fisiológicos de sistemas alvo (neuroendócrino, cardiovascular, imunológico e metabólico) devido a ação de mediadores primários (glicocorticoides (GCs), dehidroepiandrosterona (DHEA), catecolaminas, glicose e citocinas pró e anti-inflamatórias). Essas alterações ocorrem antecipadamente para prover os recursos necessários antes mesmo que ocorram alterações em variáveis orgânicas, ou seja, a resposta ao estresse é um mecanismo alostático, uma ação adaptativa a um evento potencialmente estressante e que confere suporte à homeostase¹⁷.

Durante a resposta de estresse, a elevação na concentração de GCs é de proteger não contra a fonte de estresse, mas contra as reações normais de defesa imunológica que também são ativadas⁸. Os GCs realizam tal proteção desativando essas reações de defesa, que também são acionadas durante a resposta de estresse por estimulação das catecolaminas, assim, o cortisol possui mecanismos inibitórios na cadeia inflamatória suprimindo a liberação do ácido aracônico e das prostaglandinas, os quais são mediadores das respostas inflamatórias, além de reduzir a produção de IL-2, IL-12, a proliferação dos linfócitos T e a liberação pelos mastócitos e plaquetas de histamina³⁴. Portanto, o cortisol contribui para a homeostase através do controle da exacerbação da resposta inflamatória, visto que, o constante desequilíbrio entre a produção

de citocinas pró- e anti-inflamatórias, com predomínio das inflamatórias, pode causar impacto no comportamento, no humor, ou até mesmo à progressão de doenças neurodegenerativas³⁵.

Além disso, o aumento agudo nas concentrações de GCs amplifica o potencial de ação da membrana mitocondrial dessas células, favorecendo resistência à sinalização apoptótica¹⁶.

A DHEA é um esteroide adrenal com efeitos "antagonistas" às ações dos GCs, como por exemplo, antagonizando as ações supressoras sobre a produção de citocinas pró-inflamatórias, necessária para agir na manutenção da função imune após uma lesão³⁶. O DHEA também antagoniza danos oxidativos no cérebro, rim e fígado produzido pela hiperglicemia aguda³⁷. No cérebro, as interações de DHEA com neurotransmissores, tais como a serotonina, ácido gama-aminobutírico, e dopamina estão implicados nas ações no sistema nervoso central, embora os detalhes celulares e moleculares destas interações ainda não são claros³⁸. Uma das ações relatadas é que o DHEA reduz a sintomatologia depressiva, particularmente em idosos³⁹. É importante lembrar que o baixo nível de DHEA é indicativo de uma maior atuação de GCs.

No que diz respeito ao metabolismo, as catecolaminas promovem a mobilização das reservas energéticas durante o estresse e agem sinergicamente com os GCs no aumento da glicogenólise, a gluconeogênese e lipólise. A adrenalina está positivamente relacionada aos níveis plasmáticos de lipoproteína de alta densidade (HDL) e negativamente relacionada com triglicerídeos. No sistema nervoso central, as catecolaminas estão associadas à atenção, vigilância e a formação de memórias com conteúdo emocional. A concentração elevada de catecolaminas no sangue e na urina, especialmente durante a noite quando a atividade simpática normalmente está diminuída, é indicativa de um estado alostático³¹.

A liberação da epinefrina está relacionada com angústia emocional, ao passo que a liberação de noradrenalina está relacionada com esforço físico. Além disso, as catecolaminas circulantes estão envolvidas na mobilização e redistribuição das células do sistema imunológico durante o estresse³¹.

As citocinas pró-inflamatórias identificadas na resposta de fase aguda e a subsequente ativação de respostas imunes a um patógeno ou outro agente imunogênico incluem interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-6, fatores de necrose tumoral (TNFs), fator de crescimento de fibroblastos e intérférons, enquanto que as anti-inflamatórias, incluem IL-4 e IL-10⁸.

1.2.4 Estresse crônico e carga alostática

Nas últimas décadas, o estresse crônico está sendo considerado o causador ou o fator de exacerbação de muitas doenças pelo rompimento da estabilidade dos sistemas orgânicos, como a doença cardíaca, câncer, asma e distúrbios gastrintestinais¹⁷.

Além do tempo de exposição ao estressor, o momento da vida em que um indivíduo é exposto ao estresse pode determinar a extensão de suas consequências, cronicidade e possibilidades de reabilitação. Em outras palavras, existem “janelas de vulnerabilidade” ao longo da vida, nas quais o indivíduo está mais susceptível aos danos causados pelos efeitos do estresse prolongado^{16,40}.

O sistema nervoso central começa a se formar durante os primeiros meses do desenvolvimento fetal, e continua seu processo de maturação de estruturas específicas como a amígdala e córtex pré-frontal até à etapa inicial da fase adulta. Na infância e adolescência, o desenvolvimento neuronal está em formação e a plasticidade está aumentada. Neste período, a exposição prolongada ao estresse influencia o desenvolvimento neuronal dependente da experiência, e a consequente hiper-reatividade ao estresse pode se tornar enraizado nos processos biológicos através de mecanismos epigenéticos. Esta, por sua vez, influencia na capacidade futura para enfrentar desafios e na saúde física^{40,41}.

Apesar do maior impacto da resposta ao estresse sobre o SNC na infância e na adolescência ser bem estabelecido, e dos estudos que envolvem essas respostas no cérebro humano adulto ser mais limitado, a observação dos biomarcadores e indicadores comportamentais nessa população sugerem que as repercussões dos estressores não se limita apenas ao período de vulnerabilidade⁴¹.

Como citado anteriormente, diante de uma ameaça ou reação de “luta ou fuga” os sistemas alostáticos são imediatamente acionados, devido a capacidade de antecipação gerida pelo cérebro, mais especificamente, pela amígdala e hipocampo. A manifestação pontual é chamada de estado alostático, e refere-se aos níveis alterados de atividade dos mediadores primários, por exemplo, os GCs, que integram respostas fisiológicas e comportamentais associados à mudança de ambiente e desafios. As medições dos níveis circulantes de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, assim como os níveis circulantes de GCs, DHEA, e catecolaminas, fornecem pistas sobre a existência do estado alostático¹⁵.

Uma vez cessado o estímulo estressor, os mediadores alostáticos devem ser inibidos para que essa cascata de efeitos seja interrompida e o sistema orgânico retorne a seu funcionamento normal (Figura 5A)^{15,42}. Entretanto, a exposição repetitiva a eventos estressantes (Figura 5B), ou a ausência de adaptação do indivíduo a esta situação (Figura 5C), assim como a manutenção da ativação do sistema alostático, impedem a recuperação à condição homeostática (Figura 5D)^{15,42}. Sob estas condições, os sistemas biológicos subsidiários compensam a super/subprodução dos mediadores primários para manter o funcionamento orgânico, produzindo uma reação inadequada de estresse (hiper ou hipocortisolemia, por exemplo) mediante eventos estressantes subsequentes (Figura 5E)^{15,42}.

Figura 5. Representação das diferentes respostas de estresse.

Fonte original: McEwen, 1998¹⁵; Adaptado.

Quando respostas alostáticas são repetidamente ativadas em uma situação de estresse, ou persistentes mesmo na sua ausência, temos a condição de carga alostática^{16,43}. Isso pode ser

considerado o resultado da interação das rotinas diárias e cargas adicionais gerados pelos eventos imprevisíveis e/ou incontrolláveis no ambiente, tais como a doença e interações sociais, gerando um aumento drástico na carga alostática. A ativação crônica do sistema nervoso simpático e do eixo HPA induzido por estresse, gera um "efeito dominó" nos sistemas biológicos⁴⁴. A prolongada secreção dos hormônios do estresse, adrenalina, noradrenalina e cortisol podem fazer com que esses mecanismos falhem em suas capacidades de proteger o indivíduo sob influência do estresse e comecem a danificar o cérebro e o corpo⁴³. Os hormônios do estresse e seus antagonistas, em conjunto com citocinas pró e anti-inflamatórias (ex. interleucina-6, fator de necrose tumoral-alfa) representam os biomarcadores alostáticos como mediadores primários. Os efeitos sinérgicos destas moléculas exercem efeitos primários sobre as atividades celulares (enzimas, receptores, canais iônicos, genoma) que comprometem a integridade fisiológica dos mecanismos alostáticos. Com o tempo, os sistemas biológicos subsidiários compensam o excesso e/ou sob a influência de mediadores primários, mudam as suas próprias faixas de operação para manter o funcionamento tecidual e orgânico. Esta fase prodrômica é caracterizada como resultado secundário, pelo qual parâmetros metabólicos (ex. insulina, glicose, colesterol total, lipoproteína de alta densidade, triglicérides, deposição visceral de gordura), cardiovasculares (ex. pressão arterial sistólica e diastólica) e imune (fibrinogênio, proteína C-reativa) alcançam níveis subclínicos¹⁶.

Recentemente, discussões acerca dos mecanismos fisiopatológicos relacionados aos mediadores primários da carga alostática, vêm introduzindo também a glicose como um mediador primário. Assim como os GCs, a glicose parece estar envolvida no processo de disfunção mitocondrial, um consequente evento precoce resultante do estresse metabólico. A permanente elevação no nível sérico de glicose e lipídio, constituem o estresse metabólico. Diante de um evento estressante (real ou subjetivo), a secreção de catecolaminas e GCs mobilizam a glicose e os lipídios para a circulação, tal mecanismo é essencial para a obtenção de reservas energéticas em resposta ao aumento da demanda, como em uma situação de "luta ou fuga". Porém, a ativação crônica traz um estado permanente de excesso de oferta metabólica, similar ao diabetes mellitus (DM)¹¹. O estado hiperglicêmico está associado com o encurtamento do telômero, observado em indivíduos com DM e em indivíduos sob estresse psicossocial crônico^{45,46}. Portanto, a resposta ao estresse crônico leva ao estresse metabólico, e além da repercussão sobre os telômeros e consequente aceleração do envelhecimento, também pode danificar as mitocôndrias¹¹. No estresse metabólico, as mitocôndrias alteram sua morfologia, no estresse agudo ocorre a fusão com a rede mitocondrial que confere a

sobrevivência da organela, já em estado crônico, ocorre a fragmentação mitocondrial e sinalização às células para a apoptose, além do aumento na produção de espécies reativas de oxigênio gerando o estresse oxidativo que compromete a integridade do DNA mitocondrial⁴⁷. Nas células nervosas, os GCs modulam a função mitocondrial e sensibilidade apoptótica sob uma relação em curva com forma de U invertido. O aumento agudo nas concentrações de GCs aumenta o potencial de ação da membrana mitocondrial, favorecendo resistência à sinalização apoptótica (fase ascendente da curva de U invertido). A exposição crônica, deprime o potencial de ação da membrana e sensibiliza à apoptose (fase descendente da curva de U invertido)¹². Ou seja, os efeitos da glicose e dos GCs sobre as mitocôndrias contribuem para a adaptação em curto tempo, mas a longo prazo causam danos associados ao estresse crônico. Em modelos animais, a exposição ao estresse crônico levou ao dano mitocondrial e disfunção no hipotálamo, córtex e hipocampo^{48,49}.

A fase final da progressão da carga alostática é a sobrecarga de alostática, através do qual culmina em desregulações fisiológicas levando a desregulação dos parâmetros de normalidade e doenças, sendo esta fase caracterizada como resultados terciários¹⁶.

A sobrecarga alostática ocorre tanto quando o organismo utiliza reservas energéticas devido à demanda ser superior a quantidade de substratos disponíveis, ou quando a demanda não é ultrapassada e o organismo continua a armazenar mais que o necessário⁴³.

A elevação crônica de GC, favorece a deposição de glicogênio e lipogênese hepática (depósito de gordura especialmente no abdômen), enquanto eleva e prejudica as ações da insulina em seus receptores. A consequência extrema desta progressão leva ao diabetes tipo 2. Os GCs também participam na modulação da memória, sendo em níveis basais aumentando a formação de memória e em determinados níveis de estresse, suprimindo a memória⁵⁰. Além disso, durante longos períodos de estresse, participam em um mecanismo que provoca atrofia de estruturas neurais que apoiam a memória. Essa situação pode perdurar mesmo após a ausência do estressor, gerando um estado de hiperreatividade ou hiporreatividade do eixo HPA⁵¹. Concentrações baixas de cortisol foram observadas em cerca de 25% dos pacientes com diferentes distúrbios relacionados ao estresse, como síndrome de fadiga crônica, fibromialgia e distúrbio de estresse pós-traumático⁵⁵⁻⁵⁴. Os resultados obtidos sugerem que esses distúrbios são acompanhados por uma tríade de sintomas, como maior sensibilidade ao estresse, dor e fadiga. É proposto que a redução do cortisol circulante possa ocorrer após um período prolongado de hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal devido ao estresse crônico⁵⁵.

A síndrome da fadiga crônica e a fibromialgia são condições que parecem representar um estado alostático no qual há desregulação da produção de citocinas, tal como algum nível deficiente de GCs.

Nesse modelo, o processo de adaptação ou de saúde e doença está estratificado e organizado em etapas (alostase, estado alostático, carga alostática e sobrecarga alostática), uma cadeia sequencial de desregulação de múltiplos mediadores sistêmicos (figura 6) que são influenciados por fatores genéticos, estilo de vida, comportamento e experiências de estresse, incluindo conflitos sociais. Tais fatores determinam a capacidade individual de enfrentamento e adaptação, ou seja, a resiliência ao estresse¹⁷.

Figura 6. Representação esquemática do processo cumulativo da resposta de estresse.

a) Demonstra o processo saúde/doença através da exposição crônica aos estressores. A repetitiva ativação dos hormônios do estresse gera um estado cumulativo nos sistemas orgânicos, evoluindo de um estado de saúde (alostase) e de reatividade (estado alostático e carga alostática) até o estabelecimento de doença (sobrecarga alostática). b) Demonstra o mesmo processo de a), porém, a sobrecarga alostática pode ocorrer mesmo com o afastamento do estressor, devido a manutenção da ativação dos hormônios do estresse quando ocorre a desregulação do eixo HPA.

1.2.5 Estresse e Cognição: efeitos agudos e crônicos

1.2.5.1 Estresse agudo e cognição

Sob condições basais, ou seja, na ausência de um evento estressor, a secreção de GCs exibe um perfil circadiano, no qual suas concentrações apresentam um pico máximo pela manhã

nos seres humanos, e, lentamente vão decrescendo no final da tarde até o período noturno⁵⁶. No sistema nervoso, esse hormônio atravessa a barreira hematoencefálica e se liga aos receptores glicorticoides (GR) e mineralocorticoides (MR). Os receptores MR estão exclusivamente presentes no sistema límbico, distribuídos no hipocampo, giro parahipocampal, córtex entorrinal e ínsula. Já os receptores GR estão presentes nas regiões subcorticais (núcleo paraventricular, no hipocampo e giro parahipocampal) e em estruturas corticais, com uma distribuição mais ampla no córtex pré-frontal^{57,58}. Porém, o hipocampo é a área cerebral que contém a maior densidade de receptores, região onde há significativo envolvimento na memória e aprendizagem⁵⁹, assim como na amígdala e córtex pré-frontal⁵⁹. Os GCs têm afinidade maior aos receptores MR quando comparados aos GR. Assim, em situações de estresse agudo (figura 5), nas quais os MR estão saturados e os GR parcialmente ocupados, o desempenho cognitivo é máximo^{58,60}. Isso se deve basicamente ao aumento do potencial de ação da membrana mitocondrial e do remodelamento axonal e dendrítico ocasionado pela concentração de glicocorticoides, favorecendo o funcionamento celular no hipotálamo, córtex e hipocampo⁶¹ (Diamond, 1992). Entretanto, quando há baixa ocupação de MR (na hipocortisolemia) ou saturação de GR (na hipercortisolemia), ou seja, em situações de estresse crônico, observa-se pior desempenho cognitivo (Figura 7, extremos da curva em “U” invertido, baixa razão MR/GR). Nestas situações, além das alterações nos sítios ligantes dos MR e GR do hipocampo, ocorre também uma diminuição na potenciação de longa duração (LTP), importante substrato neurobiológico associado à formação de memória⁶².

Figura 7. Representação esquemática do desempenho da memória em função das concentrações circulantes de glicocorticoides.

Fonte: Lupien SJ, et al. (2007)¹⁰. Adaptada por Souza-Talarico JN, 2009³³.

1.2.5.2 Estresse crônico e cognição

A desregulação do eixo HPA com consequente aumento da exposição no hipocampo aos níveis elevados de GCs, podem contribuir para o declínio da memória através dos efeitos negativos sobre os neurônios do hipocampo, prejudicando a aprendizagem e memória⁵¹. Estudos com modelos animais sob situações de estresse crônico demonstram o efeito neurotóxico dos GCs causando a perda de neurônios, hipertrofia glial no hipocampo (assemelhado ao padrão observado em animais em envelhecimento)^{63,64} e encurtamento dos dendritos com consequente atrofia hipocampal⁶⁵.

A desregulação do eixo HPA é uma das hipóteses para as disfunções cognitivas em indivíduos com estresse crônico, sendo a alteração desse eixo responsável pelo aumento constante nos níveis circulantes de cortisol e consequente estado hiperglicêmico, resultando em alterações anatômicas e funcionais de estruturas cerebrais relacionadas ao desempenho cognitivo⁶⁶. A manutenção da ativação do eixo HPA pode gerar uma liberação excessiva de cortisol levando a saturação dos receptores GR, e consequentemente gerando a redução do cortisol circulante, o que também implicará na formação de memória.

Há uma relação de causa-efeito entre exposição cumulativa a níveis elevados de GCs, deficiências de memória e atrofia do hipocampo, observadas também em humanos^{51,67}, bem como alteração na ramificação dos neurônios da amígdala, região importante para os processos

cognitivos e com moderada quantidade de receptores GR. Outra área altamente sensível a alta concentração de cortisol é o córtex pré-frontal, altamente carregada de receptores GR, pois, já foram demonstrados diversos efeitos deletérios sobre neurônios dessa região, como redução no comprimento dendrítico, alteração axonal, bem como morte neuronal⁶⁸. Análises longitudinais tem relacionado o aumento da secreção de cortisol por desregulação do eixo HPA como consequência da exposição prolongada ao estresse, com uma diminuição no desempenho de memória em idosos^{65,69,70,71} e redução no volume do hipocampo e massa cinzenta no córtex orbitofrontal⁷². E também, especificamente com prejuízo na memória declarativa e aprendizagem⁷³.

Dado o reconhecimento dos efeitos negativos da exposição crônica do cortisol sobre o hipocampo, essa é uma importante informação para o reconhecimento mais precoce das alterações que podem levar ao progressivo declínio cognitivo.

Há estudos demonstrando que o excesso dos níveis circulantes de GCs devido ao estresse crônico provoca um aumento na ativação dos receptores GR, inibindo a LTP no hipocampo^{74,75,76}, redução do nível do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e prejuízo da memória^{77,78}. O BDNF é uma proteína responsável por regular a sobrevivência neuronal e a plasticidade sináptica do sistema nervoso periférico e central, e, tem se mostrado crucial na regulação da atividade sináptica, plasticidade e sobrevivência neuronal, tanto através de mudanças funcionais como estruturais nos neurônios⁷⁹.

Outros aspectos estudados que podem contribuir para o prejuízo cognitivo como resultado da exposição ao estresse crônico, são as alterações nas moléculas de adesão celular neuronal (NCAM) no hipocampo e em outras regiões cerebrais. A alteração por exemplo da NCAM-140 está associada a redução na capacidade sináptica e dano neuronal⁸⁰. A neuroinflamação observada no hipocampo após a exposição ao estresse crônico em ratos, que também parece implicar em distúrbios da saúde mental e prejuízo cognitivo devido a observação do aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 Beta; IL-6; TNF-alfa), ativação microglial e recrutamento de monócitos no hipocampo caudal, associado a prejuízo temporário da memória operacional e prejuízo na neurogênese. A resposta imune demonstrou ser subsequente à ativação simpática durante a aplicação dos estímulos estressores⁸¹.

A carga alostática está relacionado com pior desempenho cognitivo^{42,82,83}. Sujeitos com maior carga alostática mostraram significativamente maiores declínios no funcionamento

cognitivo e físico, além da relação com o aumento do risco para doença cardiovascular e com o aumento do risco de mortalidade^{84,85}.

A transitoriedade ou a permanência desses efeitos cognitivos depende fundamentalmente do período de exposição ao evento estressor. Existem janelas de vulnerabilidade, nas quais os efeitos prejudiciais do estresse se intensificam se ação sustentada de seus mediadores ocorrer durante um período de insuficiência de reservas biológicas funcionais, ou seja, no período de desenvolvimento cerebral (na infância) ou durante sua degeneração (no envelhecimento)⁴⁰. Assim, os efeitos deletérios do estresse crônico na memória podem não ser permanentes na vida adulta, ou seja, uma vez cessado o estímulo estressor, as concentrações de cortisol retornam à valores basais e o desempenho da memória melhora. Entretanto, o acúmulo de dano decorrente da exposição aos mediadores da resposta de estresse ao longo da vida produz alterações estruturais no cérebro que aumentam o risco para o desenvolvimento de transtornos cognitivos durante o envelhecimento.

1.2.6 Declínio subjetivo da memória

O DSM é a presença de queixas relacionadas à memória cotidiana e expressas por pessoas que não tenham deficiência em testes cognitivos. Revisões de importantes estudos relataram a falta de uniformidade na definição operacional do DSM, pois em seus resultados identificaram uma ampla variedade no método de avaliação, o que implica na dificuldade para comparar os resultados e obter evidências^{86,87}. A percepção subjetiva da perda de memória no idoso, na ausência de qualquer condição orgânica é cada vez mais reconhecida como um indicador potencial de declínio cognitivo e eventual progressão para demência, sendo essa a principal razão que motiva o direcionamento das pesquisas, pois reconhecem que esse pode ser o sintoma mais precoce e identificável⁸⁶.

Dos oito domínios neuropsicológicos, discriminados em função executiva, atenção, linguagem, memória, orientação, capacidade de cálculo, habilidade visuoespacial e capacidade cognitiva geral, a avaliação do desempenho da memória representa a maioria dos testes para a avaliação cognitiva (Figura 8). Porém, apesar de ser concebido que a memória episódica é o domínio cognitivo mais frequentemente prejudicado em pacientes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) que podem progredir posteriormente para a DA, alguns pesquisadores questionam se os itens da avaliação da memória mais comuns possuem a sensibilidade e especificidade necessárias para identificar de forma confiável os indivíduos progredindo para CCL e demência, e recomendam a avaliação de outros domínios que possam ter uma melhor

validade no declínio cognitivo não normativo⁸⁷. O mesmo questionamento quanto a sensibilidade dos testes de memória também foi argumento para a pequena ou nenhuma associação entre DSM e declínio cognitivo objetivo em estudos transversais⁸⁶. Enquanto, uma recente metanálise realizada também com estudos transversais e apresentando resultados similares, interpretaram que a pequena associação entre as duas variáveis ocorre devido a importante influência de outros fatores, principalmente os sintomas depressivos, e outros menos estudados como ansiedade, personalidade e auto-percepção de estresse⁸⁸.

Figura 8. Porcentagem de testes por domínios neuropsicológicos para avaliação cognitiva.

Fonte: Rabin, L.A. et al. (2015)⁸⁷. Adaptada.

O declínio da memória tem sido visto como um resultado inevitável do processo de envelhecimento⁸⁹. Porém, existe uma considerável heterogeneidade, pois alguns indivíduos apresentam declínios na memória e/ou outras habilidades cognitivas, enquanto outros não⁹⁰. Alguns autores definem que o sucesso cognitivo no envelhecimento depende da interação com a capacidade de uma pessoa se adaptar com as mudanças relacionadas ao envelhecimento e seu ajustamento no ambiente^{91,92}. O estado de saúde, incluindo função pulmonar, cardiovascular e a prática de exercício físico são consideradas como importantes fatores na manutenção da capacidade cognitiva, assim como níveis mais baixos de depressão e ansiedade⁹¹.

Entretanto, existe um número significativo de idosos que, embora não apresentem comprometimento objetivo da memória (avaliado a partir de testes neuropsicológicos),

queixam-se frequentemente de seu desempenho mnemônico no cotidiano. Em uma análise transversal, idosos com DSM apresentaram correlação positiva significativa na avaliação da auto-percepção de estresse e sintomas de depressivos em comparação aos idosos sem queixa. Portanto, quanto mais intensa foi a queixa de memória, maior foi a presença dos sintomas depressivos e a auto-percepção do estresse. Entretanto, somente a auto-percepção do estresse demonstrou efeito preditor do DSM, sugerindo que os estressores cotidianos podem contribuir para maior queixa em relação à memória¹⁸. A autopercepção do estresse é o julgamento subjetivo que as pessoas fazem do grau em que as situações vividas são avaliadas como estressantes⁹³ (Cohen,1983). Porém, de fato, há evidências de que as pessoas frequentemente relacionam erroneamente seus sentimentos de estresse a uma determinada fonte, quando, esse estresse tem outra origem⁹³ (Cohen, 1983). A EEP é o instrumento mais utilizado para a avaliação dessa condição⁹⁴. (Karam, 2012), além disso, foi sugerida para indicar prováveis estágios prodrômicos de distúrbios psiquiátricos⁹³. (Cohen,1983).

Alguns estudos encontraram diminuição do estresse percebido com o aumento da idade^{95,96}. Outros, não mostram diferença entre autopercepção do estresse e idade⁹⁷, ou encontraram maior queixa de estresse com o aumento da idade⁹⁸. Idosos saudáveis podem ter melhores estratégias de enfrentamento do que os adultos mais jovens^{95,99}, porém, aqueles com declínio do *status* de saúde física podem experimentar altos níveis de estresse percebido¹⁰⁰. Também é sugerido que a associação entre a idade e percepção do estresse varia por tipo de estressor¹⁰¹.

Múltiplos estressores foram relatados com o envelhecimento, e são destacados: a presença de múltiplas comorbidades^{98,102}; declínio da função cognitiva^{98,103,104}; baixa escolaridade^{95,98}; problemas financeiros^{95,98,102}; solidão^{102,104}; deficiência física^{98,105}; depressão^{98,104,106-108}; eventos de vida (morte de um ente querido, doença do cônjuge/filho) e discriminação da idade¹⁰²; ansiedade, dor e desempenho limitado¹⁰⁴.

Foi demonstrado associação entre aumento nos níveis de secreção do cortisol em idosos com DSM, mas que não apresentaram alterações na avaliação neurológica¹⁰⁹.

Resultados de recentes meta-análises que avaliaram a associação entre o DSM e risco para CCL ou demência em estudos longitudinais, indicaram que as pessoas com queixas de déficits de memória possuem cerca de 2 vezes maior risco de progressão para declínio cognitivo objetivo em relação aos sem queixas¹¹⁰⁻¹¹².

Apesar dos achados semelhantes das recentes metanálises, a influência da depressão também tem sido fortemente associada ao DSM, e não com o declínio objetivo da memória em muitos estudos transversais¹¹³⁻¹¹⁶. Esses estudos avaliaram idosos da comunidade com ou sem queixas de memória, sem prejuízo objetivo e com e sem depressão. Mas há a possibilidade de que, em muitos casos, a depressão seja a consequência e não a causa do DSM¹¹³. Quando avaliado o impacto das queixas de memória na qualidade de vida dos idosos com CCL e os sem comprometimento cognitivo, houve uma correlação negativa em ambos os grupos, ou seja, quanto maior foi a queixa de memória, menor a qualidade de vida. A mesma correlação foi observada quando comparada com o neuroticismo e sintomas depressivos^{113,117}. Os idosos que relatam uma boa qualidade de vida e relações sociais satisfatórias possuem percepções da memória e do estado de saúde em dimensão objetiva, como em relação a presença de doenças, deficiências e no desempenho da memória, enquanto os pacientes que referiram pior qualidade de vida e tiveram maior pontuação na avaliação dos sintomas depressivos, tiveram maior correlação com questões subjetivas, como dor, disposição e queixas de memória¹¹⁸.

1.2.7 Comprometimento cognitivo leve e demência

Os critérios clínicos para o diagnóstico de CCL incluem a ocorrência de uma preocupação com a memória, relatada pelo paciente ou informante e confirmada por testes neurológicos. As alterações cognitivas devem ser discretas em um ou mais domínios cognitivos, porém, com preservação relativa das atividades de vida diária ou necessitando de auxílio mínimo, sendo essa, uma importante informação para afastar um quadro demencial estabelecido. Pessoas com CCL apresentam discretas dificuldades em realizar tarefas que faziam anteriormente, como, pagar contas, cozinhar e fazer compras. Recentemente, exames específicos foram recomendados à prática clínica com a finalidade de detectar possíveis mecanismos etiológicos do CCL, na tentativa de confirmar o CCL como uma condição prodrômica da DA foram adicionados biomarcadores líquidos tais como, contagem do peptídeo amiloide e da proteína tau fosforilada e avaliação por neuroimagem estrutural, funcional e molecular com traçador de depósito de amiloide¹¹⁹.

O CCL está relacionado à idade, estima-se que afeta 19% das pessoas acima de 65 anos, sendo que dessas, 46% evoluem para demência dentro de 3 anos¹²⁰. Atualmente, a busca pelo diagnóstico precoce da CCL é recomendada para o acompanhamento e para o planejamento antecipado dos cuidados, já que ainda não há recomendação de tratamento medicamentoso¹¹⁹. Porém, o tratamento dos fatores de risco vascular ou para o aumento da reserva cognitiva,

podem ser direcionados para pessoas com CCL que possuem risco para demência¹²¹. A reserva cognitiva se trata da habilidade de usar redes neurais, mais especificamente em sinapses adicionais, que são importantes para a compensação das interrupções que possam ocorrer quando o caminho sináptico padrão não é mais operacional, por exemplo, quando ocorre a morte neuronal¹²². Esse conceito é especialmente importante para o diagnóstico e para a evolução dos quadros demenciais. Uma análise comparativa entre grupos de idosos analfabetos e alfabetizados, mostrou que, a prevalência é substancialmente alta na população idosa analfabeta¹²³. Estudos epidemiológicos concluíram que o maior grau de escolaridade e envolvimento em atividades intelectuais estão relacionados ao declínio cognitivo mais lento¹²³⁻¹²⁵, porém, há evidências que a contribuição da reserva cognitiva confere a compensação e não a neuroproteção¹²⁶. Apesar da reserva cognitiva ser construída ao longo da vida, os treinos cognitivos são uma das intervenções recomendadas na reabilitação dos pacientes com CCL, pois agregam benefícios funcionais e cognitivos nesta população¹²⁷.

A DA é a forma mais comum de demência que cursa com gradual e progressiva neurodegeneração comprometendo ao longo da evolução muitas habilidades cognitivas, como a memória episódica, semântica e de curto prazo, com consequente prejuízo na função executiva e autonomia¹²⁸. Estima-se que cerca de 60% a 80% dos casos de demência são devido a DA¹²⁹. A prevalência global de pessoas com demência em 2010 foi estimada em 35,6 milhões. A América Latina representa desse total 3,1 milhões de pessoas acometidas pela doença, sendo o Brasil o país que ocupa a 9ª posição com prevalência de 1 milhão de pessoas com DA. É estimado que até 2050 a prevalência global chegue em 115,4 milhões, fato atribuído ao importante aumento de pessoas diagnosticadas em países de baixa e média renda¹³⁰. Em 2013, estimou-se que do total de pessoas com DA nos Estados Unidos 13% estavam na faixa dos 65-74 anos, 44% entre 75 e 84 anos, 38% com 85 anos ou mais e 4% com menos de 65 anos¹³¹.

As regiões cerebrais inicialmente afetadas pela DA são o córtex entorrinal e hipocampo, como já citado, estruturas relacionadas com o processamento e armazenamento de memórias^{132,133}.

A hipótese mais aceita¹²⁹ sobre a fisiopatologia da DA, é histologicamente definida pela presença de placas amilóides no meio extracelular compostas pela aglomeração dos oligômeros beta-amilóides e pela presença dos emaranhados neurofibrilares. A formação dos amilóides ocorre inicialmente por uma alteração no processo de clivagem da proteína precursora amilóide (PPA)¹³⁴. A PPA é uma proteína transmembranar e é normalmente clivada pela secretase alfa e gama, e seu substrato tem ação neuroprotetora, enquanto na DA, por um mecanismo

desconhecido, a clivagem passa ser feita pela secretase beta e gama, formando um peptídeo amiloidogênico, denominado beta-amilóide, que passa a formar aglomerados que são neurotóxicos. As placas amilóides e os peptídeos beta-amilóides levam a neuroinflamação, através da ativação microglial e astrocítica com liberação de citocinas inflamatórias¹³⁵. Na DA ocorre a hiperfosforilação da proteína tau (que possui função de estabilização dos microtúbulos encontrados em grande parte dos axônios) e sua dissociação dos microtúbulos e subsequente agregação dessas proteínas, formam filamentos helicoidais pareados formando os emaranhados neurofibrilares¹³⁴. Acredita-se que a neuroinflamação gerada pela ativação da microglia, devido a presença dos peptídeos beta-amilóides¹³⁶, com consequente liberação dos mediadores inflamatórios como a interleucina 1, o fator de necrose tumoral alfa e produção de espécies reativas de oxigênio, levariam a alterações como a desregulação nos canais de cálcio neuronal, e a hiperativação de quinases que levaria a hiperfosforilação da tau. A tau fosforilada acarreta no desarranjo dos microtúbulos e na interrupção do fluxo axoplasmático e consequente morte neuronal¹³⁷.

Portanto, atualmente acredita-se que os emaranhados neurofibrilares estão relacionados ao declínio cognitivo na DA na sua fase mais avançada e são formados após a alteração no metabolismo da PPA e formação da placa beta-amilóide, que por sua vez estão associadas aos estágios iniciais, com comprometimento cognitivo mais leves¹³⁸. Apesar dessa fase inicial não haver a neurodegeneração, foi observado que os monômeros beta-amilóides acumulam-se na fenda sináptica prejudicando a ação dos neurotransmissores¹³⁹.

Até o momento, as mutações em genes que codificam para a PPA (presenilina 1 e 2) estão associadas à DA de início precoce, esse fator representa 40% dos casos neste perfil¹⁴⁰. No entanto, 95% dos casos de DA são de início tardio (>65 anos), e atualmente o alelo E4 do gene da apolipoproteína (ApoE) é o marcador genético que possui maior evidência como fator de risco para DA de início tardio confirmados por meta-análises¹⁴¹. Porém, a presença do alelo não pode responder por todos os casos de DA¹⁴⁰.

A ApoE é uma glicoproteína produzida em vários tecidos, em especial no fígado (ApoE plasmática) e no cérebro, onde é expressa principalmente pelos astrócitos, mas também pela microglia. Está envolvida na mediação de lipoproteínas, vitaminas lipossolúveis e colesterol, funcionando como um ligante em receptores que medeiam a endocitose dessas partículas. As hipóteses do papel da ApoE no desenvolvimento da DA incluem, a influência sobre os processos de depuração da beta-amilóide, plasticidade sináptica, neurotoxicidade,

neuroinflamação, fluxo sanguíneo cerebral e integridade da barreira hemato-encefálica. A expressão da ApoE E4 está relacionada ao aumento do acúmulo de beta-amilóide, formando a placa senil e emaranhados neurofibrilares, enquanto a isoforma E2 se relaciona à efeitos opostos. Diversos genes estão sendo identificados e associados com o risco potencial para a DA, como *Interleukin-1 Receptor Accessory Protein* (IL1RAP), *Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2* (TREM2), antígeno de superfície de célula mielóide CD33, demonstrando o envolvimento do sistema imune e inflamação na progressão da doença¹³⁵.

1.2.7.1 Biomarcadores da carga alostática e fatores de risco para demência

Assim como para a doença coronária e acidente vascular cerebral, a presença de hipertensão, obesidade, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, tabagismo e falta de exercício, também são fatores de risco para a demência de origem vascular¹⁴².

Existe uma crescente aceitação de uma relação entre fatores de risco cardiovascular e DA, considerando a associação entre esses fatores de risco, cerca de um terço dos casos da DA podem ser atribuídos a fatores potencialmente modificáveis¹⁴³.

Abaixo, uma breve descrição de alguns biomarcadores da carga alostática e a associação com DA:

Neuroendócrinos

Cortisol: O estresse é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de demência e DA esporádica¹⁴⁴⁻¹⁴⁷. Estudos documentam uma associação entre DA e uma hiperatividade moderada do eixo HPA, indicada por níveis elevados de cortisol no plasma, saliva¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, no líquido céfalo-raquidiano em pacientes com CCL com evolução para DA (sugerindo que a disfunção do eixo precede as etapas da doença)¹⁵¹. Enquanto alguns não encontraram esta associação^{152,153}.

Análises multivariadas indicaram que a elevação das concentrações de cortisol está associada à demência, independentemente dos genótipos de APOE^{154,155}. A hipercortisolemia no pico circadiano foi sugerida como prognóstico de progressão acelerada da DA nas fases leve e moderada^{151,155-157}.

Ainda é inconclusivo, se a desregulação do eixo HPA e a conseqüente exposição cerebral às altas concentrações de cortisol ocorrem no estágio prodrômico da DA, mas achados sugerem fortemente que a desregulação do eixo HPA ocorre nos estágios iniciais da doença e

pode refletir o dano de estruturas cerebrais que estão envolvidas na regulação do eixo HPA. A disfunção do eixo HPA pode estar especificamente relacionada ao CCL devido à DA e menos comum no CCL de outras etiologias¹⁵¹.

Nos estudos em animais, o estresse crônico e a administração de glicocorticóides mostraram aumentar a formação de peptídeo A β cerebral e induzir a hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo e no córtex pré-frontal, com comprometimento cognitivo nas tarefas de aprendizagem e memória^{147,158,159}. Além de que, alguns dos efeitos prejudiciais descritos causado pelo estresse crônico/GC's, foram prevenidos pelo tratamento com antagonistas de GC's, prevenido por exemplo, a acumulação intracelular de proteína A β e fosforilação da tau¹⁶⁰.

A hipercortisolemia circadiana provoca a sobreativação central dos receptores GR, o que promove a via amiloidogênica. Além disso, a neuroinflamação induzida pelo peptídeo A β , é sugerida para levar à supressão da sinalização GR central, que leva a efeitos diferenciais na produção regional de CRH. Assim, uma sobreativação sustentada durante décadas pode gerar um impacto cumulativo, com risco para a deposição A β e emaranhados neurofibrilares¹⁵¹.

DHEA-S: As concentrações do DHEAS diminuem com a idade e os níveis diminuídos foram associados à disfunção e ativação do sistema imune¹⁶¹, aumento do estresse oxidativo¹⁶² e aterogênese¹⁶³.

Em um estudo de coorte, com 144 participantes entre pacientes com DA e voluntários não dementes no grupo controle (72 em cada grupo), foi observado que as concentrações de DHEAS e DHEA no plasma foram significativamente menores nos indivíduos com DA¹⁶⁴. Esta diminuição está em concordância com alguns estudos^{165,166}, porém, outros encontraram níveis elevados de DHEA no cérebro em portadores de DA^{167,168}. No entanto, foi demonstrado que os níveis de DHEA cerebral são diferentes dos observados na circulação, devido aos mecanismos de produção e metabolismo diferentes no cérebro quando comparados à periferia, e também foi proposto que o aumento das concentrações de DHEA no cérebro pode ser em resposta a um aumento do estresse oxidativo na DA¹⁶⁷. Há evidências de que a DHEA pode proteger contra a toxicidade da proteína β amilóide nas células do hipocampo¹⁶⁹. Isso levou a hipótese de que o aumento da DHEA observado nos cérebros dos pacientes com DA, pode ser algum tipo de resposta protetora. Além disso, a diminuição da DHEA circulante, pode contribuir para a patologia vascular observada na DA, já que a DHEA tem propriedades antioxidantes¹⁶⁴. Portanto, foi sugerido que, a diminuição dos níveis de DHEA e DHEAS na circulação pode ser um indicador de progressão da DA e/ou contribuir para a patologia^{164,169}.

Metabólicos

Glicose: A evidência mostra que o endotélio vascular cerebral é um alvo precoce em DA¹⁷⁰. Estudos prospectivos avaliaram a associação de DM e as mudanças no desempenho cognitivo e sugeriram um papel causal da DM no desenvolvimento de comprometimento cognitivo¹⁷¹⁻¹⁷³.

Uma metanálise constatou que a DM foi associada a um risco aumentado de 47% para todas as demências, 39% para a demência de Alzheimer e mais do que 2 vezes o risco de demência vascular, entre os adultos mais velhos da comunidade. A associação de DM à demência foi independente das comorbidades cardiovasculares¹⁷⁴.

Sob um estado hiperglicêmico, são produzidos altos níveis de espécies reativas de oxigênio, ativando várias vias deletérias, como a ativação do fator nuclear kappa B (NFκB) que aumenta a adesão de monócitos às paredes dos vasos, o que pode iniciar um estado aterosclerótico^{175,176}. A hiperglicemia crônica aumenta a susceptibilidade das células endoteliais microvasculares cerebrais à exposição ao peptídeo Aβ através de alterações mitocondriais que parecem ser iniciadas pelo aumento da produção de O₂ na mitocôndria¹⁷⁷. A resistência à insulina e posterior hiperinsulinemia também contribuem por inibir a degradação de beta-amilóide através da inibição competitiva da enzima degradante da insulina no cérebro, aumentando assim a deposição de proteína amilóide em placas. A hiperinsulinemia também pode ativar a rede inflamatória na periferia e no cérebro, aumentando assim o risco de DA¹⁷⁸. Os ratos diabéticos e ratos com DA apresentam um perfil similar de alterações comportamentais, cognitivas, vasculares e mitocondriais, além disso, os ratos diabéticos apresentaram um aumento significativo nos níveis de Aβ no córtex cerebral e no hipocampo^{179,180}. Células endoteliais do cérebro sob hiperglicemia crônica são mais suscetíveis à toxicidade Aβ, um efeito que parece ser mediado por ROS mitocondriais¹⁷⁷.

HDL: Os níveis de HDL estão forte e positivamente correlacionados com a função cognitiva^{181,182}. Alguns estudos relataram que baixa concentração de HDL foi associada com comprometimento cognitivo independente da doença aterosclerótica¹⁸³. Em acordo com esse achado, uma pesquisa feita com adultos de meia-idade (55 a 61 anos) que associou a diminuição do HDL-C ao declínio da memória ao longo de um seguimento de 5 anos, mesmo após o ajuste para os efeitos da educação, posição ocupacional, doenças prevalentes ou uso de medicação e eram independentes para a presença da APOE e4, e inferiram que níveis baixos de HDL-C (<40 mg / dL) estão associados ao pior desempenho da memória¹⁸⁴. Consistentemente, altos níveis

de HDL foram associados com menor comprometimento cognitivo relacionado à idade e memória melhorada¹⁸⁵.

A associação positiva entre níveis de HDL e desempenho da memória foi confirmado por recente metanálise, que conclui que as descobertas evidenciam os efeitos protetores do aumento do HDL plasmático e seu papel na manutenção da cognição durante o envelhecimento¹⁸².

Há uma série de mecanismos plausíveis que conectam níveis baixos de HDL-C e memória, uma vez que o HDL-C é a lipoproteína proeminente no cérebro humano e está envolvido na regulação do metabolismo da proteína β amilóide e deposição no cérebro¹⁸⁶. Déficit em HDL-C também pode afetar a memória através da sua influência na doença aterosclerótica^{187,188}. Outro mecanismo possível que liga baixos níveis de HDL-C aos processos neurodegenerativos podem envolver suas propriedades anti-inflamatórias¹⁸⁹. Estudos demonstraram que a manipulação genética e farmacológica de fatores importantes relacionados à biogênese de HDL, modifica o desenvolvimento do comprometimento cognitivo em modelos de rato com DA^{190,191}. Nos ratos com a apoE4, os níveis plasmáticos de HDL foram correlacionados negativamente com as placas amilóides no cérebro, sugerindo um papel do HDL na depuração de proteína beta-amilóide.

Casos de CCL apresentaram níveis mais baixos de apoA-I (principal componente proteico da HDL no plasma) e foi o preditor mais significativo do declínio cognitivo, aumentando o risco de declínio cognitivo ao longo de dois anos¹⁹².

Um estudo francês de coorte com portadores de DA mostrou que a diminuição do colesterol HDL e as concentrações séricas de apoA-I foram altamente correlacionadas com a gravidade na DA¹⁹³. Consistentemente, um estudo com 1.051 idosos com idade superior a 65 anos, relatou que baixos níveis de colesterol HDL foram associados à demência¹⁹⁴. Portanto, coerentemente, níveis de HDL foram inversamente associados ao risco de DA^{195,196}.

Colesterol: A análise do colesterol e dos metabólitos do colesterol no fluido cefalorraquidiano foi sugerida em uma revisão sistemática como um possível biomarcador para avaliação da CCL ou DA, pois os achados dos estudos mostram evidências na alteração no metabolismo e elevação dos níveis no líquido-céfaloraquidiano¹⁹⁷.

Como mencionado anteriormente, a presença do alelo E4 do gene APOE constitui um fator de risco para DA. Este gene codifica uma proteína envolvida no transporte de colesterol¹⁹⁸.

Além da APOE, outros genes relacionados ao metabolismo do colesterol também foram ligados à DA¹⁹⁹⁻²⁰¹. Estudos epidemiológicos demonstraram que os níveis elevados de colesterol na meia idade se correlacionam fortemente com a deposição amilóide e o risco de desenvolver DA²⁰²⁻²⁰⁵. Níveis de colesterol podem influenciar na DA devida a observação de neurônios que carregam os emaranhados neurofibrilares, contêm níveis mais altos de colesterol livre do que os neurônios sem emaranhados^{203,206}. Porém, os medicamentos relacionados ao colesterol que atualmente são utilizados na rotina clínica, não estão funcionando conforme o esperado na terapia para o tratamento da DA, conforme uma atual revisão²⁰⁷.

A associação de colesterol com DA varia de acordo com o momento em que o colesterol é medido dentro do período de vida em relação ao curso da doença. O colesterol elevado ($> 6,5$ mmol / l) é um fator de risco se medido na meia idade antes do início clínico de DA²⁰⁸, mas os níveis de colesterol caem à medida que a patologia da doença progride, sugerindo que o colesterol alto pode ser protetor. Na idade mais avançada, o colesterol total não estava associado a resultados cognitivos ou de demência²⁰⁸.

Risco cardiovascular

IMC: Com base nas evidências demonstradas por recentes metanálises²⁰⁹⁻²¹¹ é admitido a associação entre a obesidade e o aumento do risco de DA e demência. Porém, seus resultados diferiram em alguns pontos em relação a classificação do IMC e o risco dependente do tempo de vida (tardia ou meia-idade). O estudo mais atual²⁰⁹ encontrou associação positiva entre a obesidade na meia-idade e risco para DA e cita estudos não inclusos nas demais meta-análises que encontraram um efeito protetor para risco de demência entre o IMC elevado com a idade mais avançada²¹², enquanto o baixo IMC tardio se associou a um risco aumentado para DA e demência^{213,214}. Já, a segunda metanálise mais recente²¹⁰, encontrou associação positiva significativa entre IMC e risco para DA mesmo na idade avançada. A última²¹¹, encontrou um perfil de risco em forma de “U”, ou seja, os extremos do IMC (baixo ou elevado) tiveram associação estatisticamente significativa com o risco para DA.

Os caminhos biológicos para essa associação ainda não estão esclarecidos, sabe-se que a leptina (um hormônio produzido principalmente pelos adipócitos) possui outras funções neuronais que não estão relacionadas aos seus efeitos sobre a homeostase energética. Foi demonstrado que os roedores com deficiência em leptina apresentam desenvolvimento cerebral anormal. Os roedores obesos e com receptores de leptina disfuncionais apresentaram deficiências na plasticidade sináptica do hipocampo. Além disso a leptina tem a capacidade de

converter a potencialização em curto prazo em LTP²¹⁵. A concentração de leptina sérica em pacientes com DA foi significativamente menor comparada ao grupo controle com idosos saudáveis²¹⁶. No entanto, o tecido adiposo produz várias substâncias importantes no metabolismo (adipocinas) e inflamação (citocinas) e estão correlacionadas com a resistência à insulina e hiperinsulemia. Houve hipótese de que a hiperinsulemia periférica poderia potencialmente inibir a produção de insulina no cérebro, e consequentemente alterar a depuração de amiloide²¹⁷.

Foi atribuído que, aproximadamente 2% (677.000) dos casos de DA em todo o mundo são potencialmente relacionados à obesidade no meio da vida. Uma redução de 10% na prevalência da obesidade no meio da vida poderia prevenir mais de 66.000 casos de DA em todo o mundo²⁰⁹.

Imunológicos

PCR e Fibrinogênio: Evidências crescentes sugerem que a inflamação está envolvida na patologia da DA e desempenha um papel crucial nos estágios iniciais da doença²¹⁸. Alguns estudos sugeriram que a DA é principalmente um processo imunologicamente conduzido, uma vez que a IL-6 e IL-1 estão associadas ao metabolismo alterado das proteínas precursoras de amiloide²¹⁹.

Através da imuno-histoquímica foi demonstrado que os cérebros nos estágios iniciais da DA possuem placas amiloidais que são colocalizadas com proteínas de fase aguda e citocinas pró-inflamatórias²²⁰. A interleucina IL-1 e IL-6 estão associadas à lesão neuronal através do aumento da deposição de A β ²²¹, desmielinização e neurodegeneração²²². Os níveis de IL-6 foram elevados na população com DA em comparação com idosos saudáveis e inversamente correlacionados com os escores do mini-exame do estado mental²¹⁶. Também foi demonstrado que o aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica aos leucócitos, citocinas nefrotóxicas e quimiocinas no cérebro, alteram a estrutura neuronal²²³. Sugere-se que a redução das concentrações de citocinas pró-inflamatórias pode ter efeitos benéficos na sintomatologia de DA²²⁴.

Embora a idade avançada tenha sido encontrada associada a níveis mais elevados de IL-6, uma metanálise sugeriu que a idade sozinha não explica a elevação observada na IL-6 no sangue dos pacientes com DA²¹⁶.

O Fibrinogênio e a PCR são marcadores de inflamação sistêmica (fase aguda) sintetizados por hepatócitos. A produção desses marcadores é regulada por citocinas, predominantemente a IL-6¹⁸⁷. Portanto, seus níveis estão elevados na resposta às infecções ativas ou ao processo inflamatório agudo. A PCR é uma proteína inicia diversas funções biológicas, incluindo precipitação, fagocitose e aglutinação bacteriana. Possui capacidade de se unir a substratos e ativar respostas inflamatórias, ligando-se e modulando a função fagocitária dos leucócitos¹⁸⁷.

Uma metanálise que avaliou a associação entre os níveis de PCR periférica em indivíduos saudáveis, descobriu que maiores concentrações do marcador inflamatório conferiram maior risco de desenvolver DA²²⁵. Esse resultado foi confirmado por outra recente metanálise, que encontrou concentrações de 17 marcadores inflamatórios periféricos, inclusive a PCR de alta sensibilidade, diferenças significantes entre pacientes com DA e indivíduos saudáveis²¹⁶. Porém, não houve associação para o fibrinogênio.

Como já visto, a carga alostática é representada pela frequente ativação dos sistemas neuroendócrino, imunológico, metabólico e cardiovascular que torna os indivíduos mais susceptíveis a desenvolver problemas de saúde relacionados ao estresse. Neste modelo é sugerido que as desregulações fisiológicas começam a surgir décadas antes das doenças se manifestarem (sobrecarga alostática). Consequentemente, a investigação do estresse voltou sua atenção para antecipar a medida desse evento para entender melhor o papel que os hormônios do estresse e outros biomarcadores exercem sobre a trajetória das doenças²²⁶. Porém, não encontramos na literatura pesquisas que avaliem a carga alostática em indivíduos com DSM.

Considerando a importância na prevenção e diagnóstico precoce das demências e declínio cognitivo, ou até mesmo a valorização de uma queixa que não necessariamente possa evoluir para um comprometimento cognitivo, a identificação dos fatores relacionados à percepção e/ou mau funcionamento da memória nos idosos devem ser mais esclarecidas, visto que a habilidade cognitiva é um dos principais fatores que define o sucesso no envelhecimento.

Além disso, a auto-percepção negativa de desempenho da memória pode comprometer a manutenção da capacidade funcional do indivíduo, na medida que o idoso pode se esquivar de desafios cognitivos do cotidiano e, progressivamente, isolar-se para evitar a exposição de seus déficits, baseado na crença de que não é capaz de desempenhar determinadas tarefas. Nesse contexto, o DSM pode comprometer o Envelhecimento Saudável uma vez que interfere

negativamente na percepção de suas potencialidades, na qualidade de vida e, conseqüentemente nas perspectivas de suas capacidades funcionais⁶.

2 OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 GERAIS

- Analisar se indicadores de estresse crônico estão associados com o DSM.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever a prevalência do DSM;
- Comparar o índice de carga alostática entre participantes com DSM e sem DSM;
- Comparar o padrão de resposta de estresse agudo entre participantes com DSM e sem DSM;
- Comparar a autopercepção de estresse crônico entre participantes com DSM e sem DSM;
- Analisar se o índice de carga alostática, a autopercepção de estresse e a responsividade ao estresse agudo associam com o DSM.

3 HIPÓTESE

3. HIPÓTESES

- O declínio subjetivo de memória aumenta em função do aumento no índice de carga alostática, da auto-percepção de estresse e do perfil de responsividade ao estresse agudo.
- Indivíduos com DSM apresentam maior índice de carga alostática e de auto-percepção de estresse.
- Indivíduos com DSM apresentam alteração no perfil de responsividade ao estresse agudo (hipo ou hiperresponsividade).

4 MÉTODO

4. MÉTODO

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, de associação, com recorte transversal e abordagem quantitativa.

4.2 LOCAL DE ESTUDO

Os dados foram coletados no período de 2011 a 2013 no Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da USP (HU-USP).

4.3 PROCEDIMENTO ÉTICO

O projeto de pesquisa foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa da UNIFESP com o projeto de pesquisa intitulado “Exposição a contaminantes ambientais e declínio cognitivo em idosos saudáveis: influência sobre o estresse psicológico e estresse oxidativo” (CEP UNIFESP n. 0823/09; Anexo A) e do HU-USP com o projeto “Resposta aguda de estresse e desempenho da memória em idosos saudáveis: influência das características sociodemográficas e recursos de enfrentamento”(CEP HU/USP n. 1130/11; Anexo B). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo C)

4.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

4.4.1 Amostra

Foram incluídos no estudo 227 indivíduos com idade ≥ 50 anos, de ambos os sexos, com escolaridade ≥ 3 anos, moradores da região metropolitana da cidade de São Paulo com função cognitiva e funcional preservados, segundo desempenho no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Anexo D)²²⁷ e no *Informant Questionnaire of Cognitive Decline* (IQCODE) (Anexo E)^{228,229}. A associação destes dois testes apresenta boa sensibilidade e especificidade para o rastreio de comprometimento cognitivo²²⁹. **MEEM**: avalia componentes da função cognitiva, como orientação têmporo-espacial, retenção ou registro de dados, atenção e cálculo, memória, linguagem e capacidade construtivo visual. Neste estudo, utilizou-se a versão adaptada de Brucki e cols, cuja a aplicabilidade revelou-se boa para ambientes hospitalares, ambulatoriais e

para estudos populacionais. O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. A pontuação de corte foi: maior ou igual a 28 para sujeitos com escolaridade maior do que sete anos, maior ou igual a 24 para aqueles que estudaram de 4 a 7 anos, e maior ou igual a 23 para os que tiveram 3 anos de estudo²³⁰. **IQCODE:** avalia o declínio cognitivo através de entrevista com um cuidador ou alguma pessoa próxima ao paciente. Esta entrevista compreende 26 questões, nas quais o informante avalia o desempenho atual do paciente em diferentes situações da vida diária comparado ao desempenho observado há 10 anos. O informante deve quantificar o desempenho como: “muito melhor”, “melhor”, “sem mudanças significativas”, “pior” ou “muito pior”. Os escores variam de 26 a 130 pontos. O resultado final é obtido pela soma ponderada dos itens, dividindo-os pelo total de itens da escala. O escore varia de 1 a 5, e, escores menores ou igual a 3 indicam que não há alteração cognitiva; igual a 4 indicam uma considerável alteração; igual a 5 indicam muita alteração. O ponto de corte para a seleção dos participantes foi um escore de até 3,3.

4.4.2 Critérios de exclusão

Indivíduos que preenchessem pelo menos um dos seguintes critérios foram excluídos:

1. Diagnóstico médico de qualquer doença neurológica, neurodegenerativa e psiquiátrica;
2. Uso de glicocorticoides nos últimos três meses;
3. Uso de medicações psicoativas;
4. História de abuso de álcool ou de drogas nos últimos 10 anos;
5. Fumantes ou história prévia nos últimos 5 anos;

4.5 VARIÁVEIS INDEPENDENTES E MÉTODO DE AVALIAÇÃO

4.5.1 Indicadores de estresse crônico

Índice de Carga alostática (ICA): O ICA foi composto pela análise dos mediadores da reação de estresse, são eles: mediadores neuroendócrinos (cortisol plasmático, cortisol salivar e dehidroepiandrosterona sulfatada - DHEA-S), metabólicos (colesterol total, colesterol HDL, hemoglobina glicada e glicose sérica), antropométrico de risco cardiovascular (IMC) e mediadores imunológicos (fibrinogênio e proteína C reativa). Com base nos valores laboratoriais de referência desses biomarcadores, calculou-se o percentil 75 e 25 destes valores. Os resultados com valores acima ou abaixo destes percentis são considerados sinais subclínicos de estresse crônico e sinalizam o desgaste do sistema alostático. Os indivíduos que

apresentaram valores dos mediadores descritos acima do percentil 75 (ou abaixo do percentil 25 para DHEA-S e colesterol HDL) ganharam um ponto no ICA. Considerando a análise de 10 marcadores, a pontuação para o ICA varia entre 0 a 10 pontos, sendo que zero ponto significa nenhum marcador com alteração subclínica e 10 pontos, todos os marcadores alterados. Quanto maior a pontuação no ICA, maior a carga alostática. O risco para desenvolvimento de doenças relacionadas ao estresse aumenta quanto maior for a pontuação obtida no índice. As análises das amostras foram realizadas pela Divisão de Laboratório Clínico do Hospital Universitário da USP e da Associação Fundo de Incentivo à Psicobiologia (AFIP).

Responsividade ao estresse agudo: Visando verificar as concentrações de cortisol produzidas em resposta a um estressor agudo, os participantes foram submetidos ao “Trier Social Stress Test” (TSST). Trata-se de um protocolo padronizado de avaliação de estresse psicossocial em laboratório, validado e internacionalmente estabelecido em estudos envolvendo reação ao estresse, sendo capaz de estimular a ativação do eixo HPA²³¹. Este teste analisa concentrações de cortisol em resposta a duas tarefas estressoras: falar em público e efetuar cálculos mentais, ambos em frente a uma banca de examinadores. Antes, durante e após o TSST foram coletadas amostras de saliva para avaliação da concentração de cortisol.

Inicialmente o participante foi orientado a elaborar em 10 minutos, sob a forma de um rascunho, sua fala a respeito de um tópico estabelecido (período de antecipação do estresse). Logo após, solicitou-se que o indivíduo iniciasse sua “apresentação” aos examinadores, na qual ele teria cinco minutos para falar sobre o tema estabelecido. Em seguida o participante foi direcionado à tarefa de cálculo mental em frente aos mesmos examinadores, sem saber, no entanto, que esta tarefa duraria mais cinco minutos.

O agrupamento destas atividades em etapas, bem como as características das mesmas, reproduz as quatro situações capazes de desencadear uma resposta de estresse: novidade, imprevisibilidade, falta de controle da situação e ameaça à autoidentidade (neste caso, a intelectualidade), estimulando, assim o eixo HPA e, conseqüentemente, a liberação do cortisol^{27,231}.

Todas as amostras de saliva para determinação da concentração de cortisol salivar foram analisadas pelo laboratório Gênese de Análises Científicas.

Autopercepção de estresse crônico: foi aplicada a “Escala de Estresse Percebido” (EEP, Anexo F), adaptada e validada na versão brasileira em idosos²³² e que apresenta correlação significativa com concentrações de cortisol⁵³. A EEP é composta por 14 questões designadas a verificar o quanto imprevisível, incontrollável e sobrecarregada os respondentes

avaliam suas vidas. Cada item apresenta opções de resposta que variam de zero a quatro (0 = nunca, 1 = quase nunca, 2 = às vezes, 3 = quase sempre, 4 = sempre), sendo que as questões com conotação positiva (4, 5, 6, 7, 9, 10 e 13) têm sua pontuação somada invertida (0 = 4, 1 = 3, 2 = 2, 3 = 1 e 4 = 0). Os demais itens apresentam conotação negativa, sendo, portanto, somados diretamente. O total da escala é a soma das pontuações das 14 questões e os escores podem variar de zero a 56.

4.6 VARIÁVEL DEPENDENTE E MÉTODO DE AVALIAÇÃO

Declínio subjetivo de memória (DSM): foi avaliado a partir do questionário de Queixa de Memória (Memory Complaint Questionnaire – MAC-Q)²³³ (Anexo G), composto por 06 questões relacionadas ao funcionamento da memória em atividades cotidianas. O escore total varia de 07 a 35 pontos, quanto maior o escore, maior a intensidade de queixa em relação à memória. Pontuações ≥ 25 indicam comprometimento de memória associado à idade. Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com a queixa de funcionamento da memória: ausência de DSM (escore < 25) e presença de DSM (escore ≥ 25).

4.7 VARIÁVEIS DE CONTROLE E MÉTODO DE AVALIAÇÃO

Características sociodemográficas e antecedentes de saúde: idade, sexo, escolaridade, classificação econômica (Critérios de Classificação Econômica no Brasil, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas)²³⁴ e doenças crônicas como a HAS, DM, ICo e AVE.

Sintomas depressivos: foi aplicada a Escala de Depressão Geriátrica (EDG; Anexo H) adaptada e validada para a população brasileira²³⁵. A escala é composta de 15 itens relacionados à presença de humor deprimido, anedonia, dificuldade de concentração, distúrbios do sono, distúrbios do apetite, lentificação, inquietação e sentimentos de inutilidade e idéias de suicídio. As questões apresentam apenas duas opções de resposta (sim = 1; não = 0) com escore variando entre 0 e 15 pontos.

4.8 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

4.8.1 Recrutamento e seleção dos participantes

4.8.1.1 No departamento de Psicobiologia da UNIFESP

Para o recrutamento de participantes, o estudo foi amplamente divulgado pelo serviço de imprensa da UNIFESP, gerando uma procura espontânea de voluntários interessados em

participar da pesquisa. Mediante o contato telefônico do interessado aos pesquisadores responsáveis, foram identificados os elegíveis ao estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, sendo então agendada uma entrevista individual realizada nas dependências do Departamento de Psicobiologia da UNIFESP. Nesta entrevista, foram rastreados e excluídos aqueles com provável comprometimento cognitivo segundo desempenho no MEEM e IQCODE, compondo então uma amostra com 128 participantes (Figura 5).

4.8.1.2 No HU-USP:

Os participantes foram selecionados aleatoriamente a partir do banco de dados eletrônico de pacientes do Ambulatório de Clínica Médica do HU-USP, fornecido pelo serviço de informação e estatística do hospital. Os pacientes registrados neste banco foram filtrados segundo os critérios de inclusão do estudo e considerados somente aqueles sem passagem pela clínica psiquiátrica ou outra unidade que não a clínica médica e sem registro de internação hospitalar nos últimos 06 meses. Com estes critérios foram obtidos 1902 pacientes, sendo sorteados 404 para contato telefônico e agendamento da entrevista no Centro de Pesquisa clínica do HU-USP. Destes, 115 não atenderam ao contato telefônico após duas tentativas ou o número não pertencia mais à pessoa, 124 não aceitaram participar do estudo, 46 não preencheram os critérios de inclusão/exclusão e 10 não compareceram na data agendada. Assim, 109 compareceram à entrevista no HU-USP para avaliação, mas 10 foram excluídos porque apresentaram provável comprometimento cognitivo segundo desempenho no MEEM e IQCODE, compondo então uma amostra com 99 participantes (Figura 5).

4.8.2 Coleta de material biológico e aplicação dos instrumentos

Após assinatura do TCLE, os participantes foram submetidos à punção venosa em fossa antecubital para coleta de amostras de sangue, no período da manhã entre 7:00 h e 9:00 h, em jejum de 12 horas. Após a coleta sanguínea e desjejum, as medidas antropométricas (peso e altura) foram medidas através de balança digital TECHLINE® e fita métrica convencional. Após isso, foram aplicados os questionários de avaliação sociodemográfica, a EEP, EDG e o MAC-Q (Figura 5).

A entrevista completa, incluindo a coleta de sangue, teve duração aproximada de 80 minutos e ao seu término os participantes foram reembolsados pelas despesas com transporte e alimentação em R\$ 50,00.

Figura 9. Representação esquemática do procedimento de coleta de dados.

4.9 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Inicialmente foram realizadas análises descritivas das variáveis dependentes, independentes e de controle utilizando estatística descritiva com frequência absoluta, relativa, medidas de tendência central e dispersão. As variáveis foram analisadas quanto à distribuição normal e mediante a ausência de tal distribuição os dados foram transformados na base logarítmica (somente o cortisol foi transformado).

Para analisar a concentração de cortisol secretada ao longo do TSST e durante a resposta aguda estresse agudo foi calculada a área sob a curva (AUC). Este método de análise de cortisol já foi descrito e validado e se baseia na fragmentação da AUC em vários trapézios (Pruessner, 2003). Esta área corresponde às concentrações de cortisol obtidas nos diferentes tempos ao longo do TSST e no período de responsividade ao TSST ($t = 0$ a $t = 25$; Figura 10). Calcula-se

assim, a área de cada trapézio, sendo que a somatória destas áreas representa uma medida global de secreção de cortisol. Para análise comparativa entre médias dois grupos (com DSM x sem DSM) foi utilizado teste T-Student e para comparar as proporções foi utilizado o teste Qui-Quadrado. Para comparação de medidas repetidas (cortisol ao longo do TSST) foi utilizado o teste ANOVA para amostras repetidas com correção de esfericidade *Greenhouse*. Para análise da associação entre o DSM, o ICA, concentração de cortisol frente ao TSST e auto-percepção de estresse foi utilizada regressão linear multivariada, tendo como variável independente o ICA e AUC total e AUC responsividade ao TSST, variável dependente os escores no MAC-Q e variáveis de controle (idade, escolaridade, sexo, escore GDS). Nas análises de regressão logística, foi utilizado o fator de inflação de variância (VIF) para análise de multicolinearidade entre as variáveis, além do método Lasso de seleção de variáveis. O nível de significância utilizado para todos os testes foi de 5% ($p < 0.05$, 95% de intervalo de confiança), sendo os cálculos estatísticos conduzidos no programa SPSS (versão 14.0).

Figura 10. Representação esquemática da área sob a curva da concentração de cortisol ao longo do TSST.

5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA, ANTECEDENTES DE SAÚDE, STATUS COGNITIVO E SINTOMAS DEPRESSIVOS

A amostra foi composta por 227 participantes, com idade entre 50 a 88 anos, escolaridade entre 3 a 25 anos de estudo, composta por indivíduos predominantemente do sexo feminino, aposentados e pertencentes, em sua maioria, a classe econômica B (Tabela 1). Quanto aos antecedentes de saúde, mais da metade da amostra possuía diagnóstico prévio de HAS, seguido por DM e menos de 2% da amostra tinham diagnóstico de AVE e ICo. Dos 227 participantes, 115 (51,1%) apresentaram DSM. Não houve diferença significativa entre os indivíduos com ou sem DSM em relação às características sociodemográficas e antecedentes de saúde. Em relação ao status cognitivo, os participantes com e sem DSM apresentaram escore médio semelhante no MEEM e IQCode. Quanto aos sintomas depressivos, os participantes com DSM apresentaram escore médio maior na EDG do que os indivíduos sem DSM (Tabela 1).

Tabela 1- Características sociodemográficas, antecedentes de saúde, status cognitivo e sintomas depressivos na amostra total e segundo declínio subjetivo de memória. São Paulo, 2017.

Variáveis	Amostra Total n= 227 Média (DP±) ou N(%)	Min.- Máx.	Declínio Subjetivo da Memória**		p
			Sim	Não	
			n= 115 (51,1%) Média (DP±) ou %	n= 110 (48,9%) Média (DP±) ou %	
Idade (anos)	67,6 (7,4)	50 - 88	66,9 (7,8)	68,2 (7,0)	0,198 ^a
Escolaridade (anos)	9,2 (4,5)	3 - 25	8,7 (4,3)	9,6 (4,6)	0,163 ^a
Sexo feminino (% sim)	174 (76,7)	-	79,1	73,6	0,35 ^b
Aposentados (% sim)	184 (83,3)	-	81,1	86,2	0,363 ^b
Classificação econômica					
A (%)	19 (8,4)	-	9,6	7,3	0,703 ^b
B (%)	130 (57,3)	-	55,7	58,2	-
C / D (%)	78 (34,3)	-	34,8	34,5	-
Antecedentes de saúde					
HAS (%)	131 (58,0)	-	55,7	60,9	0,424 ^b
DM (%)	44 (19,5)	-	22,6	16,4	0,245 ^b
AVE (%)	1 (0,4)	-	-	0,9	0,487 ^b
ICO (%)	3 (1,3)	-	2,6	-	0,247 ^b
Status cognitivo					
MEEM	27,8 (1,5)	23 - 30	27,9 (1,6)	27,8 (1,4)	0,537 ^a
IQCode	2,7 (0,6)	1,0 - 4,7	2,8 (0,6)	2,7 (0,7)	0,055 ^a
Mac-Q	24,4 (2,9)	16 - 34	26,8 (1,4)	22,0 (1,8)	<0,001 ^{a*}
Sintomas depressivos					
EDG	2,5 (2,3)	0 - 13	3,2 (2,5)	1,9 (1,8)	<0,001 ^{a*}

HAS= Hipertensão arterial sistêmica; DM= Diabetes mellitus; AVE= Acidente vascular encefálico; Ico= Insuficiência coronariana; MEEM= Mini exame do estado mental; IQCode= Escala de avaliação funcional; Mac-Q= Questionário de queixas subjetivas de memória; EDG= Escala de depressão geriátrica. * Indica associação significativa ($p \leq 0,05$). ^a= Teste t-student; ^b= Qui-quadrado **Dois participantes não responderam ao Mac-Q.

5.2 INDICADORES DE ESTRESSE CRÔNICO

5.2.1 Carga Alostática

Os participantes apresentaram um ICA médio igual a 2,03 (DP± 1,27; mínimo= 0; máximo= 6) e os mediadores que conferiram maior percentual de risco elevado aos participantes, ou seja, acima do percentil 75 ou abaixo do 25, foram a hemoglobina glicada, seguido do hormônio DHEA-S e colesterol HDL (Tabela 2).

Tabela 2- Distribuição dos biomarcadores analisados para o cálculo do índice de carga alostática e porcentagem de participantes sob risco elevado. São Paulo, 2017.

Biomarcadores	Valores de referência (UI)	Média (DP ±)	25º Percentil	75º Percentil	Risco elevado (%)*
Fibrinogênio	5,1 - 11,76 µmol/L	10,9 (2,2)	-	10,09	59,2
Proteína C reativa	<28,57 nmol/L	34,5 (44,9)	-	21,43	39,8
Glicose	3,85 - 5,5 mmol/L	5,54 (1,03)	-	5,08	70,3
Hemoglobina glicada	< 0,057 %	0,062 (0,10)	-	0,0427	99,0
HDL colesterol	>1,55 mmol/L	1,49 (0,48)	1,93	-	85,9
Colesterol total	< 5,17 mmol/L	4,97 (1,03)	-	4,65	59,3
DHEA-S	Masculino 0,94 - 15,36 µmol/L Feminino 0,70 - 12,42 µmol/L	1,73 (1,30)	Masculino 4,54 Feminino 3,63	-	94,5
Cortisol plasmático	118,63 - 618, 01 nmol/L	294,93 (102,23)	-	491,17	1,0
Cortisol salivar	8,28 - 13,21 nmol/L	11,57 (6,38)	9,52	12	83,6
IMC	Idosos 22 - 27 Adultos 18,5 - 25,9	27,20 (4,94)	Idosos 22,75 Adultos 20,1	Idosos 25,25 Adultos 23,3	78,0

HDL= Lipoproteína de alta densidade; DHEA-S= Dehidroepiandrosterona; IMC= Índice de massa corpórea. *O percentual de risco elevado foi calculado para cada um dos biomarcadores, apresentando a porcentagem de indivíduos da amostra que tiveram seus valores igual/menor ao percentil 25 ou igual/maior ao percentil 75.

Comparando os participantes com e sem DSM, observamos que não há diferença significativa em relação ao escore do ICA. O grupo com DSM apresentou uma média de 2,1 pontos (DP ± 1,29), e o grupo sem DSM teve uma media de 2 pontos (DP ± 1,26; p=0,798).

5.2.2 Resposta de estresse agudo

Em relação à concentração total de cortisol ao longo do TSST (AUC Total), observamos na amostra total uma média igual a 21,58 µg/dl (DP± 43,40; mínimo= 2,84; máximo= 92,83), e igual a 4,96 µg/dl (DP± 3,41; mínimo= 0,32; máximo= 23,71) no período de responsividade

ao TSST (AUC Responsividade; $t = 0$ a 25 minutos). Foi observado um aumento de apenas 71% na concentração média de cortisol no período de responsividade ($t = 0$ a 25 minutos) em relação ao nível basal, não havendo influência do sexo e idade. Controlando também para idade e sexo, não houve diferença na concentração média de cortisol entre os participantes com e sem DSM ($F(1,217) = 0,289$; $p = 0,589$). Entretanto, os participantes com DSM tenderam a apresentar concentração menor de cortisol no $t = 0$, momento que antecede o TSST, mas que os participantes já tinham recebido as orientações sobre o teste e, portanto, já antecipam o grau de desafio ou ameaça da situação estressante ($p = 0,089$; Figura 11).

Figura 11 – Médias da concentração de cortisol ao longo do *Trier Social Stress Test*, segundo declínio subjetivo da memória. São Paulo, 2017

TSST = *Trier Social Stress Test*; DSM = Declínio subjetivo de memória; # indica tendência à diferença estatística ($p = 0,089$; Anova para amostras repetidas, *post hoc* com teste T-Student).

5.2.3 Auto-percepção de estresse crônico

A amostra total composta por 227 participantes teve uma média no escore da EEP de 23,1 pontos ($DP \pm 5,8$; mínimo=7; máximo= 45), tendo os participantes classificados com DSM ($n=115$; 51,1%) uma média de 27,9 pontos ($DP \pm 6,0$), enquanto os sem DSM ($n=110$; 48,9%) apresentaram uma média de 21,2 pontos ($DP \pm 4,9$; valor de $p < 0,001$).

Controlando para idade, sexo e sintomas depressivos, os escores da EEP teve diferença significativa quando comparado os participantes com e sem DSM ($F(1,223) = 7,82$; $p = 0,006$).

5.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE DECLÍNIO SUBJETIVO DE MEMÓRIA, CARGA ALOSTÁTICA, AUTOPERCEPÇÃO DE ESTRESSE E RESPONSIVIDADE AO ESTRESSE AGUDO

Controlando para as variáveis sociodemográficas (sexo, idade, escolaridade), MEEM e EDG, os escores do MAC-Q se associaram com os escores da EPP, com o ICA, com a concentração total de cortisol ao longo do TSST (AUC Total) e com a concentração durante o período de reação ao TSST (AUC Responsividade). Quanto maior a pontuação na EEP, no ICA e a AUC Total, maior o escore no MAC-Q. Em relação à concentração de cortisol durante o TSST, quanto menor a AUC Responsividade maior o escore no MAC-Q (Tabela 3).

Tabela 3- Associação entre indicadores de estresse e declínio subjetivo de memória . São Paulo, 2017.

Variáveis	MAC-Q				
	b	p	IC de 95% (min. - máx.)	R ²	F
				0,19	11,106
					<0,001
Sexo	0,114	0,807	-0,808 - 1,037		
Idade	-0,041	0,169	-0,100 - 0,018		
Escolaridade	-0,074	0,134	-0,172 - 0,023		
MEEM	0,066	0,658	-0,229 - 0,362		
EDG	0,024	0,819	-0,187 - 0,236		
EPP	0,177	<0,001	0,093 - 0,261		
ICA	0,422	0,012	0,092 - 0,751		
AUCTSST Total	0,09	0,028	0,010 - 0,170		
AUCTSST Reativo	-0,226	0,048	-0,446 - 0,016		

*Regressão linear multivariada. MEEM= Mini exame do estado mental. EDG= Escala de depressão geriátrica. EEP= Escala de estresse percebido. ICA= Índice de carga alostática. AUCTSST= Área sob a curva *Trier social stress test*.

6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Corroborando perfil demográfico da população brasileira, a amostra deste estudo foi constituída predominantemente por pessoas do sexo feminino. Segundo o senso demográfico de 2013²³⁷, atualmente 51% do total da população pertence ao sexo feminino, sendo a parcela que possui 50 anos ou mais, representam 54% das mulheres dentro dessa faixa etária. O fato de termos obtido maior número de participantes do sexo feminino, pode ser justificado pela maior percepção das mulheres em relação a seu estado de saúde e maior busca pelos serviços preventivos para os seus cuidados^{238,239}. Além disso, a parcela de homens que exercem atividade laboral remunerada é maior²⁴⁰, e a diferença dentro dessa faixa etária é ainda mantida (Figura 12), o que pode ter representado um obstáculo para a participação de homens neste estudo. Sendo essa também, uma das justificativas identificadas por procurarem por ajuda médica apenas diante de situações críticas²⁴¹.

Figura 12 - Distribuição da população (%) economicamente ativa segundo o gênero e idade do sudeste do Brasil em 2010.

Fonte: IBGE, 2010²⁴⁰

Quanto ao perfil de ocupação atual, a amostra foi constituída predominantemente por aposentados, e, comparando com os dados apresentados para a região sudeste²⁴², a amostra apresentou uma concentração de aposentados maior que o estimado entre os maiores de 60 anos da região, que é de 56,5%. Mesmo considerando alguns aspectos como: a predominância feminina - a porcentagem de mulheres aposentadas é de 43,3% para a mesma região e idade.

Em relação a escolaridade, a amostra apresentou perfil semelhante ao da população da região sudeste, na qual os habitantes apresentam atualmente 8,6 anos de estudo²⁴³, porém, a média na região para os indivíduos acima de 55 anos é de 6,6 anos, enquanto, para os com 65 anos ou mais, a média da região é de 4,4 anos. Portanto, considerando a média de idade dos participantes, a amostra possui maior nível educacional.

Quanto a classificação econômica, mais da metade da amostra pertencia a classe B, seguida da classe C. De acordo com a estimativa realizada em 2016, a maioria dos residentes da região sudeste pertence a classe C, seguida de B²⁴⁴.

Para os antecedentes de saúde, a HAS foi a comorbidade mais prevalente entre os participantes, seguida de DM, dados corroboram com os resultados desta pesquisa²⁴⁵⁻²⁴⁷. Apesar do diagnóstico de HAS relatada não ter mostrado diferença entre os grupos com e sem DSM, há evidências de que esse fator pode influenciar na queixa de memória em idosos sem déficit cognitivo²⁴⁸. Outro estudo também não encontrou diferença na influência da DM tipo 2 em indivíduos com DSM²⁴⁹.

No tocante ao *status* cognitivo, a média da amostra apresentada no MEEM foi correspondente com a média da escolaridade esperada e a média da avaliação funcional (IQcode). O resultado corrobora os dados apresentados em outros estudos com o mesmo perfil de população^{229,250}. Ambos instrumentos foram aplicados com a finalidade de excluir candidatos à pesquisa que possuísem comprometimento cognitivo. A média do escore do MEEM comparada entre os grupos com e sem DSM, também não demonstrou diferença estatística em outros estudos, à despeito da queixa de memória^{251,252}, porém, outro dado demonstrou uma progressiva e importante elevação do número de queixosos conforme os escores do MEEM diminuía (mas ainda dentro da faixa de normalidade)¹¹⁴.

Em relação aos sintomas depressivos na amostra total, os participantes obtiveram em média, um escore baixo na EDG, considerado com ausência de sintomas depressivos quando menor que 5 pontos^{253,254}. Foi observada uma prevalência de sintomatologia depressiva entre idosos brasileiros e residentes em domicílio de 23,3%²⁵⁵ e 27,5%²⁵⁶. A diferença observada nos escores da EDG com os participantes classificados com ou sem DSM, corroboram com os resultados de outros estudos, que observaram escores significativamente maiores em idosos com queixa de comprometimento da memória sem declínio cognitivo^{18,113,114,116,253}.

6.1 PREVALÊNCIA DO DSM

A presença de DSM neste estudo esteve presente em pouco mais da metade dos participantes. Comparando com outros estudos que utilizaram o MAC-Q, observamos resultados semelhantes quanto prevalência, que oscilou entre 39,4% e 59,3%^{18,257-260} entre idosos, acima de 60 anos e sem comprometimento cognitivo. Um estudo que incluiu indivíduos com 50 anos ou mais, tal como o presente estudo, relatou uma prevalência de 48%²⁶¹.

Embora a idade e escolaridade já tenham sido relacionadas com o DSM²⁶²⁻²⁶⁴, o presente estudo não encontrou maior pontuação no MAC-Q entre idosos mais velhos ou com mais anos de estudo, em congruência com outros^{18,258,259}. Os resultados também não indicaram associação entre o DSM e sexo, antecedentes de saúde e *status* cognitivo. Porém, corroborando os dados encontrados^{18,113,257,264}, os indivíduos idosos com DSM apresentavam mais sintomas de depressão do que indivíduos idosos sem DSM. As interpretações de literatura sobre a correlação entre DSM e sintomatologia depressiva ainda são inconclusivas. A correlação entre causa e efeito parece existir uma via de mão dupla, portanto, um pior desempenho da memória ou em um outro domínio cognitivo, pode de fato estar ocorrendo de forma subclínica e seria secundária à depressão, assim como, em muitos casos, a depressão pode ser a consequência¹¹³. Além disso, a avaliação que um indivíduo faz de sua habilidade e confiança para realizar uma tarefa dentro de um certo domínio, denominado auto-eficácia²⁶⁵, mostra-se muito vulnerável no envelhecimento. Os idosos são fortemente afetados pelos estereótipos negativos sobre o envelhecimento. As falhas na memória dos idosos são mais notadas e podem levar à insegurança, que, por sua vez, pode afetar o desempenho cognitivo²⁶⁶.

6.2 INDICADORES DE ESTRESSE CRÔNICO

6.2.1 Índice de carga alostática

Os biomarcadores que mais pontuaram foram a hemoglobina glicada, o DHEA-S e colesterol HDL. O resultado se assemelhou a outros estudos que avaliaram a carga alostática em idosos, e em estudos longitudinais que acompanharam adultos de meia idade e idosos. Em uma análise entre indivíduos japoneses com idade entre 51 a 82 que vivem em Nagasaki, foi avaliado (estudo piloto) o grau de associação entre o ICA e a função fisiológica. Neste estudo, a média do escore do ICA foi de 3,1 pontos ($DP \pm 1,58$)²⁶⁷. Este resultado foi muito próximo da média do ICA verificado em idosos americanos entre 70 e 79 anos, que foi de 3,2 pontos ($DP \pm 2$). Buscando analisar o quanto a desregulação dos biomarcadores do ICA se relaciona

com os sintomas depressivos em indivíduos tailandeses entre 52 a 80 anos, em uma coorte de 3 anos, observou-se que não houve diferença entre as médias anuais, que foram respectivamente, 2,21 ($DP \pm 0,22$), 2,19 ($DP \pm 0,2$) e 2,6 ($DP \pm 0,27$)¹⁶. Com uma média de pontuação no ICA um pouco menor (1,15 pontos; $DP \pm 1,2$) entre idosos ingleses com 60 anos ou mais²⁶⁸, e entre indivíduos de meia idade e idosos (entre 25 e 74 anos) americanos, que obtiveram uma média de 1,72 pontos ($DP \pm 1,02$)²⁶⁹, ambos estudos também demonstraram uma influência da idade (associação positiva) e escolaridade (associação negativa) no ICA.

Como já discutido, a carga alostática teoricamente representa o dano acumulado do processo alostático ao longo do tempo, portanto, a desregulação fisiológica reflete o estresse acumulado, sendo plausível a correlação positiva entre o ICA e a idade¹⁶.

6.2.2 Responsividade ao estresse agudo

Como visto, o eixo HPA segue um ritmo circadiano, em que sua atividade é mais alta nas primeiras horas da manhã e diminui continuamente ao longo do dia. Porém, diante de estímulos estressantes como a percepção de uma ameaça externa, inicia a estimulação neuroendócrina e autonômica, ou como bem conhecida, a reação de “luta ou fuga”. Uma cascata de secreção hormonal é então liberada na corrente sanguínea, sendo o cortisol um desses hormônios que atingirá um pico na concentração para fornecer substrato para às demandas externas.

Durante o teste aplicado nos participantes, que tem a finalidade de desencadear a reação citada, foi observado um aumento de 71% na concentração média de cortisol no período de responsividade ($t = 0$ a 25 minutos) em relação ao nível basal, não havendo influencia do sexo e idade. Foi relatado que a exposição ao TSST está associada a um aumento de 2 a 3 vezes em 70 a 80% dos participantes²⁷. O teste foi capaz de provocar uma resposta ao estressor psicológico e ativação do eixo HPA, porém, de acordo com a literatura²⁷, a amostra do presente estudo exibiu um perfil de hiporresponsividade verificada pela menor concentração de cortisol no período de responsividade no TSST, observou-se então, uma magnitude menor em relação a outros estudos^{18,270,271} e em concordância com um²⁷², que observou um padrão de hiporresponsividade ao estresse agudo em idosos. A influencia sexo também já foi descrita, sendo os idosos do sexo masculino os que apresentaram maior concentração de cortisol ao longo do TSST em comparação com idosas, adultos e crianças^{18,271,272}.

6.2.3 Autopercepção de estresse crônico

Estudos mostram que o processo de envelhecimento evolui com progressiva perda das habilidades funcionais^{273,274}. O declínio nas habilidades funcionais é observado no processo natural do envelhecimento e impacta no grau de vulnerabilidade de um indivíduo²⁷⁵, abrangendo diferentes dimensões, como as de aspecto fisiológico, psíquico, espiritual e social²⁷⁶. A limitação em desempenhar atividades de vida diária e esquecimento são uma das principais causas de manifestação de estresse relatada por idosos¹⁰⁴. Desta forma, as alterações decorrentes do processo de envelhecimento e dependendo das influências psicológicas individuais que podem ser interferidas pela concepção negativa a respeito do envelhecimento em nossa cultura, podem levar ao sofrimento psíquico, desencadeando respostas neuroendócrinas e comportamentais disfuncionais, diante dessas constantes situações que são caracterizadas por novas, imprevisíveis e sobre as quais o idoso tem pouco ou nenhum controle^{26,27}.

Foi observado no presente estudo uma diferença significativa na média dos escores da EEP entre os grupos com e sem DSM, mesmo após controlado para idade, sexo e sintomas depressivos, tendo os participantes com DSM apresentado percepção de maior intensidade de estresse crônico. Em um estudo que avaliou idosas saudáveis, do estado da Paraíba²⁷⁷, a média do escore da EEP dentro da faixa de 60 e 69 anos foi de 21,1 pontos ($DP \pm 9,2$), entre 70 e 79 anos foi de 19,0 ($DP \pm 9,1$) e os com mais de 80 apresentaram média de 18,9 ($DP \pm 8,5$), não houve diferença entre as faixas etárias ($p = 0,182$). A frequência de idosas com escore maior ou igual a 28 foi de 15,8%. A população estudada do estado do Paraíba, foi constituída exclusivamente por mulheres, mais da metade da amostra realizava algum tipo de atividade física (aspecto não avaliado aqui) e o nível de escolaridade foi semelhante (50% tinham 8 anos ou mais de estudo). Em um estudo de coorte de ampla amostra ($n = 24.439$) reportou uma associação positiva entre estresse percebido (versão resumida da EEP) com a incidência de doença coronariana e mortalidade por todas as causas entre os indivíduos americanos de baixa renda²⁷⁸.

6.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE INDICADORES DE ESTRESSE CRÔNICO E DECLÍNIO SUBJETIVO DE MEMÓRIA

6.3.1 Índice de carga alostática e DSM

Confirmando a hipótese do presente estudo, os achados na análise de regressão demonstraram uma associação positiva entre o ICA e DSM, portanto, quanto maior foi o escore do ICA, maior a queixa de comprometimento da memória.

O estudo da carga alostática foi baseado na avaliação de 10 biomarcadores que representam os 4 sistemas biológicos envolvidos na resposta de estresse (neuroendócrino, cardiovascular, imunológico e metabólico). Os biomarcadores da carga alostática são reconhecidos como fatores de risco para declínio cognitivo, assim como, para risco cardiovascular, por exemplo a pressão arterial¹⁷³, IMC^{209,215}, os componentes metabólicos como o colesterol total²⁰⁸, HDL^{182,184}, o estresse metabólico por hiperglicemia¹⁷¹⁻¹⁷³, a inflamação crônica tendo associação com a PCR e interleucinas²⁷⁹, e os neuroendócrinos pela avaliação dos níveis de cortisol⁵¹, DHEA-S¹⁶² e catecolaminas²⁸⁰. Reiterando que a avaliação da carga alostática trata-se da identificação desses marcadores em níveis subclínicos, entretanto, estudos que avaliaram a carga alostática demonstraram fortes associações negativas em relação a memória episódica e função executiva^{42,69,82,281}, velocidade de processamento e conhecimento⁸³, além de ter sido sugerido como um preditor de declínio cognitivo^{42,69,82}.

Todos os biomarcadores foram amplamente pontuados, com excessão do cortisol plasmático (em contraste com o cortisol salivar durante o TSST), e com destaque para a hemoglobina glicada, o hormônio DHEA-S e colesterol HDL, pois esses foram os biomarcadores que mais influenciaram o escore do ICA no presente estudo, e estão em concordância com uma revisão que avaliou a frequência dos biomarcadores do ICA em 58 estudos sobre carga alostática¹⁶. Mais especificamente, assim como outros autores²⁸¹, a hemoglobina glicada foi um dos mediadores primários que mais contribuiu para o ICA, sendo neste estudo, o maior preditor de declínio cognitivo, além da epinefrina e pressão sanguínea diastólica. Tal fato, condiz com a literatura que retrata a hiperglicemia e o estresse oxidativo mitocondrial como um dos eventos primários que levam a disfunção mitocondrial, susceptibilidade à morte celular, encurtamento do telômero, alterações epigenéticas e senescência, sendo que o processo cumulativo desses eventos leva entre outros resultados, ao declínio cognitivo^{11,282}. É sugerido que a fragmentação na rede mitocondrial é um evento inicial na resposta ao estresse metabólico crônico, podendo ser esse o alvo para intervenções preventivas¹⁶. Além disso, já é bem esclarecido a relação de causa e efeito entre o estado hiperglicêmico e lesão nas células do endotélio vascular cerebral, levando ao comprometimento cognitivo e risco para demência vascular¹⁷¹⁻¹⁷⁴, assim como na DA^{170,174}.

A elevada frequência de valores abaixo do percentil 25 para os dois biomarcadores protetores (DHEA-S e colesterol HDL) foram largamente pontuados no ICA. Portanto, é possível que essa população esteja mais vulnerável aos efeitos do cortisol, visto que a DHEA é considerada um hormônio antagonista dos efeitos do cortisol e também exerce efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Seus níveis diminuídos estão associados à disfunção e ativação do sistema imune¹⁶¹, aumento do estresse oxidativo¹⁶² e aterogênese²⁸³, contribuindo para doenças vasculares. O hormônio DHEA é um precursor da síntese de esteróides anabolizantes e é co-liberado com cortisol pelo córtex adrenal em resposta ao estresse. Tanto os níveis elevados, quanto diminuídos, foram observados em pacientes com DA^{164,167}. A elevação foi sugerida como uma ação protetora contra o estresse oxidativo¹⁶⁷, mas ainda não está esclarecido o porque esse padrão não é observado em todos os pacientes com DA. A proporção de DHEA para o cortisol pode representar um fator de resiliência, visto que em pesquisas envolvendo indivíduos com estresse pós-traumático, demonstraram que os níveis de DHEA mais elevados foram correlacionados negativamente com a gravidade dos sintomas²⁸⁴. Apesar da elevação dos níveis de DHEA ter sido relacionada com melhor desempenho da memória em animais²⁸⁵, a suplementação do hormônio em idosos saudáveis, visto que as concentrações da DHEAS diminuem com a idade, não tem demonstrado diferença no comportamento mnemônico²⁸⁶.

O colesterol HDL representa um mediador secundário da carga alostática e no presente estudo seus níveis sub-clínicos representaram uma importante influência no ICA, e, portanto, relacionado com o DSM. A razão colesterol total/HDL avaliado em um estudo que comparou o ICA com declínio físico e cognitivo entre idosos, mostrou que valores baixos na razão podem favorecer para efeitos protetores no desempenho físico e cognitivo²⁸¹. Os níveis de HDL estão forte e positivamente correlacionados com a função cognitiva^{181,182}, podendo ser mediada pela doença aterosclerótica^{187,188} e menor ação anti-inflamatória¹⁸⁹ em baixos níveis. Além de seus baixos níveis também terem sido associados a demência e gravidade na DA^{193,194}.

6.3.2 Padrão de estresse agudo e DSM

Foi observado que quanto menor a concentração de cortisol no período de responsividade ao TSST (t = 0 à t = 25 min), maior o DSM. Além disso, os participantes com DSM tenderam a apresentar uma concentração menor de cortisol antes de iniciar o TSST (t = 0 min), embora tivessem a mesma concentração que os participantes sem DSM antes de serem informados sobre como seria o teste de estresse agudo (t = - 20m min). Em conjunto, esses achados sugerem que, nos participantes com DSM, a ativação do HPA se inicia tardiamente,

ou seja, somente quando se inicia o TSST e não na fase de antecipação quando eles são informados sobre o conteúdo do TSST. Assim, a associação inversa entre AUC responsividade e os escores no MAC-Q não significa que os participantes com DSM são hiporresponsivos ao um estressor agudo, mas sim que a concentração de cortisol no período de responsividade é menor porque eles iniciam o teste com uma concentração menor de cortisol por não terem antecipado as demandas ou desafios do TSST. É possível que indivíduos com DSM possuam alguma limitação em tarefas que envolvam abstração, julgamento ou percepção e que, por isso, não tenham percebido o grau de demanda do teste e assim não tenham tido aumento na concentração de cortisol antes de começar o TSST, assim como ocorreu com os indivíduos sem DSM.

Durante o TSST há o aumento das medidas subjetivas de estresse, insegurança emocional e ansiedade²⁸⁷, e esses fatores psicológicos são capazes de desencadear respostas de estresse desde o período de antecipação, quando os sujeitos são informados que passarão por um teste de desempenho sob a avaliação de uma banca examinadora.

A redução do cortisol circulante pode ocorrer após um período prolongado de hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal devido ao estresse crônico⁵⁵, assim um padrão de hiporresponsividade pode ser um indicador de estresse crônico.

O hipocortisolismo também foi relatado em indivíduos saudáveis que vivem sob estresse contínuo^{288,289}. Foi observado em indivíduos com estresse crônico e de alta intensidade uma diminuição da excreção 17-hidroxycorticosterona (metabolito do cortisol) abaixo da linha de base, e mesmo em situações estressoras agudas^{288,289}, além de que, não houve sinais de doença como o estresse pós-traumático entre os indivíduos estudados²⁸⁹. O hipocortisolismo também foi relatado para indivíduos que possuem alta carga de trabalho e responsabilidade, sendo observado por níveis reduzidos de cortisol no pico da manhã, bem como nas respostas de cortisol durante os períodos que aumentaram suas responsabilidades (estresse agudo)²⁹⁰. Portanto, há na literatura um conjunto de evidências de atividade adrenal reduzida em indivíduos que vivem em condições de estresse crônico.

Existem várias possíveis justificativas para a hipocortisolemia determinadas por alterações em diferentes níveis do eixo HPA, como uma biossíntese reduzida em diferentes níveis do eixo HPA (CRH do hipotálamo, ACTH da hipófise ou cortisol das glândulas suprarrenais) e uma subsequente diminuição da estimulação dos respectivos receptores-alvo, pode-se assumir uma falha nas habilidades de auto ajuste ("excesso de ajuste"), gerada por

maior sensibilidade ao feedback negativo dos glicocorticoides⁵⁵. Além desses mecanismos básicos, fatores como a natureza do estressor e estilos de enfrentamento podem determinar a manifestação do hipocortisolismo⁵².

Os mecanismos para o hipocortisolismo pode mudar ao longo do tempo, pois, inicialmente, níveis baixos de cortisol podem ser devidos a supressão aumentada do eixo, o que, a longo prazo, pode induzir insuficiência e atrofia adrenocortical⁵².

Há evidências de que o hipocortisolismo represente uma resposta de defesa para o organismo⁵⁵. A observação de uma atividade do eixo HPA reduzida em combinação com níveis mais elevados de citocinas e aumento da prevalência de infecções em distúrbios relacionados ao estresse²⁹¹ foi sugerido que a exposição prolongada ou repetida a estímulos imunes pode predispor um indivíduo a uma redução da sinalização de GC's como um meio disponibilizar defesas de um controle inibitório.

Foi demonstrado um índice de carga alostática significativamente maior em indivíduos mais velhos em comparação com mais jovens, com exceção de idosos hipocortisolêmicos que tiveram uma carga alostática comparável aos jovens²⁸⁷.

6.3.3 Autopercepção de estresse crônico e DSM

Foi observado uma relação estatisticamente significativa entre o escore da EEP e queixa de memória mesmo após controlado para idade, sexo, e sintomas depressivos, observamos também que quanto maior a intensidade da percepção de estresse, maior a queixa de memória ou maior escore no MAC-Q. Essa leitura é corroborada por outro estudo¹⁸ que avaliou população semelhante e encontrou relação significativa entre DSM e os escores da EEP, além disso, foi verificado uma correlação positiva entre as duas variáveis.

Diante de situações estressoras, real ou interpretadas, respostas alostáticas são ativadas, portanto, a coordenação dessas respostas depende da avaliação do cérebro. Embora a ativação pontual ou aguda seja adaptável, a ativação crônica do sistema nervoso simpático e do eixo HPA expõem os sistemas biológicos constantemente aos efeitos dos hormônios do estresse em conjunto com citocinas pró e anti-inflamatórias (mediadores primários)^{43,44}. Os efeitos sinérgicos dessas moléculas exercem efeitos primários nas atividades celulares (enzima, receptor, canal iônico, genômico) que comprometem a integridade fisiológica dos mecanismos alostáticos. Ao longo do tempo, os sistemas biológicos mudam seus próprios intervalos operacionais para manter as funções químicas, teciduais e orgânicas diminuídas. Este estágio é

referido como os resultados secundários, pelo qual os parâmetros metabólicos (por exemplo, insulina, glicose, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidade), cardiovascular (por exemplo, pressão arterial sistólica e diastólica) e parâmetros imunes (por exemplo, fibrinogênio, PCR) atingem níveis sub-clínicos podendo mensurar de forma precoce a desregulação dos sistemas pela medida do ICA^{16,17}.

Análises longitudinais tem relacionado a desregulação do eixo HPA como consequência da exposição prolongada ao estresse, com uma diminuição no desempenho de memória em idosos^{33,65,69,70,71} e redução no volume do hipocampo e massa cinzenta no córtex orbitofrontal⁷².

Uma coorte com idosos avaliou em um seguimento de 5 anos a associação do estresse percebido com marcadores de imagem por ressonância magnética de doença subclínica cerebrovascular, relataram uma frequência de 30% de indivíduos com percepção de alta intensidade de estresse e uma significativa e independente associação com infarto cerebral e menor volume cerebral, controlando para sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular²⁹².

Um estudo longitudinal baseado na comunidade de idosos (N = 507) com idade ≥ 70 anos, sem diagnóstico de declínio cognitivo, foi relatado que os níveis elevados de estresse percebido estão associados a um maior risco de incidência de CCL em 30% e os resultados sugerem que os efeitos do estresse crônico no início da CCL são independentes das características demográficas, depressão e do status do alelo $\epsilon 4$ da APOE²⁹³. Outros estudos^{145,294,295} relataram que os estressores psicossociais e angústia estão associados de forma independente a um risco aumentado de declínio cognitivo.

O efeito do estresse sobre a cognição pode ser mediado através de múltiplos caminhos fisiológicos envolvendo os sistemas nervoso central, neuroendócrino, imune e cardiovascular. As alterações neuroendócrinas levam à alteração da estrutura e função do cérebro no córtex pré-frontal e no hipocampo, dentre outras regiões cerebrais⁷². A desregulação do eixo HPA com consequente aumento da exposição no hipocampo aos níveis elevados de GCs, podem contribuir para o declínio da memória devido ao efeito neurotóxico dos GCs causando a perda de neurônios, hipertrofia glial no hipocampo^{63,64}, encurtamento dos dendritos com consequente atrofia hipocampal⁶⁵, o consequente estado hiperglicêmico resulta em alterações do endotélio vascular, anatômicas e funcionais de estruturas cerebrais relacionadas ao desempenho cognitivo⁶⁶, inibição da LTP no hipocampo⁷⁴⁻⁷⁶, redução do (BDNF) e alterações nas NCAM's

no hipocampo e em outras regiões cerebrais⁸⁰. A neuroinflamação observada no hipocampo após a exposição ao estresse crônico relacionou o aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 Beta; IL-6; TNF-alfa), ativação microglial e recrutamento de monócitos no hipocampo caudal, ao prejuízo temporário da memória operacional e prejuízo na neurogênese. Além disso, o estresse crônico e a administração de glicocorticóides em animais, mostraram aumentar a formação de peptídeo A β cerebral e induzir a hiperfosforilação da proteína tau no hipocampo e no córtex pré-frontal, com comprometimento cognitivo nas tarefas de aprendizagem e memória^{174,158,159}. A memória e a cognição também podem ser afetadas indiretamente e através do aumento da incidência de doenças cardiovasculares²⁹⁶.

No presente estudo foi demonstrado que a desregulação dos sistemas orgânicos, a partir da mensuração da carga alostática, o perfil de hiporresposta devido a falta de antecipação ao estresse agudo, além da autopercepção de estresse se associaram com a queixa de declínio da memória, o que permite inferir que o estresse crônico influencia na intensidade com que a pessoa se queixa da sua memória. Esta associação pode indicar que o DSM seja um indicador secundário de carga alostática, ou seja, de desregulação dos sistemas envolvidos na resposta de estresse em condição crônica.

Apesar de muitos estudos relacionarem o DSM com a sintomatologia depressiva e traços de personalidade, a queixa no desempenho da memória na população idosa vem sendo investigada quanto sua potencialidade para o desenvolvimento de quadro demencial, além de ser um fator que pode comprometer a qualidade de seu envelhecimento. O estresse crônico é um fator de risco para declínio cognitivo e demência, e os achados desse estudo demonstraram que o DSM possui significativa associação com estresse crônico, ademais, muitos marcadores do ICA também estão associados com o declínio cognitivo e com a DA. Portanto, considerando a associação entre a tríade, DSM, estresse crônico e demência, o ICA pode ser uma ferramenta importante para identificação precoce dos casos de risco para desenvolver CCL e demência. Além disso, o estresse é um fator de risco potencialmente modificável e o estresse percebido deve ser considerado alvo de intervenções preventivas.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Embora no presente estudo ter sido observado a relação entre DSM e indicadores de estresse crônico, parte da amostra não foi selecionada aleatoriamente, o que pode implicar em viés de seleção.

A abordagem transversal não permite a inferência de relação entre causa e efeito, portanto, são necessários estudos longitudinais com esse objetivo. Outra limitação trata-se de não ter sido pesquisado quais os tipos de estressores que eram percebidos como fonte de estresse.

8 CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

O DSM está associado com indicadores psicológicos e biológicos de estresse crônico. Quanto maior o DSM, maior a auto-percepção de estresse e o índice de carga alostática, indicador que representa o desgaste dos sistemas envolvidos na reação de estresse. Além disso, quanto maior o DSM menor a concentração de cortisol no período de responsividade ao um estressor psicossocial agudo. Ademais, os participantes com DSM tenderam a apresentar concentração de cortisol menor minutos antes da exposição ao estresse agudo, momento no qual eles foram informados sobre as tarefas do teste, indicando uma menor antecipação do desafio previsto no teste.

Em conjunto, esses achados demonstram que a queixa de prejuízo da memória está associada com indicadores psicológicos e biológicos de estresse crônico, sinalizando um desgaste dos sistemas alvo da resposta de estresse e, portanto, maior risco para o adoecimento por transtornos cognitivos.

As associações entre os indicadores biológicos e psicológicos do estresse e DSM demonstrada neste estudo, e, considerando que o estresse e o DSM também estão associados com a progressão para um quadro demencial, justificam o empenho em estudos que buscam compreender os estágios podrômicos da neurodegeneração e desenvolvimento de estratégias mais assertivas para a prevenção de demência. Além disso, a queixa de memória é relatada como um estressor importante entre os idosos, podendo esse fator contribuir para o aumento da carga alostática e prejudicar a qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. IBGE [internet]; 2013. Disponível em: 03/10/2017 https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default.shtm
2. Organização Mundial de Saúde. [internet]; Relatório mundial de envelhecimento e saúde. 2015. Disponível em: 03/10/2017. <http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2015/10/OMS-ENVELHECIMENTO-2015-port.pdf>
3. Cosco TD, Prina AM, Perales J, Stephan BC, Brayne, C. Operational definitions of successful aging: a systematic review. *International Psychogeriatrics*. 2014; 26(3), 373-381.
4. Geerlings MI, Jonker C, Bouter LM, Adèr HJ, Schmand B. Association between memory complaints and incident Alzheimer's disease in elderly people with normal baseline cognition. *American Journal of Psychiatry*. 1999; 156(4), 531-537.
5. Wang L, Van Belle G, Crane PK, Kukull WA, Bowen JD, McCormick WC, et al. Subjective memory deterioration and future dementia in people aged 65 and older. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004; 52(12), 2045-2051.
6. Mitchell AJ. The clinical significance of subjective memory complaints in the diagnosis of mild cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *International journal of geriatric psychiatry*. 2008; 23(11), 1191-1202.
7. Mol M, Carpay M, Ramakers I, Rozendaal N, Verhey F, Jolles, J. The effect of perceived forgetfulness on quality of life in older adults; a qualitative review. *International journal of geriatric psychiatry*. 2007; 22(5), 393-400.
8. Sapolsky RM; Romero, LM; Munck, AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine reviews*. 2000 21(1): 55-89.
9. Sterling P, Eyer J. *Allostasis: Stress, cognition and health*. Philadelphia (Pennsylvania): John Wiley & Sons; 1988. Allostasis a new paradigm to explain arousal pathology. p.629-640.
10. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek, TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and cognition*. 2007; 65(3), 209-237.
11. Picard M, Juster RP, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nature Reviews. Endocrinology*. 2014; 10(5): 303

12. Du J, Wang Y, Hunter R, Wei Y, Blumenthal R, Falke C, et al. Dynamic regulation of mitochondrial function by glucocorticoids. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America* 2009; 106, 3543–3548
13. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature* 2006; 443:787–795.
14. Sapolsky RM. The physiological relevance of glucocorticoid endangerment of the hippocampus. *Annual New York Academy Science* 1994;746: 294–304.
15. McEwen BS. Proctetive and damaging effects of stress mediators. *N England Journal of Medicine* 1998; 338:171-179.
16. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2010; 35: 2-16.
17. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1998; 840(1): 33-44.
18. Santos AT, Leyendecker DD, Costa ALS, Souza-Talarico JN. Subjective memory complain in healthy elderly: influence of depressive symptoms, perceived stress and selfesteem. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 2012; 46:24-29.
19. Fiocco AJ, Wan N, Weekes N, Pim H, Lupien SJ. Diurnal cycle of salivary cortisol in older adult men and women with subjective complaints of memory deficits and/or depressive symptoms: relation to cognitive functioning. *Stress*. 2006; 9:143-52
20. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia - An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's disease International*, 2015. Available in <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
21. Fisher S. *Stress and strategy*. Routledge. 2015.
22. Cooper CL, Dewe PJ. *Stress: A brief history*. John Wiley & Sons. 2008.
23. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *British medical journal*, 1(4667), 1383
Lazarus, R. S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill. 1950.
24. Mason JW. A re-evaluation of the concept of 'non-specificity' in stress theory. *Journal of Psychiatric research*. 1971; 8(3), 323-333.
25. Ursin H. Stress, distress, and immunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1994; 741(1), 204-211.

26. Ursin H, Eriksen HR. The cognitive activation theory of stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(5), 567-592.
27. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychological bulletin*. 2004; 130(3), 355.
28. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Molecular cell*. 2014; 54(2): 281-288.
29. Sterling P. Allostasis: a model of predictive regulation. *Physiology & behavior*. 2012; 106(1): 5-15.
30. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia e mecanismo das doenças*. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan. 6ª edição; 1996.
31. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and behavior*. 2003; 43(1): 2-15.
32. Stewart JA. The detrimental effects of allostasis: allostatic load as a measure of cumulative stress. *Journal of physiological Anthropology*. 2006; 25(1): 133-145.
33. Talarico JNDS. *Estresse, concentrações de cortisol e estratégias de coping no desempenho da memória de idosos saudáveis, com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer [Doctoral dissertation] - Universidade de São Paulo; 2009.*
34. Zuardi AW. *Fisiologia do estresse e sua influência na saúde*. São Paulo: USP, Departamento de Neurociência e ciência do comportamento [internet]; 2010.
35. Wyss-Coray T., Mucke L. Inflammation in Neurodegenerative Disease -a Double Edged Sword. *Neuron* 2002; 35:419-432.
36. Browne ES, Porter JR, Correa G, Abadie J, Frank S. Dehydroepiandrosterone regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the Zucker rat. The obesity research program. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1993; 45(6), 517-524.
37. Aragno M, Brignardello E, Tamagno E, Gatto V, Danni O, Boccuzzi G. Dehydroepiandrosterone administration prevents the oxidative damage induced by acute hyperglycemia in rats. *Journal of Endocrinology*. 1997; 155(2), 233-240.
38. Abadie JM, Wright B, Correa G, Browne ES, Porter JR, Svec F. Effect of dehydroepiandrosterone on neurotransmitter levels and appetite regulation of the obese Zucker rat: the Obesity Research Program. *Diabetes*. 1993; 42(5), 662-669.

39. Wolkowitz OM, Reus VI, Roberts E, Manfredi F, Chan T, Raum WJ, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment of depression. *Biological psychiatry*. 1997; 41(3), 311-318.
40. Lupien SJ, McEwen BS, Gunnar MR, Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*. 2009; 10(6), 434.
41. Ganzel BL, Morris PA. Allostasis and the developing human brain: Explicit consideration of implicit models. *Development and psychopathology*. 2011; 23(4), 955-974.
42. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer, BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98(8): 4770-4775
43. McEwen BS. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging. *Metabolism*. 2003; 52: 10-16.
44. Korte SM, Koolhaas JM, Wingfield JC, McEwen, BS. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005; 29(1): 3-38.
45. Shalev I, Entringer S, Wadhwa PD, Wolkowitz OM, Puterman E, Lin J, Epel ES. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(9): 1835-1842.
46. Testa R, Olivieri F, Sirolla C, Spazzafumo L, Rippo MR, et al. Leukocyte telomere length is associated with complications of type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*. 2011; 28(11): 1388-1394.
47. Shutt TE, McBride HM. Staying cool in difficult times: mitochondrial dynamics, quality control and the stress response. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2013; 1833(2): 417-424.
48. Madrigal JL, Olivenza R, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, et al. Glutathione depletion, lipid peroxidation and mitochondrial dysfunction are induced by chronic stress in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2001; 24(4): 420-429.
49. Gong Y, Chai Y, Ding JH, Sun XL, Hu G. Chronic mild stress damages mitochondrial ultrastructure and function in mouse brain. *Neuroscience letters*. 2011; 488(1): 76-80.
50. Sapolsky RM; Romero, LM; Munck, AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine reviews*. 2000 21(1): 55-89.
51. Lupien SJ, de Leon M, De Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature neuroscience*. 1998; 1(1).

52. Heim C, Ehlerth U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2000; 25(1), 1-35.
53. Pruessner JC, Hellhammer DH, Kirschbaum C. Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic medicine*. 1999; 61(2), 197-204.
54. Rohleder N, Joksimovic L, Wolf JM, Kirschbaum C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*. 2004; 55(7), 745-751.
55. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology*. 2005; 30(10), 1010-1016.
56. DeRijk RH, Schaaf M, De Kloet ER. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2002; 81(2), 103-122.
57. Reul JM, Kloet ED. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology*. 1985; 117(6), 2505-2511.
58. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and cognition*. 2007; 65(3), 209-237.
59. McEwen BS, Weiss JM, Schwartz LS. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*. 1968; 220(5170), 911-912.
60. de Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys? *Trends in neurosciences*. 1999; 22(10), 422-426.
61. Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM. Inverted-U shape relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of the hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 2(4):421-430, 1992.
62. Dubrovsky BO, Liquornick MS, Noble P, Gijssbers K. Effects of 5-alpha-dihydrocorticosterone on evoked responses and long-term potentiation. *Brain Research Bulletin* 19(6):635-638, 1987.
63. Bernhardt RV, Bernhardt LEV, Eugenin J. Microglial cell dysregulation in brain aging and neurodegeneration. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015
64. Gong Y, Chai Y, Ding JH, Sun XL, Hu G. Chronic mild stress damages mitochondrial ultrastructure and function in mouse brain. *Neuroscience letters*. 2011; 488(1): 76-80.
65. McEwen BS, Sapolsky RM. Stress and cognitive function. *Current opinion in neurobiology*. 1995; 5(2): 205-216.
66. Conrad CD. Chronic stress-induced hippocampal vulnerability: the glucocorticoid vulnerability hypothesis. *Reviews in the Neurosciences*. 2008; 19(6), 395-412.

67. Travis SG, Coupland NJ, Hegadoren K, Silverstone PH, Huang Y, Carter R, et al. Effects of cortisol on hippocampal subfields volumes and memory performance in healthy control subjects and patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2016; 201, 34-41.
68. Shansky RM, Morrison JH. Stress-induced dendritic remodeling in the medial prefrontal cortex: effects of circuit, hormones and rest. *Brain research*. 2009; 1293, 108-113.
69. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, Albert MS, Rowe JW. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur Studies of successful aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997; 82(8): 2458-2465.
70. Lupien S, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NP, Meaney MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *The Journal of Neuroscience*. 1994; 14(5): 2893-2903.
71. Souza-Talarico JN, Chaves EC, Lupien SJ, Nitrini R, Caramelli P. Relationship between cortisol levels and memory performance may be modulated by the presence or absence of cognitive impairment: evidence from healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease subjects. *Journal of Alzheimer's disease*. 2010; 19(3): 839-848
72. Lupien S, Lecours AR, Schwartz G, Sharma S, Hauger RL, et al. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: Evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging*. 1996; 17: 95–105.
73. Gianaros PJ, Jennings JR, Sheu LK, Greer PJ, Kuller LH, et al. Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage*. 2007; 35: 795–803
74. Artola A, Von Frijtag JC, Fermont PC, Gispen WH, Schrama LH, Kamal A, et al. Long-lasting modulation of the induction of LTD and LTP in rat hippocampal CA1 by behavioural stress and environmental enrichment. *European Journal of Neuroscience*. 2006; 23(1), 261-272.
75. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature reviews. Neuroscience*. 2002; 3(6), 453.
76. Kim JJ, Song EY, Kim JJ, Song EY, Kosten TA. Stress effects in the hippocampus: synaptic plasticity and memory. *Stress*. 2006; 9(1), 1-11.
77. Park HJ, Lee S, Jung JW, Kim BC, Ryu JH, Kim DH. Glucocorticoid-and long-term stress-induced aberrant synaptic plasticity are mediated by activation of the glucocorticoid receptor. *Archives of pharmacal research*. 2015; 38(6), 1204-1212.
78. Wosiski-Kuhn M, Erion JR, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Stranahan AM. Glucocorticoid receptor activation impairs hippocampal plasticity by suppressing BDNF expression in obese mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 42, 165-177.
79. Arancio O, Chao MV. Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Current opinion in neurobiology*. 2007; 17(3), 325-330.

80. Sandi C. Stress, cognitive impairment and cell adhesion molecules. *Nature Reviews Neuroscience*. 2004; 5(12): 917.
81. McKim DB, Niraula A, Tarr AJ, Wohleb ES, Sheridan JF, Godbout, JP. Neuroinflammatory dynamics underlie memory impairments after repeated social defeat. *Journal of Neuroscience*. 2016; 36(9), 2590-2604.
82. Karlamangla AS, Miller-Martinez D, Lachman ME, Tun PA, Koretz BK, Seeman TE. Biological correlates of adult cognition: Midlife in the United States (MIDUS). *Neurobiology of aging*. 2014; 35(2), 387-394.
83. Booth T, Royle NA, Corley J, Gow AJ, Hernández MDCV, Maniega SM, et al. Association of allostatic load with brain structure and cognitive ability in later life. *Neurobiology of aging*. 2015; 36(3), 1390-1399.
84. Goldman N, Turra CM, Gleib DA, Seplaki CL, Lin YH, Weinstein M. Predicting mortality from clinical and nonclinical biomarkers. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006; 61(10), 1070-1074.
85. Karlamangla AS, Singer BH, Seeman TE. Reduction in allostatic load in older adults is associated with lower all-cause mortality risk: MacArthur studies of successful aging. *Psychosomatic medicine*. 2006; 68(3), 500-507.
86. Abdulrab K, Heun R. Subjective Memory Impairment. A review of its definitions indicates the need for a comprehensive set of standardised and validated criteria. *European Psychiatry*. 2008; 23(5), 321-330.
87. Rabin LA, Smart CM, Crane PK., Amariglio RE, Berman LM, Boada M, et al. Subjective cognitive decline in older adults: an overview of self-report measures used across 19 international research studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 48(s1), S63-S86.
88. Burmester B, Leathem J, Merrick P. Subjective cognitive complaints and objective cognitive function in aging: A systematic review and meta-analysis of recent cross-sectional findings. *Neuropsychology review*. 2016; 26(4), 376-393.
89. Blazer DG, Hays JC, Fillenbaum GG, Gold DT. Memory complaint as a predictor of cognitive decline: a comparison of African American and White elders. *Journal of Aging and Health*. 1997; 9(2), 171-184.
90. Park DC. Aging, cognition, and culture: a neuroscientific perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2002; 26(7), 859-867.
91. Teri L, McCurry SM, Logsdon RG. Memory, thinking, and aging. What we know about what we know. *Western Journal of Medicine*. 1997; 167(4): 269
92. Strawbridge WJ, Cohen RD, Shema SJ, Kaplan GA. Successful aging: predictors and associated activities. *American Journal of Epidemiology*. 1996; 144(2), 135-141.
93. Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *Journal of health and social behavior*. 1983; 385-396.

94. Karam F, Bérard A, Sheehy O, Huneau MC, Briggs G, Chambers C, et al. Reliability and validity of the 4-item Perceived Stress Scale among pregnant women: Results from the OTIS antidepressants study. *Research in nursing & health*. 2012; 35(4), 363-375.
95. Cohen S, Janicki-Deverts D. Who's stressed? Distributions of psychological stress in the United States in probability samples from 1983, 2006, and 2009. *Journal of applied social psychology*. 2012; 42(6), 1320-1334.
96. Nordin M, Nordin S. Psychometric evaluation and normative data of the Swedish version of the 10-item perceived stress scale. *Scandinavian journal of psychology*. 2013; 54(6), 502-507.
97. Diehl M, Hay EL. Risk and resilience factors in coping with daily stress in adulthood: the role of age, self-concept incoherence, and personal control. *Developmental psychology*. 2010; 46(5), 1132.
98. Osmanovic-Thunström A, Mossello E, Åkerstedt T, Fratiglioni L, Wang HX. Do levels of perceived stress increase with increasing age after age 65? A population-based study. *Age and ageing*. 2015; 44(5), 828-834.
99. Aldwin CM. Does age affect the stress and coping process? Implications of age differences in perceived control. *Journal of Gerontology*. 1991; 46(4), p174-180.
100. Rebok GW, Parisi JM, Kueider AM. Stressors and vulnerabilities in middle and old age: Opportunities for prevention. In *Defining Prevention Science*. Springer US, 2014; p. 113-133
101. Hay EL, Diehl M. Reactivity to daily stressors in adulthood: the importance of stressor type in characterizing risk factors. *Psychology and aging*. 2010; 25(1), 118.
102. Scott SB, Jackson BR, Bergeman CS. What contributes to perceived stress in later life? A recursive partitioning approach. *Psychology and aging*. 2011; 26(4), 830.
103. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin?. *Neurobiology of aging*. 2009; 30(4), 507-514.
104. Talarico JNDS, Caramelli P, Nitrini R, Chaves EC. Sintomas de estresse e estratégias de coping em idosos saudáveis. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*. 2009; 43(4), 803-809.
105. Hughes RB, Taylor HB, Robinson-Whelen S, Nosek MA. Stress and women with physical disabilities: Identifying correlates. *Women's Health Issues*. 2005; 15(1), 14-20.
106. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips MR, et al. No health without mental health. *The lancet*. 2007; 370(9590), 859-877.
107. Bergdahl J, Bergdahl M. Perceived stress in adults: prevalence and association of depression, anxiety and medication in a Swedish population. *Stress and Health*. 2002; 18(5), 235-241.

108. Fiske A, Gatz M, Pedersen NL. Depressive symptoms and aging: the effects of illness and non-health-related events. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2003; 58(6), p 320-328.
109. Peavy GM, Santiago DP, Edland SD. Subjective memory complaints are associated with diurnal measures of salivary cortisol in cognitively intact older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013; 21(9): 925-928.
110. Mitchell AJ, Beaumont H, Ferguson D, Yadegarfar M, Stubbs B. Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2014; 130(6), 439-451.
111. Mendonça MD, Alves L, Bugalho P. From subjective cognitive complaints to dementia: who is at risk?: a systematic review. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*. 2016; 31(2), 105-114.
112. Schmand B, Jonker C, Geerlings MI, Lindeboom J. Subjective memory complaints in the elderly: depressive symptoms and future dementia. *The British Journal of Psychiatry*. 1997; 171(4), 373-376.
113. Reid LM, MacLulich AM. Subjective memory complaints and cognitive impairment in older people. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2006; 22(5-6), 471-485.
114. Balash Y, Mordechovich M, Shabtai H, Giladi N, Gurevich T, Korczyn AD. Subjective memory complaints in elders: depression, anxiety, or cognitive decline?. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2013; 127(5), 344-350.
115. Zlatar ZZ, Moore RC, Palmer BW, Thompson WK., Jeste DV. Cognitive complaints correlate with depression rather than concurrent objective cognitive impairment in the successful aging evaluation baseline sample. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2014; 27(3), 181-187.
116. Montejo P, Montenegro M, Fernández-Blázquez MA, Turrero-Nogués A, Yubero R, Huertas E, Maestú F. Association of perceived health and depression with older adults' subjective memory complaints: contrasting a specific questionnaire with general complaints questions. *European Journal of Ageing*. 2014; 11(1), 77-87.
117. Maki Y, Yamaguchi T, Yamagami T, Murai T, Hachisuka K., Miyamae F, et al. The impact of subjective memory complaints on quality of life in community-dwelling older adults. *Psychogeriatrics*. 2014; 14(3), 175-181.
118. Montejo P, Montenegro M, Fernández MA, Maestú, F. Memory complaints in the elderly: quality of life and daily living activities. A population based study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2012; 54(2), 298-304.
119. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*. 2011; 7(3), 270-279.

120. Tschanz JT, Welsh-Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, et al. Conversion to dementia from mild cognitive disorder The Cache County Study. *Neurology*. 2006; 67(2), 229-234.
121. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*. 2015; 172(4), 323-334.
122. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002; 8(3), 448-460.
123. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Capuñay NSC, Ketzoian C, Rodriguez JJJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*. 2009; 21(4), 622-630.
124. Wang HX, Gustafson DR, Kivipelto M, Pedersen NL, Skoog I, Windblad B, et al. Education halves the risk of dementia due to apolipoprotein $\epsilon 4$ allele: a collaborative study from the Swedish Brain Power initiative. *Neurobiology of aging*. 2012; 33(5), 1007-e1.
125. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001; 57(12), 2236-2242.
126. Brayne C, Ince PG, Keage HA, McKeith IG, Matthews FE, Polvikoski T, et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? ECLIPSE Collaborative Members. *Brain*. 2010; 133(8), 2210-2216.
127. Kurz A, Pohl C, Ramsenthaler M, Sorg C. Cognitive rehabilitation in patients with mild cognitive impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009; 24(2), 163-168.
128. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*. 2010; 9(11), 1118-1127.
129. Alzheimer's Association. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia*. 2013; 9(2), 208-245.
130. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2013; 9(1), 63-75.
131. Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, Evans DA. Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*. 2013; 80(19), 1778-1783.
132. Gómez-Isla T, Price JL, McKeel Jr DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 1996; 16(14), 4491-4500.

133. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ. Alzheimer's; Disease Neuroimaging Initiative. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*. 2009; 132(4), 1067-1077.
134. Selkoe DJ. (1991). The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*, 6(4), 487-498.
135. Wes PD, Sayed FA, Bard F, Gan L. Targeting microglia for the treatment of Alzheimer's Disease. *Glia*. 2016; 64(10), 1710-1732.
136. Block ML, Zecca L, Hong JS. Microglia-mediated neurotoxicity: uncovering the molecular mechanisms. *Nature reviews. Neuroscience*. 2007; 8(1), 57.
137. Busciglio J, Lorenzo A, Yeh J, Yankner BA. β -Amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding. *Neuron*. 1995; 14(4), 879-888.
138. Hardy J, Duff K, Hardy KG, Perez-Tur J, Hutton M. Genetic dissection of Alzheimer's disease and related dementias: amyloid and its relationship to tau. *Nature neuroscience*. 1998; 1(5).
139. Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid- β protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27(11), 2866-2875.
140. Bertram L, Lill CM, Tanzi RE. The genetics of Alzheimer disease: back to the future. *Neuron*. 2010; 68(2), 270-281.
141. Talwar P, Sinha J, Grover S, Agarwal R, Kushwaha S, Srivastava MP, et al. Meta-analysis of apolipoprotein E levels in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2016; 360, 179-187.
142. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2005; 62(10), 1556-1560.
143. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*. 2014; 13(8), 788-794.
144. Machado A, Herrera AJ, de Pablos RM, Espinosa-Oliva AM, Sarmiento M, Ayala A, et al. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences*. 2014; 25(6), 785-804.
145. Wilson RS, Bennett DA, Mendes de Leon, et al. Distress proneness and cognitive decline in a population of older persons. *Psychoneuroendocrinology*. 2005;30:11–17.
146. Rissman RA. Stress-induced tau phosphorylation: functional neuroplasticity or neuronal vulnerability?. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009; 18(2), 453-457.

147. Sotiropoulos I, Catania C, Pinto LG, Silva R, Pollerberg GE, Takashima A, et al. Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. *Journal of Neuroscience*. 2011; 31(21), 7840-7847.
148. Giubilei F, Patacchioli FR, Antonini G, Monti MS, Tisei P, Bastianello S, et al. Altered circadian cortisol secretion in Alzheimer's disease: clinical and neuroradiological aspects. *Journal of neuroscience research*. 2001; 66(2), 262-265.
149. Hartmann A, Veldhuis JD, Deuschle M, Standhardt H, Heuser I. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiology of aging*. 1997; 18(3), 285-289.
150. Swanwick GR, Kirby M, Bruce I, Buggy F, Coen RF, Coakley D, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in Alzheimer's disease: lack of association between longitudinal and cross-sectional findings. *American Journal of Psychiatry*. 1998; 155(2), 286-289.
151. Popp J, Wolfgruber S, Heuser I, Peters O, Hüll M, Schröder J, et al. Cerebrospinal fluid cortisol and clinical disease progression in MCI and dementia of Alzheimer's type. *Neurobiology of aging*. 2015; 36(2), 601-607.
152. Notarianni E. Hypercortisolemia and glucocorticoid receptor-signaling insufficiency in Alzheimer's disease initiation and development. *Current Alzheimer Research*. 2013; 10(7), 714-731.
153. Näsman B, Olsson T, Viitanen M, Carlström K. A subtle disturbance in the feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the early phase of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*. 1995; 20(2), 211-220.
154. Lara VP, Caramelli P, Teixeira AL, Barbosa MT, Carmona KC, Guimarães HC, et al. Cortisol, HDL-c, VLDL-c, and APOE Polymorphisms as Laboratorial Parameters Associated to Cognitive Impairment No Dementia (CIND) and Dementia. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2016; 30(5), 374-380.
155. Csernansky JG, Dong H, Fagan AM, Wang L, Xiong C, Holtzman DM, et al. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *American Journal of Psychiatry*. 2006; 163(12), 2164-2169.
156. Umegaki H, Ikari H, Nakahata H, Endo H, Suzuki Y, Ogawa O, et al. Plasma cortisol levels in elderly female subjects with Alzheimer's disease: a cross-sectional and longitudinal study. *Brain research*. 2000; 881(2), 241-243.
157. Weiner MF, Vobach S, Olsson K, Svetlik D, Risser RC. Cortisol secretion and Alzheimer's disease progression. *Biological psychiatry*. 1997; 42(11), 1030-1038.
158. Catania C, Sotiropoulos I, Silva R, Onofri C, Breen KC, Sousa N, et al. The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. *Molecular psychiatry*. 2009; 14(1), 95.

159. Dong H, Yuede CM, Yoo HS, Martin MV, Deal C, Mace AG, et al. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased β -amyloid plaques in isolated Tg2576 mice. *Neuroscience*. 2008; 155(1), 154-163.
160. Baglietto-Vargas D, Medeiros R, Martinez-Coria H, LaFerla FM, Green KN. Mifepristone alters amyloid precursor protein processing to preclude amyloid beta and also reduces tau pathology. *Biological psychiatry*. 2013; 74(5), 357-366.
161. Ledochowski M, Murr C, Jäger M, Fuchs D. Dehydroepiandrosterone, ageing and immune activation. *Experimental gerontology*. 2001; 36(10), 1739-1747.
162. Bastianetto S, Ramassamy C, Poirier J, Quirion R. Dehydroepiandrosterone (DHEA) protects hippocampal cells from oxidative stress-induced damage. *Molecular Brain Research*. 1999; 66(1), 35-41.
163. Khalil A, Lehoux JG, Wagner RJ, Lesur O, Cruz S, Dupont É, et al. Dehydroepiandrosterone protects low density lipoproteins against peroxidation by free radicals produced by γ -radiolysis of ethanol–water mixtures. *Atherosclerosis*. 1998; 136(1), 99-107.
164. Aldred S, Mecocci P. Decreased dehydroepiandrosterone (DHEA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010; 51(1), e16-e18.
165. Genedani S, Rasio G, Cortelli P, Antonelli F, Guidolin D, Galantucci M, et al. Studies on homocysteine and dehydroepiandrosterone sulphate plasma levels in Alzheimer's disease patients and in Parkinson's disease patients. *Neurotoxicity research*. 2004; 6(4), 327-332.
166. Cho SH, Jung BH, Lee WY, Chung BC. Rapid column-switching liquid chromatography/mass spectrometric assay for DHEA-sulfate in the plasma of patients with Alzheimer's disease. *Biomedical Chromatography*. 2006; 20(10), 1093-1097.
167. Brown RC, Han Z, Cascio C, Papadopoulos V. Oxidative stress-mediated DHEA formation in Alzheimer's disease pathology. *Neurobiology of aging*. 2003; 24(1), 57-65.
168. Naylor JC, Hulette CM, Steffens DC, Shampine LJ, Ervin JF, Payne VM, et al. Cerebrospinal fluid dehydroepiandrosterone levels are correlated with brain dehydroepiandrosterone levels, elevated in Alzheimer's disease, and related to neuropathological disease stage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93(8), 3173-3178.
169. Cardounel A, Regelson W, Kalimi M. Dehydroepiandrosterone Protects Hippocampal Neurons Against Neurotoxin-Induced Cell Death: Mechanism of Action 2 (44437). *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1999; 222(2), 145-149.
170. Merlini M, Meyer EP, Ulmann-Schuler A, Nitsch RM. Vascular β -amyloid and early astrocyte alterations impair cerebrovascular function and cerebral metabolism in transgenic arcA β mice. *Acta neuropathologica*. 2011; 122(3), 293-311.

171. Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, Manolio TA, Kuller L. The Role of APOE ϵ 4 in Modulating Effects of Other Risk Factors for Cognitive Decline in Elderly Persons. *Jama*. 1999; 282(1), 40-46.
172. Wu JH, Haan MN, Liang J, Ghosh D, Gonzalez HM, Herman WH. Impact of diabetes on cognitive function among older Latinos: a population-based cohort study. *Journal of clinical epidemiology*. 2003; 56(7), 686-693.
173. Hassing LB, Hofer SM, Nilsson SE, Berg S, Pedersen NL, McClearn G, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age and ageing*. 2004; 33(4), 355-361.
174. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2009; 4(1), e4144.
175. Yorek MA. The role of oxidative stress in diabetic vascular and neural disease. *Free radical research*. 2003; 37(5), 471-480.
176. Sun J, Pu Y, Wang P, Chen S, Zhao Y, Liu C, et al. TRPV1-mediated UCP2 upregulation ameliorates hyperglycemia-induced endothelial dysfunction. *Cardiovascular diabetology*. 2013; 12(1), 69.
177. Carvalho C, Katz PS, Dutta S, Katakam PV, Moreira PI, Busija DW. Increased susceptibility to amyloid- β toxicity in rat brain microvascular endothelial cells under hyperglycemic conditions. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014; 38(1), 75-83.
178. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003; 100(7), 4162-4167.
179. Carvalho C, Cardoso S, Correia SC, Santos RX, Santos MS, Baldeiras I, et al. Metabolic alterations induced by sucrose intake and Alzheimer's disease promote similar brain mitochondrial abnormalities. *Diabetes*. 2012; 61(5), 1234-1242.
180. Carvalho C, Machado N, Mota PC, Correia SC, Cardoso S, Santos RX, et al. Type 2 diabetic and Alzheimer's disease mice present similar behavioral, cognitive, and vascular anomalies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013; 35(3), 623-635.
181. Atzmon G, Gabriely I, Greiner W, Davidson D, Schechter C, Barzilai N. Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2002; 57(11), M712-M715.
182. Hottman DA, Chernick D, Cheng S, Wang Z, Li L. HDL and cognition in neurodegenerative disorders. *Neurobiology of disease*. 2014; 72, 22-36.
183. Van Exel E, de Craen AJ, Gussekloo J, Houx P, Bootsma-van der Wiel A, Macfarlane PW, et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Annals of neurology*. 2002; 51(6), 716-721.

184. Singh-Manoux A, Gimeno D, Kivimaki M, Brunner E, Marmot MG. Low HDL cholesterol is a risk factor for deficit and decline in memory in midlife. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008; 28(8), 1556-1562.
185. van den Kommer TN, Dik MG, Comijs HC, Jonker C, Deeg DJ. The role of lipoproteins and inflammation in cognitive decline: Do they interact?. *Neurobiology of aging*. 2012; 33(1), 196-e1.
186. Reiss AB, Siller KA, Rahman MM, Chan ES, Ghiso J, de Leon MJ. Cholesterol in neurologic disorders of the elderly: stroke and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2004; 25(8), 977-989.
187. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. *American Heart Association*. 1999.
188. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin IF, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: the Northern Manhattan Stroke Study. *Jama*, 2001; 285(21), 2729-2735.
189. Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C, Lerch PG, Miller NE, et al. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1–induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation*. 2001; 103(1), 108-112.
190. Fitz NF, Cronican A, Pham T, Fogg A, Fauq AH, Chapman R, et al. Liver X receptor agonist treatment ameliorates amyloid pathology and memory deficits caused by high-fat diet in APP23 mice. *Journal of Neuroscience*. 2010; 30(20), 6862-6872.
191. Vanmierlo T, Rutten K, Dederen J, Bloks VW, Kuipers F, Kiliaan A, et al. Liver X receptor activation restores memory in aged AD mice without reducing amyloid. *Neurobiology of aging*. 2011; 32(7), 1262-1272.
192. Song F, Poljak A, Crawford J, Kochan NA, Wen W, Cameron B, et al. Plasma apolipoprotein levels are associated with cognitive status and decline in a community cohort of older individuals. *PloS one*. 2012; 7(6), e34078.
193. Merched A, Xia Y, Visvikis S, Serot JM, Siest G. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease☆. *Neurobiology of aging*. 2000; 21(1), 27-30.
194. Zuliani G, Cavalieri M, Galvani M, Volpato S, Cherubini A, Bandinelli S, et al. Relationship between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and dementia in the elderly. The InChianti study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2010; 65(5), 559-564.
195. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2010; 67(12), 1491-1497.

196. Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Iron A, Dubroca B, et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology*. 2000; 19(3), 141-148.
197. Wang HL, Wang YY, Liu XG, Kuo SH, Liu N, Song QY, et al. Cholesterol, 24-Hydroxycholesterol, and 27-Hydroxycholesterol as Surrogate Biomarkers in Cerebrospinal Fluid in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016; 51(1), 45-55.
198. Slioter AJ, Cruts M, Kalmijn S, Hofman A, Breteler MM, Van Broeckhoven C, et al. Risk estimates of dementia by apolipoprotein E genotypes from a population-based incidence study: the Rotterdam Study. *Archives of neurology*. 1998; 55(7), 964-968.
199. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics*. 2009; 41(10), 1088-1093.
200. Kölsch H, Rao ML. Neuroprotective effects of estradiol-17 β : implications for psychiatric disorders. *Archives of women's mental health*. 2002; 5(3), 105-110.
201. Borroni B, Archetti S, Agosti C, Akkawi N, Brambilla C, Caimi L, et al. Intronic CYP46 polymorphism along with ApoE genotype in sporadic Alzheimer disease: from risk factors to disease modulators. *Neurobiology of aging*. 2004; 25(6), 747-751.
202. Di Paolo G, Kim TW. Linking lipids to Alzheimer's disease: cholesterol and beyond. *Nature reviews. Neuroscience*. 2011; 12(5), 284.
203. Matsuzaki T, Sasaki K, Hata J, Hirakawa Y, Fujimi K, Ninomiya T, et al. Association of Alzheimer disease pathology with abnormal lipid metabolism The Hisayama Study. *Neurology*. 2011; 77(11), 1068-1075.
204. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Garcia MF, Manjon M, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology*. 2003; 61(2), 199-205.
205. Reiss AB, Voloshyna I. Regulation of cerebral cholesterol metabolism in Alzheimer disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2012; 60(3), 576-582.
206. Distl R, Meske V, Ohm TG. Tangle-bearing neurons contain more free cholesterol than adjacent tangle-free neurons. *Acta neuropathologica*. 2001; 101(6), 547-554.
207. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *The Cochrane Library*. 2016.
208. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2017; 56(1), 215-228.

209. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(9), 819-828.
210. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biological psychiatry*. 2010; 67(6), 505-512.
211. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*. 2008; 9(3), 204-218.
212. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Archives of neurology*. 2009; 66(3), 336-342.
213. Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, Kuller LH, Lopez OL, Yaffe K. Predicting risk of dementia in older adults The late-life dementia risk index. *Neurology*. 2009; 73(3), 173-179.
214. Dahl AK, Löppönen M, Isoaho R, Berg S, Kivelä SL. Overweight and obesity in old age are not associated with greater dementia risk. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008; 56(12), 2261-2266.
215. Harvey J, Shanley LJ, O'Malley D, Irving AJ. Leptin: a potential cognitive enhancer?. 2005.
216. Lai KSP, Liu CS, Rau A, Lanctôt KL, Köhler CA, Pakosh M, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88(10), 876-882.
217. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2009; 16(4), 693-704.
218. Lee YJ, Han SB, Nam SY, Oh KW, Hong JT. Inflammation and Alzheimer's disease. *Archives of pharmacal research*. 2010; 33(10), 1539-1556.
219. Cojocaru IM, Cojocaru M, Miu GA, Sapira V. Study of interleukin-6 production in Alzheimer's disease. *Rom J Intern Med*. 2011; 49(1), 55-58.
220. Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, Rozemuller AJM, Van Gool WA, Hoozemans JJ. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease. *Journal of neural transmission*. 2006; 113(11), 1685
221. Fogal B, Hewett SJ. Interleukin-1 β : a bridge between inflammation and excitotoxicity?. *Journal of neurochemistry*. 2008; 106(1), 1-23.
222. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2000; 21(3), 383-421.
223. Minagar A, Shapshak P, Fujimura R, Ownby R, Heyes M, Eisdorfer C. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders:

- HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2002; 202(1), 13-23.
224. Grimaldi LME, Zappalà G, Iemolo F, Castellano AE, Ruggieri S, Bruno G, et al. A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects. *Journal of neuroinflammation*. 2014; 11(1), 30.
 225. Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2012; 68(4), 433-440.
 226. Slopen N, Non A Williams DR, Roberts AL, Albert MA. Childhood adversity, adult neighborhood context, and cumulative biological risk for chronic diseases in adulthood. *Psychosomatic medicine*. 2014; 76(7): 481.
 227. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Minimental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res*. 1975; 12:189-98.
 228. Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989; 19:1015-1022.
 229. Bustamante SEZ, Bottino CMC, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvoc J e cols. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61(3-A):601-606.
 230. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. (2003). Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-psiquiatria*.
 231. Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81.
 232. Luft CDB, Sanches SO, Mazo GZ, Andrade A. Versão brasileira da escala de estresse percebido: tradução e validação para idosos. *Rev Saúde Pública* 2007; 41:606-615.
 233. Crook TH, Feher EP, Larabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *International Psychogeriatric*. 1992 ;4:165-175.
 234. Critério de Classificação Econômica Brasil. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas (ABEP) [internet]. [citado 2009 maio, 10]. Disponível em: 03/10/2017 http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf
 235. Almeida OP, Almeida AS. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (EDG) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57:421-426.
 236. Pruessner, J.C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G., Hellhammer, D.H., 2003. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology*. 28, 916-31.

237. IBGE [internet]; 2013. Disponível em: 03/10/2017
<https://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/?loc=0,3&cat=1,2,-2,-3,101,60,8,128&ind=4727>
238. Costa SP, Menandro MCS. As representações sociais da saúde e de seus cuidados para homens e mulheres idosos. *Saude e sociedade*. 2014; 23(2), 626-640.
239. Gomes R, do Nascimento EF, de Araújo FC. Por que os homens buscam menos os serviços. *Cad. saúde pública*. 2007; 23(3), 565-574.
240. IBGE [internet]; 2010 – Disponível em: 03/10/2017
<https://www.ibge.gov.br/apps/snig/v1/?loc=3&cat=1,2,-2,-3,101,8,128&ind=4727>
241. Costa-Júnior FMD, Maia ACB. Concepções de homens hospitalizados sobre a relação entre gênero e saúde. *Psicologia: teoria e pesquisa*. 2009; 55-63.
242. IBGE [internet]; 2015. Disponível em: 03/10/2017
https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2016/default_tab_xls.shtm
243. IBGE [internet]; 2015. Disponível em: 03/10/2017
https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/indicadoresminimos/sinteseindicadores2016/default_tab_xls.shtm
244. ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa [internet]; 2016. Disponível em: 03/10/2017 www.abep.org – abep@abep.org
245. Mendes GS, Moraes CF, Gomes L. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em idosos no Brasil entre 2006 e 2010. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*. 2014; 9(32), 273-278.
246. Firmo JOA, Uchôa E, Lima-Costa MF. Projeto Bambuí: fatores associados ao conhecimento da condição de hipertenso entre idosos. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004; 20(2), 512-521.
247. Zaitune MPDA, Barros MBDA, César CLG, Carandina L, Goldbaum M. Hipertensão arterial em idosos: prevalência, fatores associados e práticas de controle no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006.
248. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009; 40(4), 1229-1236.
249. Van Harten B, Oosterman J, Muslimovic D, Van Loon BJP, Scheltens P, Weinstein HC. Cognitive impairment and MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Age and ageing*. 2007; 36(2), 164-170.
250. Santos AT dos. Influência da resposta aguda de estresse no desempenho da memória de idosos saudáveis. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo; 2013.

251. Sajjad A, Mirza SS, Portegies ML, Bos MJ, Hofman A, Koudstaal PJ, et al. Subjective memory complaints and the risk of stroke. *Stroke*. 2015; 46(1), 170-175.
252. Tomita T, Yasui-Furukori N, Sugawara N, Takahashi I, Sawada K, Nakamura K. The association between the subjective memory complaints scale and depressive state and cognitive impairment: a factor analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015; 11, 2935.
253. Shimada H, Park H, Makizako H, Doi T, Lee S, Suzuki T. Depressive symptoms and cognitive performance in older adults. *Journal of psychiatric research*. 2014; 57, 149-156.
254. Dennis M, Kadri A, Coffey J. Depression in older people in the general hospital: a systematic review of screening instruments. *Age and ageing*. 2012; 41(2), 148-154.
255. Porcu M, Scantamburlo VM, Albrecht NR, Silva SP, Vallim FL, Araújo CR, et al. Estudo comparativo sobre a prevalência de sintomas depressivos em idosos hospitalizados, institucionalizados e residentes na comunidade. *Acta Scientiarum. Health Sciences*. 2008; 24, 713-717.
256. Ramos GCF, Carneiro JA, Barbosa ATF, Mendonça JMG, Caldeira AP. Prevalência de sintomas depressivos e fatores associados em idosos no norte de Minas Gerais: um estudo de base populacional. *J. bras. Psiquiatr*. 2015; 64(2), 122-131.
257. Vogel A, Salem LC, Andersen BB, Waldemar G. Differences in quantitative methods for measuring subjective cognitive decline—results from a prospective memory clinic study. *International Psychogeriatrics*. 2016; 28(9), 1513-1520.
258. Bernardes FR, Machado CK, Souza MC, Machado MJ, Belaunde AMA. Subjective memory complaints and their relation with verbal fluency in active older people. In *CoDAS* (Vol. 29, No. 3). Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia. 2017.
259. Mattos P, Lino V, Rizo L, Alfano Â, Araújo C, Raggio R. Memory complaints and test performance in healthy elderly persons. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2003; 61(4), 920-924.
260. Jacinto AF, Brucki SMD, Porto CS, de Arruda Martins M, Nitrini R. Subjective memory complaints in the elderly: a sign of cognitive impairment?. *Clinics*. 2014; 69(3), 194-197.
261. Barker A, Jones R, Jennison C. A prevalence study of age-associated memory impairment. *The British journal of psychiatry*. 1995; 167(5), 642-648.
262. Riedel-Heller SG, Schork A, Matschinger H, Angermeyer MC. Subjective memory loss—a sign of cognitive impairment in the elderly? An overview of the status of research. *Z Gerontol Geriatr*. 2000;33(1):9-16.
263. Minett TSC, Silva RV, Ortiz KZ, Bertolucci PHF. Subjective memory complaints in an elderly sample: a cross-sectional study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(1):49-54.

264. Silva LDSV, Silva TBLD, Falcão DVDS, Batistoni SST, Lopes A, Cachioni M, et al. Relations between memory complaints, depressive symptoms and cognitive performance among community dwelling elderly. *Archives of Clinical Psychiatry*. São Paulo, 2014; 41(3), 67-71.
265. Hultsch DF, Hertzog C, Dixon RA, Davidson H. Memory self-knowledge and self-efficacy in the aged. Em M. L. Howe & C. J. Brainerd (Orgs.), *Cognitive development in adulthood: Progress in developmental research*. New York: Springer, 1988; pp. 65-92
266. West RL, Welch DC, Yassuda MS. Innovative approaches to memory training for older adults. Em R. D. Hill, L. Backman, A. Stigsdotter-Neely (Orgs.), *Cognitive rehabilitation in old age*. Oxford, England: Oxford University Press. 2000; pp. 81-105
267. Crews DE, Harada H, Aoyagi K, Maeda T, Alfarano A, Sone Y, et al. A pilot study of allostatic load among elderly Japanese living on Hizen-Oshima Island. *Journal of physiological anthropology*. 2012; 31(1), 18.
268. Read S, Grundy E. Allostatic load and health in the older population of England: a crossed-lagged analysis. *Psychosomatic medicine*. 2014; 76(7), 490.
269. Zilioli S, Slatcher RB, Ong AD, Gruenewald TL. Purpose in life predicts allostatic load ten years later. *Journal of psychosomatic research*. 2015; 79(5), 451-457.
270. Almela M, Hidalgo V, Villada C, van der Meij L, Espín L, Gómez-Amor J, et al. Salivary alpha-amylase response to acute psychosocial stress: the impact of age. *Biological Psychology*. 2011; 87(3), 421-429.
271. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004; 29(1), 83-98.
272. Hidalgo V, Pulopulos MM, Puig-Perez S, Espin L, Gomez-Amor J, Salvador A. Acute stress affects free recall and recognition of pictures differently depending on age and sex. *Behavioural brain research*. 2015; 292, 393-402.
273. Torres MV. Hierarquização de incapacidade funcional de idosos no município de São Paulo: uma análise longitudinal: Estudo SABE-Saúde, Bem-estar e Envelhecimento [Doctoral dissertation] Universidade de São Paulo, 2009.
274. Ramos LR. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso, São Paulo. *Cadernos de Saúde Pública*. 2003.
275. Maia FDOM. Vulnerabilidade e envelhecimento: panorama dos idosos residentes no município de São Paulo-Estudo SABE [Doctoral dissertation] Universidade de São Paulo, 2011.
276. Simões JA. Bioethical reflections about the situation of the elderly and their families. *Acta medica portuguesa*. 2010; 23(3), 483-92.

277. Silva ID. Relação entre estresse percebido e qualidade de vida em pessoas idosas. 130f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014.
278. Redmond N, Richman J, Gamboa CM, Albert MA, Sims M, Durant RW, et al. Perceived stress is associated with incident coronary heart disease and all-cause mortality in low-but not high-income participants in the Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke study. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2(6), e000447.
279. Ownby RL. Neuroinflammation and cognitive aging. *Current psychiatry reports*. 2010; 12(1), 39-45.
280. Arnsten AF. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends in cognitive sciences*. 1998; 2(11), 436-447.
281. Karlamangla AS, Singer BH, McEwen BS, Rowe JW, Seeman TE. Allostatic load as a predictor of functional decline: MacArthur studies of successful aging. *Journal of clinical epidemiology*. 2002; 55(7), 696-710.
282. van Elderen SG. Progression of brain atrophy and cognitive decline in diabetes mellitus: a 3-year follow-up. *Neurology*. 2010; 75, 997-1002.
283. Khalil A, Lehoux JG, Wagner RJ, Lesur O, Cruz S, Dupont É, et al. Dehydroepiandrosterone protects low density lipoproteins against peroxidation by free radicals produced by γ -radiolysis of ethanol-water mixtures. *Atherosclerosis*. 1998; 136(1), 99-107.
284. Yehuda R, Brand SR, Golier JA, Yang RK. Clinical correlates of DHEA associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2006; 114(3), 187-193.
285. Flood JF, Smith GE, Roberts E. Dehydroepiandrosterone and its sulfate enhance memory retention in mice. *Brain research*. 1988; 447(2), 269-278.
286. Wolf OT, Neumann O, Hellhammer DH, Geiben AC, Strasburger CJ, Dressendörfer R A, et al. Effects of a two-week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well-being in healthy elderly women and men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997; 82(7), 2363-2367.
287. Hellhammer J, Schubert M. The physiological response to Trier Social Stress Test relates to subjective measures of stress during but not before or after the test. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; 37(1), 119-124.
288. Friedman SB, Manson JW, Hanburg DA. Urinary 17-hydroxycorticosteroid levels in parents of children with neoplastic disease: a study of chronic psychological stress. *Psychosom. Med*. 1963; v. 25, p. 364-376.
289. Bourne PG, Rose RM, Mason JW. 17-OHCS levels in combat: Special Forces A team under threat of attack. *Archives of General Psychiatry*. 1968; 19(2), 135-140.

290. Caplan RD, Cobb S, French JR. White collar work load and cortisol: Disruption of a circadian rhythm by job stress?. *Journal of Psychosomatic Research*. 1979; 23(3), 181-192.
291. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *American Journal of Psychiatry*. 2003; 160(9), 1554-1565.
292. Aggarwal NT, Clark CJ, Beck TL, De Leon CFM, DeCarli C, Evans DA, et al. Perceived stress is associated with subclinical cerebrovascular disease in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014; 22(1), 53-62.
293. Katz MJ, Derby CA, Wang C, Sliwinski MJ, Ezzati A, Zimmerman ME, et al. Influence of Perceived Stress on Incident Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results From the Einstein Aging Study. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2016; 30(2), 93-98.
294. Wilson RS, Schneider JA, Boyle PA, Arnold SE, Tang Y, Bennett DA. Chronic distress and incidence of mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007;68(24):2085–2092.
295. Tschanz JT, Norton MC, Zandi PP, Lyketsos CG. The Cache County study on memory in aging: Factors affecting risk of Alzheimer's disease and its progression after onset. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(6):673–685.
296. Pickering TG. Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease. *Current hypertension reports*. 2001; 3(3):249–254.

ANEXOS

ANEXO A

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO/HOSPITAL SÃO PAULO

Data: 22/08/2020 10:00:07
Página: 1/3
v. - 2020

São Paulo, 17 de Julho de 2020

CEP 0023/20

Ilmo(s). Sr(a).

Pesquisador(a) Deborah Suchecki

Co-Investigadores: Juliana Nery de Souza-Talarico; Sabine Pompeia; Tania Marcourakis; Fernando Barbosa Junior;

Disciplina/Departamento: Psicofarmacologia da

Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador Ausente

CARTA DE APROVAÇÃO E PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado:

'Exposição a contaminantes ambientais e declínio cognitivo em idosos saudáveis: influência sobre o estresse psicológico e estresse oxidativo'

ÁREA TEMÁTICA ESPECIAL: Não há envio da documentação para análise

CARACTERÍSTICA DO ESTUDO: ESTUDO CLÍNICO OBSERVACIONAL

RISCO-PACIENTE: Será realizado um levantamento dos participantes elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão em banco de dados disponível provenientes de estudos anteriores. Posteriormente esses participantes serão convidados por telefone a comparecer a uma entrevista individual que será realizada nas dependências do departamento de psicobiologia da UNIFESP. Aos que concordarem em participar do estudo, amostras de sangue serão coletadas para investigação das concentrações dos CA, dos indicadores de estresse oxidativo. Após a coleta sanguínea, serão aplicados os questionários de avaliação sócio-demográfica e de exposição a CA, avaliação cognitiva, avaliação subjetiva do sono, avaliação subjetiva do estresse e de auto-estima. Nessa entrevista será fornecido um kit para coleta de amostra salivar em ambiente domiciliar, contendo 10 salivetas armazenadas nos dispositivos MEMS, sinalizadas com os horários de coleta.

OBJETIVOS: Analisar a relação entre resposta neuroendócrina ao estresse e exposição aos CA, como Pb, PCBs e OC, e sua associação com o desempenho cognitivo e marcadores de estresse oxidativo em idosos saudáveis.

RESUMO: O estudo será desenvolvido na cidade de São Paulo, no Grupo de estudos de neurobiologia do estresse e suas doenças, no departamento de psicobiologia da UNIFESP. Serão incluídos 122 indivíduos idosos moradores da região metropolitana com função cognitiva e funcional preservados.

FUNDAMENTAÇÃO RACIONAL: O estudo poderá representar um avanço na compreensão de como o ambiente físico pode agir em funções cerebrais e nos mecanismos de adaptação humanos.

MATERIAL E MÉTODO: Material e métodos adequadamente descritos

TCE: Adequado, de acordo com a res. 196/96

DETALHAMENTO FINANCEIRO: NÃO INFORMADO

CRONOGRAMA: 24 meses

OBJETIVO ACADÊMICO: Pós-Doutorado

PRIMEIRO RELATÓRIO PREVISTO PARA: 22/07/2010, os demais relatórios deverão ser entregues ao CEP anualmente até o término do estudo

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU e APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.

ANEXO A

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO/HOSPITAL SÃO PAULO

Data: 20/08/2020 - 10:00:07

Página 02

v. - 0001

3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José César Medina I'ebana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

ANEXO B

São Paulo, 20 de agosto de 2011.

Prezada(s) senhora(s),

Dra. Juliana Nery de Souza Talarico

Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: Projeto de Pesquisa “Resposta aguda de estresse e desempenho da memória em idosos saudáveis: influência de características sócio-demográficas e recursos de enfrentamento”- Pesquisador(a) responsável: Dra. Juliana Nery de Souza Talarico – Co-Autor(es): Ana Lucia Siqueira Costa, Aline Talita dos Santos - Registro CEP-HU/USP: 1130/11 – SISNEP CAAE: 0096.0.196.000-10.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 19 de agosto de 2011, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como o seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, inciso IX.2, letra “c”.

O primeiro relatório está previsto para 19 de agosto de 2012.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Exposição a contaminantes ambientais e declínio cognitivo em idosos saudáveis: influência sobre o estresse psicológico e estresse oxidativo

Prezado senhor (a):

O Grupo de Estudos da Neurobiologia do Estresse e suas Desordens (GENED) do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo, sob a coordenação da Profa. Dra. Deborah Suchecki, está desenvolvendo um estudo transversal com o objetivo de verificar se a exposição a substâncias como chumbo, policloreto de bifenilas e pesticidas organoclorados persistentes pode alterar a reação de estresse e, consequentemente a memória, atenção e linguagem de idosos residentes na região metropolitana de São Paulo. Para isso vimos pedir sua autorização para incluí-lo no grupo de estudo, solicitando que responda a alguns questionários e testes para avaliar sua memória, atenção, linguagem e estresse. Estes testes serão realizados em duas etapas.

Na primeira etapa consiste de uma entrevista individual a ser conduzida no centro de estudos do Departamento de Psicobiologia da UNIFESP, no qual serão aplicados testes para avaliar sua memória e estresse subjetivo. Além disso, neste mesmo dia serão coletadas amostras de sangue por punção periférica da veia de seu antebraço para análise de seu estado geral de saúde e para avaliar a chumbo, policloreto de bifenila e pesticidas organoclorados em seu sangue, considerado contaminantes ambientais. Após a coleta de sangue será fornecido material para recolher amostra de sua saliva que será coletada em seu domicílio. Para coletar a saliva será necessário que o Sr(a) mastigue um pedaço de algodão por aproximadamente 03 minutos. Este material servirá para analisar a dosagem de cortisol em seu corpo, um hormônio relacionado ao estresse.

Na segunda etapa, você retornará à UNIFESP para um teste de avaliação de sua habilidade de linguagem e comunicação, sendo necessária nova coleta de sua saliva.. Esclarecemos que a data e horário para realização de tais procedimentos serão previamente agendados de acordo com sua disponibilidade e conveniência.

Embora os procedimentos de coleta de sangue e saliva representem risco mínimo à sua saúde e bem-estar, ressaltamos que caso surja algum desconforto ao longo de sua participação no estudo o sr(a) poderá retirar seu consentimento de participação a qualquer momento sem que haja prejuízo ao sr(a).

Esclarecemos que não há benefício direto ao participante do estudo, uma vez que se trata de um estudo exploratório testando a hipótese de que certos contaminantes ambientais podem prejudicar a memória e a resposta ao estresse. Assim, somente ao final do estudo poderemos concluir se a exposição a estes contaminantes pode ou não prejudicar sua cognição. Entretanto, a partir desta avaliação poderá ser informado sobre como está seu desempenho cognitivo, bem como se encontram sua saúde em relação ao exames de sangue e saliva realizados.

Ademais, garantimos ao senhor acesso, em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimentos de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Deborah Suchecki que pode ser encontrada na Rua Napoleão de Barros, n. 925, telefone (11) 5539 0155. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. Além disso, todas as informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

O Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa que sejam de conhecimento dos pesquisadores. Ressaltamos que não haverá despesas pessoais para o sr(a) em qualquer fase do estudo, incluindo exames, consultas, despesas com transporte ou refeição nos dias em que o senhor tiver de comparecer ao centro de estudos. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo, com nexo causal comprovado, o sr(a) tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas. Ademais, o pesquisador responsável se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Exposição a contaminantes ambientais e declínio cognitivo em idosos saudáveis: influência sobre o estresse psicológico e estresse oxidativo”.

Eu discuti com o Dra Deborah Suchecki sobre 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 do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

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

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 ____ / ____ / ____

ANEXO D

“MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL”

ORIENTAÇÃO TEMPORAL – pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- A. Que dia é hoje?
- B. Em que mês estamos?
- C. Em que ano estamos?
- D. Em que dia da semana estamos?
- E. Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)

ORIENTAÇÃO ESPACIAL – pergunte ao indivíduo: (dê um ponto para cada resposta correta)

- Em que local nós estamos? (consultório, dormitório, sala – apontando para o chão)
- Que local é este aqui? (apontando ao redor num sentido mais amplo: hospital, casa de repouso, própria casa)
- Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima?
- Em que cidade nós estamos?
- Em que Estado nós estamos?

MEMÓRIA IMEDIATA – Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso tijolo (dê um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repeti-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

CÁLCULO: subtração de 7 seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinado espontaneamente se autocorrigir.

EVOCÇÃO DAS PALAVRAS: pergunte quais as palavras que o sujeito acabara de repetir – dê um ponto para cada resposta correta.

NOMEAÇÃO: peça ao sujeito para nomear os objetos mostrados (relógio, caneta) – 1 ponto para cada.

REPETIÇÃO: Preste atenção – vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: “Nem aqui, nem ali, nem lá” – Considere somente se a repetição for perfeita (1 ponto).

COMANDO: Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). Total de 3 pontos. Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

LEITURA: Mostre a frase escrita “FECHÉ OS OLHOS” e peça para o sujeito fazer o que está sendo mandado. Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando.

FRASE: Peça ao indivíduo para escrever uma frase. Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim, alguma que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos (1 ponto).

CÓPIA DO DESENHO: mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos), formando uma figura de quatro lados oi com dois ângulos (1 ponto).

Escore: ____/ 30.

ANEXO E

ESCALA DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL (IQCODE)

Gostaria que você se lembrasse como seu familiar estava há 10 anos atrás, e compare com o estado em que ele(a) está agora. As questões abaixo são situações nas quais esta pessoa usa sua memória ou raciocínio e você indicará se estas situações melhoraram, pioraram ou se permaneceram do mesmo jeito, nos últimos dez anos. Por exemplo, se há 10 anos atrás esta pessoa sempre se esquecia onde guardava suas coisas, e ainda se esquece, isto seria considerado como “não muito alterado”.

Marque com um “X” na resposta apropriada. Se a pessoa nunca fez determinada função ou tarefa, marque “não se aplica”. Se o familiar não tem certeza ou desconhece alguma informação, marque “não sabe”.

Comparada há 10 anos atrás, como essa pessoa está em:	Muito Melhor	Melhor	Não muito alterado	Pior	Muito pior	Não se aplica	Não Sabe
1. reconhecer familiares e amigos							
2. Lembrar-se do nome dos familiares amigos							
3. Lembrar-se de coisas sobre os familiares							
4. Lembrar-se de coisas que aconteceram há pouco tempo							
5. Lembrar-se de conversas dos últimos dias							
6. Esquecer o que ele(a) queria dizer no meio da conversa							
7. Lembrar-se do seu endereço e telefone							
8. Lembrar-se em que dia e mês estamos							
9. Lembrar onde as coisas estão guardadas (ex. roupa, talheres etc)							
10. Lembrar onde achar coisas que foram guardadas em lugar diferente do de que de costume (ex: óculos, dinheiro, chaves)							
11. Adaptar-se a mudanças em sua rotina							
12. Saber usar aparelhos domésticos que já conhece							
13. Aprender a usar um aparelho doméstico novo							
14. Aprender novas coisas em geral							
15. Lembrar-se de coisas que aconteceram quando ele(a) era jovem							
16. Lembrar-se de coisas que ele(a) aprendeu quando era jovem							
17. Entender o significado de palavras pouco comuns							
18. Entender artigos de revista e de jornal							
19. Acompanhar uma história em um livro ou na televisão (ex. novelas, seriados, filmes)							
20. Escrever uma carta para amigos ou para negócios							
21. Conhecer fatos históricos importantes do passado.							
22. Tomar decisões em questões do dia-a-dia							
23. Lidar com dinheiro para fazer compras							
24. Lidar com suas finanças, por exemplo, pensão, coisas de banco							
25. Lidar com outros problemas concretos do dia-a-dia, como por exemplo, saber quanta comida comprar, quanto tempo transcorreu entre as visitas de familiares ou amigos							
26. Compreender o que se passa a sua volta							
Sub-total (soma dos itens assinalados nas colunas)							
Total (multiplicar o sub-total de cada coluna pelo número indicado)							
Total geral (soma dos resultados das 7 colunas)							

ANEXO F

ESCALA DE ESTRESSE PERCEBIDO

As questões seguintes se referem aos seus sentimentos e pensamentos durante o último mês. Para cada questão, solicitamos que você estipule com qual frequência determinados sentimentos e pensamentos ocorrem. Embora, algumas das questões pareçam ser semelhantes no conteúdo, existem diferenças sutis entre elas. Por isso, solicitamos que você tente responder cada uma das questões de forma independente. Por favor, tente responder cada uma das questões rapidamente e espontaneamente. Você não deve considerar ocorrência de sentimentos ou pensamentos específicos durante o último mês, apenas tente fornecer uma estimativa fiel.

Solicitamos que você escolha uma das cinco seguintes respostas:

0 Nunca; 1 Quase nunca; 2 Às vezes; 3 Frequentemente; 4 Muito frequentemente

Com que frequência durante o último mês...	Nunca	Quase nunca	Às vezes	Frequentemente	Muito frequentemente
1. ...você ficou triste por causa de algo que aconteceu inesperadamente?	0	1	2	3	4
2. ...você tem se sentido incapaz de controlar coisas importantes na sua vida?	0	1	2	3	4
3. ... você tem se sentido nervoso e “estressado”?	0	1	2	3	4
4. ... você tem tratado com sucesso dos problemas difíceis da vida?	0	1	2	3	4
5. ... você tem sentido que está lidando bem as mudanças importantes que estão ocorrendo em sua vida?	0	1	2	3	4
6. ... você tem se sentido confiante na sua habilidade de resolver problemas pessoais?	0	1	2	3	4
7. ... você tem sentido que as coisas estão acontecendo de acordo com a sua vontade?	0	1	2	3	4
8. ... você tem achado que não conseguiria lidar com todas as coisas que você tem que fazer?	0	1	2	3	4
9. ... você tem conseguido controlar as irritações em sua vida?	0	1	2	3	4
10. ... você tem sentido que as coisas estão sob o seu controle?	0	1	2	3	4
11. ...você tem ficado irritado porque as coisas que acontecem estão fora do seu controle?	0	1	2	3	4
12. ... você tem se encontrado pensando sobre as coisas que deve fazer?	0	1	2	3	4
13. ... você tem conseguido controlar a maneira como gasta seu tempo?	0	1	2	3	4
14. ... você tem sentido que as dificuldades se acumulam a ponto de você acreditar que não pode superá-las?	0	1	2	3	4

ANEXO G

QUESTIONÁRIO DE QUEIXAS SUBJETIVAS DE MEMÓRIA (MAC-Q)

Versão Brasileira (adaptada por Xavier): Questionário de Queixas Subjetivas de Memória.
Comparado com: “Como o Sr. (a) era aos 40 anos, como o Sr. (a) descreveria a sua capacidade para realizar as seguintes tarefas que envolvem a memória:

	Muito melhor agora (1)	Um pouco melhor agora (2)	Sem mudança (3)	Um pouco pior agora (4)	Muito pior agora (5)
1. Lembrar o nome de pessoas que acabou de conhecer.					
2. Lembrar o número do telefone que usa pelo menos uma vez por semana.					
3. Lembrar onde colocou objetos (ex. chaves)					
4. Lembrar notícias de uma revista ou da televisão.					
5. Lembrar coisas que pretendia comprar quando chega ao local.					
6. Em geral, como descreveria sua memória comparada aos 40 anos de idade?					

OBS: as cinco primeiras perguntas são pontuadas da seguinte forma: muito melhor agora (1 ponto); um pouco melhor agora (2 pontos); sem mudança (3 pontos); um pouco pior agora (4 pontos); muito pior agora (5 pontos). Já a pergunta seis é pontuada da seguinte forma: muito melhor agora (2 pontos); um pouco melhor agora (4 pontos); sem mudança (6 pontos); um pouco pior agora (8 pontos); muito pior agora (10 pontos).

A pontuação no teste pode variar de 7 pontos até 35, sendo a pontuação máxima relacionada com percepção subjetiva de disfunção na memória.

ANEXO H

ESCALA DE DEPRESSÃO EM GERIATRIA

1. Você está basicamente satisfeito com sua vida?	Não	Sim
2. Você deixou muitos de seus interesses?	Não	Sim
3. Você sente que sua vida está vazia?	Não	Sim
4. Você se aborrece com frequência?	Não	Sim
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo?	Não	Sim
6. Você tem medo que algum mal vai lhe acontecer?	Não	Sim
7. Você se sente feliz a maior parte do tempo?	Não	Sim
8. Você sente que sua situação não tem saída?	Não	Sim
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?	Não	Sim
10. Você se sente com mais problemas de memória do que a maioria?	Não	Sim
11. Você acha maravilhoso estar vivo?	Não	Sim
12. Você se sente inútil nas atuais circunstâncias?	Não	Sim
13. Você se sente cheio de energia?	Não	Sim
14. Você acha que sua situação é sem esperança?	Não	Sim
15. Você sente que a maioria das pessoas está melhor que você?	Não	Sim