**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM**

ALINE TALITA DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DA RESPOSTA AGUDA DE ESTRESSE
NO DESEMPENHO DA MEMÓRIA DE IDOSOS
SAUDÁVEIS**

SÃO PAULO

2013

ALINE TALITA DOS SANTOS

**INFLUÊNCIA DA RESPOSTA AGUDA DE ESTRESSE
NO DESEMPENHO DA MEMÓRIA DE IDOSOS
SAUDÁVEIS**

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

Área de concentração: Enfermagem
na Saúde do Adulto

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

SÃO PAULO

2013

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, 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

Santos, Aline Talita dos

Influência da resposta aguda de estresse no desempenho da memória de idosos saudáveis / Aline Talita dos Santos. -- São Paulo, 2013.

110 p.

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

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Nery de Souza Talarico

Área de concentração: Enfermagem na saúde do adulto

1. Estresse 2. Memória 3. Envelhecimento
4. Cortisol I. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Aline Talita dos Santos

Título: Influência da resposta aguda de estresse no desempenho da memória de idosos saudáveis.

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

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois sem Ele, nada seria possível, que me iluminou e me deu forças, que me ajudou a não desistir diante das barreiras.

Aos meus pais, que em nenhum momento mediram esforços para realização dos meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A minha querida orientadora Dr^a Juliana essa pessoa tão especial que me acolheu com muito carinho. Obrigada pela sua orientação, disponibilidade para o desenvolvimento deste trabalho e principalmente pelo carinho e empenho que sempre demonstrou no decorrer da minha caminhada para a concretização deste sonho.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pela bolsa concedida.

À minha família agradeço o apoio, a dedicação, o reconhecimento e a compreensão por tantos momentos de ausência, mas que nunca deixou de me incentivar pela busca dos meus objetivos.

Aos amigos próximos e distantes pelo apoio e compreensão em todos os momentos

Enfim a todos que direta ou indiretamente fazem parte dessa história e da realização de mais um sonho.

Muito obrigada!

SANTOS, AT. **Influência da resposta aguda de estresse no desempenho da memória de idosos saudáveis [Dissertação]**. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade São Paulo; 2012.

RESUMO

Vários estudos têm sugerido que o estresse pode ser um dos fatores relacionados com grande variabilidade cognitiva observada em idosos. Esta associação se explica porque o cortisol, principal classe de hormônios do estresse em humanos, apresenta alta afinidade por receptores específicos localizados no hipocampo, amígdala e região pré-frontal, estruturas associadas ao aprendizado e à memória. Concentrações cronicamente elevadas de cortisol estão associadas à atrofia hipocampal e baixo desempenho cognitivo. Entretanto, o efeito do estresse agudo no desempenho da memória ainda se encontra inconclusivo em idosos. Isto é particularmente relevante, uma vez que, idosos com comprometimento cognitivo patológico apresentam concentração elevada de cortisol, que por sua vez, está associada com rápida progressão da doença. Assim, o objetivo do estudo foi analisar a relação entre desempenho da memória e resposta neuroendócrina e cardiovascular de estresse em idosos saudáveis. Foram selecionados aleatoriamente 100 idosos alfabetizados, predominantemente do sexo feminino, sem prejuízo cognitivo e funcional, moradores da cidade de São Paulo. A resposta neuroendócrina de estresse foi avaliada a partir concentração de cortisol salivar enquanto que a reação cardiovascular a partir da pressão arterial e frequência cardíaca antes, durante e após a exposição do participante a um estressor psicossocial agudo (“Trier Social Stress Test” – TSST). O TSST envolve duas tarefas: falar em público e realizar cálculos aritméticos mentalmente diante de uma banca examinadora. O desempenho da memória foi avaliado mediante aplicação do teste Pares de Palavras (PP) 20 minutos antes do TSST para evocação imediata e aprendizado e 15 minutos após o fim do TSST para evocação tardia. Foi observado aumento

de 96% na concentração de cortisol 15 minutos após o TSST, bem como elevação da pressão arterial em relação à situação basal. Ademais, observamos redução significativa do escore do teste PP após o TSST e correlação negativa entre concentração de cortisol, evocação imediata e tardia dos PP. Os resultados revelam influência do estresse agudo no desempenho da memória, particularmente da evocação tardia, de idosos, destacando a vulnerabilidade destes indivíduos aos efeitos neurotóxicos do cortisol na memória e, conseqüentemente ao desenvolvimento de transtornos cognitivos.

.
PALAVRAS-CHAVE: estresse, memória, envelhecimento, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, cortisol, enfermagem

SANTOS, AT. **Influence of acute stress response on memory performance of healthy elderly.** São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade São Paulo; 2012.

ABSTRACT

Several studies have suggested that stress may be a factor related to cognitive variability observed in the elderly. This association exists because cortisol, the main class of stress hormones in humans, has a high affinity to specific receptors located in the hippocampus, amygdala and prefrontal regions, structures associated with learning and memory. Chronically elevated cortisol concentrations are associated with hippocampal atrophy and low cognitive performance. However, the effect of acute stress on memory performance is still inconclusive in the elderly. This is particularly relevant, since elderly patients with pathological cognitive impairment present high cortisol level, which in turn is associated with rapid disease progression. The objective of the study was to analyze the relationship between memory performance and neuroendocrine as well as cardiovascular response stress in healthy elderly. One hundred elderly randomly selected, literate, predominantly female, with no cognitive impairment and functional, residents of the city of São Paulo were included. The neuroendocrine response to stress was evaluated using salivary cortisol while the cardiovascular reactivity was assessed through blood pressure and heart rate measured before, during and after exposure to a participant's acute psychosocial stressor ("Trier Social Stress Test" - TSST). The TSST involves two tasks: public speaking and performing mental arithmetic in front of an examining board. The memory performance was evaluated by the Pairs of Words test (PW) 20 minutes before the TSST for immediate recall and learning and 15 minutes after the end of TSST for delayed recall. It was observed an increase of 96% in the cortisol concentration 15 minutes after the TSST, as well as increased blood pressure compared to baseline. Furthermore, we observed significant reduction in the PP score after

TSST and negative correlation between cortisol concentration, immediate and delayed recall of PP. The results revealed influence of acute stress on memory performance, particularly to delayed recall, of older adults, highlighting the vulnerability of older adults to the neurotoxic effects of cortisol on memory and, therefore, to the development of cognitive disorders.

KEYWORDS: stress, memory, aging, hypothalamic-pituitary-adrenal, cortisol, nursing

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos idosos segundo escolaridade, idade, renda, escores do MEEM e IQCODE.	54
Tabela 2	Distribuição dos idosos segundo concentração total de cortisol ao longo do experimento (AUC total) e concentração na reação aguda ao TSST (AUC reatividade)	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática do desempenho da memória a depender das concentrações circulantes de glicocorticóides	32
Figura 2	Representação esquemática do experimento do estudo	51
Figura 3	Distribuição dos idosos segundo classe econômica	55
Figura 4	Concentrações de cortisol antes e após exposição a evento estressor agudo (TSST).	56
Figura 5	Concentração de cortisol ao longo do evento estressor agudo (TSST) de acordo com o sexo.	57
Figura 6	Concentração de cortisol ao longo do evento estressor agudo (TSST) de acordo com a classe econômica.	58
Figura 7	Pressão arterial sistólica (A) e pressão arterial diastólica (B) antes e após evento estressor agudo (TSST).	59
Figura 8	Pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) antes e após evento estressor agudo (TSST) de acordo com o sexo	61
Figura 9	Pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) e frequência cardíaca antes e após evento estressor agudo (TSST) de acordo com o classe econômica.	62

Figura 10 Médias dos escores de evocação imediata, 64
aprendizado e evocação tardia do teste Pares de
Palavras

Figura 11 Correlação entre cortisol basal e evocação imediata 67
dos PP (A) e entre reatividade do cortisol ao TSST e
evocação tardia (B).

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 REVELANDO O PROBLEMA DE PESQUISA	17
2. REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 ENVELHECIMENTO	21
2.2. MEMÓRIA	22
2.2.1. Memória e envelhecimento	25
2.3 ESTRESSE	27
2.3.1. Reação do estresse e os mediadores hormonais	29
2.3.2 Hormônios do estresse e Memória	30
2.3.4 Envelhecimento, hormônios do estresse e memória	33
3. OBJETIVOS	38
4. HIPÓTESES	39
5. MÉTODO	41
5.1 TIPO DE ESTUDO	41
5.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DO ESTUDO	41
5.3 PROCEDIMENTO ÉTICO	41
5.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO	41
5.4.1 Amostra	41
5.4.2 Critérios de inclusão	42
5.4.3 Critérios de exclusão	43
5.5 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	44
5.5.1 Questionário de Caracterização Sociodemográfica	44
5.5.2 Avaliação cognitiva e funcional	45
5.5.3 Desempenho da Memória	46
5.5.4 Avaliação da Resposta de Estresse	47

5.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	48
5.7 TRATAMENTO ESTATÍSTICO	52
6. RESULTADOS	54
6.1 Caracterização sociodemográfica	54
6.2 Caracterização da Resposta aguda de estresse	55
6.2.1 Concentração de cortisol ao estresse agudo	55
6.2.1.1 Concentração de cortisol entre os sexos.	57
6.2.1.2 Concentração de cortisol entre as classes econômicas	58
6.2.2 Reação cardiovascular ao estresse agudo	58
6.2.2.1 Reação cardiovascular entre os sexos	60
6.2.2.2 Reação cardiovascular entre as classes econômicas	62
6.3 Desempenho da memória e estresse agudo	64
6.3.1 Associação entre concentração de cortisol mediante estresse agudo e desempenho da memória	65
7. DISCUSSÃO	69
8. CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS	84
ANEXOS	98

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 REVELANDO O PROBLEMA DE PESQUISA

Por muitos anos, o declínio das funções cognitivas observado durante o processo de envelhecimento foi considerado normal. No entanto, este conceito de normalidade foi colocado em questão a partir do reconhecimento de que uma grande variabilidade cognitiva existe entre idosos comparados com adultos jovens (Rowe, Kahn, 1987). Esta significativa variabilidade despertou o interesse de muitos pesquisadores em identificar fatores que pudessem explicar a diferença de desempenho cognitivo nestes indivíduos.

A associação significativa entre declínio da memória e glicocorticóides, principal classe de hormônios periféricos do estresse, em idosos tem sugerido que o estresse possa ser um dos fatores responsáveis pela variabilidade interindividual observada no desempenho cognitivo durante o processo de envelhecimento (Lupien et al., 1998). Estas evidências se fundamentam no fato dos glicocorticóides (corticosterona em animais e cortisol em humanos) apresentarem alta afinidade por receptores específicos localizados no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal, estruturas intrinsecamente associadas ao aprendizado e à memória (McEwen et al., 1999).

Estudos em modelos animais revelaram que ratos de meia-idade, expostos por longos períodos a concentrações elevadas de glicocorticóides desenvolviam comprometimento da memória (Landfield, Waymire, Lynch, 1978) e atrofia hipocampal (Landfield, Baskin, Pitler, 1981). Paralelamente, em situações de estresse agudo, observou-se que embora ratos idosos apresentem uma resposta adequada ao evento estressor, produzindo concentrações de glicocorticóides semelhantes à de ratos jovens, a inibição do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), principal regulador neuroendócrino da reação de estresse, encontrava-se

comprometida. Assim, mesmo após a retirada do estímulo estressor, os animais idosos continuavam produzindo corticosterona, retardando por até 24 horas o restabelecimento de suas concentrações basais e expondo longamente o animal a concentrações elevadas de glicocorticóides (Sapolsky, Krey, McEwen, 1983).

Corroborando estas evidências, em humanos, achados recentes têm demonstrado associação significativa entre exposição crônica a elevadas concentrações de cortisol e desempenho da memória declarativa em idosos. Mais especificamente, estes achados longitudinais demonstraram a existência de três subgrupos de idosos com padrões significativamente diferentes de secreção de cortisol, classificados em “progressivamente aumentado com níveis correntes elevados”, “progressivamente aumentado com níveis correntes moderados” e “progressivamente diminuído com níveis correntes moderados” (Lupien et al., 1996). Entretanto, somente entre os idosos expostos a concentrações elevadas de cortisol ao longo dos anos foi observado pior desempenho nos testes de memória e tamanho hipocampal reduzido quando comparados com idosos cujas concentrações de cortisol eram baixas (Lupien et al., 1998).

Em relação à exposição ao estresse agudo, a caracterização da resposta neuroendócrina ao estresse, bem como sua associação com desempenho cognitivo ainda se encontra inconclusiva em idosos. Alguns autores demonstraram que embora a reação neuroendócrina frente a um evento estressor seja semelhante entre adultos e idosos, este grupo apresentava concentrações totais de cortisol mais elevadas do que indivíduos jovens (Kudielka et al., 2004). Outros revelaram que entre uma mesma amostra de idosos existe uma variabilidade significativa na reação de estresse agudo expressa na secreção de concentrações elevadas de cortisol após exposição a um evento estressor somente em uma parcela destes indivíduos e ausência de resposta expressiva em outros (Lupien et al., 1997). A associação entre concentrações elevadas de cortisol e

baixo desempenho cognitivo foi observada somente entre os idosos com resposta significativa ao evento estressor comparada com aqueles que não apresentaram resposta. Muitos fatores podem explicar a diversidade de observações obtidas com a investigação da resposta de estresse em idosos. Dentre eles, métodos conduzidos na avaliação, diferenças de gênero, idade, entre outros (Kudielka et al., 2004).

Embora vários estudos tenham explorado os efeitos crônicos dos glicocorticóides na memória declarativa, a caracterização da reação aguda de estresse, bem como sua associação com o desempenho cognitivo tem sido pouco explorada em idosos. Neste sentido, a relevância deste estudo se revela na contribuição que poderá trazer para a compreensão dos fatores que influenciam o processo de envelhecimento, identificando, assim, grupos de idosos mais vulneráveis ao declínio cognitivo relacionado à idade. Resumidamente, este estudo poderá contribuir para a compreensão de como o estresse pode agir em funções cerebrais, prejudicando o desempenho cognitivo durante o envelhecimento.

REVISÃO DE LITERATURA

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO

O crescimento da população idosa no Brasil vem ocorrendo de forma bastante acelerada (Carvalho, Garcia, 2003). Segundo o ultimo censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), dos 190 milhões de brasileiros, 10% já se encontram com idade acima de 60 anos (IBGE, 2011).

Essa transição demográfica tem ocorrido devido a mudanças culturais e melhora nas condições de saúde, tais como: redução da taxa de fecundidade, queda da mortalidade infantil, hábitos alimentares mais saudáveis e maior cuidado com o corpo (Kuchemann, 2012).

Com o aumento da expectativa de vida tem sido observada maior incidência de doenças crônicas e neurodegenerativas, dentre elas as demências. Isso é particularmente preocupante, uma vez que nas demências ocorre comprometimento progressivo das funções cognitivas, da execução de atividades da vida diária, bem como da capacidade de reconhecimento de pessoas e lugares do cotidiano do idoso (Squire, Kandel, 2000).

O processo de envelhecimento é acompanhado por várias mudanças fisiológicas, psicológicas e sociais. Limitações funcionais devido ao aparecimento ou ao agravamento de alterações cognitivas como dificuldades com a memória, são algumas das mudanças presenciadas nessa fase (Fortes, Neri, 2009). Estudos demonstraram que dentre as queixas relacionadas às funções cognitivas, a principal delas está relacionada à memória (Mattos et al., 2003; Craik et al., 2007).

A percepção da perda de memória pode estar associada à depressão (Bolla et al., 1991; Grut et al., 1993), traços da personalidade (Hanninen et al., 1994) e à ocorrência de demência (Commissaris, Ponds, Jolles, 1998). No entanto, não se pode

desconsiderar que as mudanças ocorridas durante o envelhecimento podem representar desafios a estes indivíduos e serem consideradas estressoras (Forte, Neri, 2009). De fato, percepção de ameaça ou desafio frente às mudanças decorrentes do envelhecimento podem desencadear respostas comportamentais e neuroendócrinas na tentativa de adaptação aos estressores cotidianos (Duarte, 2001). A exposição crônica ao estresse, mais especificamente aos hormônios do estresse, pode, por sua vez, desencadear alterações cognitivas, principalmente relacionadas à memória e prejudicar o bem-estar dos idosos (Lupien et al., 1998).

Envelhecer, evitando o aparecimento de enfermidades, bem como de prejuízos relacionados à atividade funcional e cognitiva, constitui-se um dos grandes desafios que a população brasileira enfrentará nas próximas décadas (Prado et al., 2007).

Por este motivo, a investigação acerca do processo de envelhecimento, bem como das modificações cognitivas, decorrentes desse processo, particularmente da memória, têm estimulado o desenvolvimento de diversos estudos nas áreas sociais e da saúde (Dibo, 2004).

2.2. MEMÓRIA

As funções cognitivas, como a memória e atenção, são imprescindíveis ao ser humano na formulação de estratégias adaptativas e de sobrevivência no meio em que vive, sendo constantemente requisitadas no cotidiano das pessoas (Yassuda, 2002; Flavell, Miller P, Miller A, 1999). Por meio dela, o ser humano é capaz de aprender novas informações, relacionar-se com outros e resolver problemas do dia-a-dia (Dibo, 2004).

A memória é definida como a aquisição, retenção e evocação de informações necessárias para elaboração de estratégias adequadas de ação para a adaptação do indivíduo ao seu ambiente (Izquierdo, 2002). A aquisição de novas informações faz parte de um

processo denominado aprendizado, enquanto o armazenamento e evocação dos conhecimentos compõem a memória (Izquierdo, 2002). Embora as memórias possam ser referidas como se fossem notas armazenadas em um arquivo, esta certamente não é a forma pela qual as experiências vividas são acondicionadas no cérebro. Na realidade, o estabelecimento da memória depende de uma série de mecanismos fisiológicos e bioquímicos que alteram os circuitos neurais envolvidos na percepção, desempenho, pensamento e planejamento (Carlson, 1991).

O processo de formação da memória ocorre em etapas. Inicialmente ocorre a aquisição da informação, que chega ao indivíduo por meio dos sentidos (audição, olfato, visão, gustação e tato). Essa informação é, então, processada pelos sistemas sensoriais e armazenada no sistema de memória de curto prazo. As informações vão sendo gradualmente consolidadas para serem, posteriormente, recuperadas. Esta recuperação se dá por meio da evocação, última etapa do processo de formação da memória (Tomaz, 1993).

A memória que pode ser classificada quanto à duração (curto prazo – mantida por minutos; e longo prazo – meses até uma vida inteira) e quanto ao conteúdo (memória não declarativa e declarativa) (Kandel, Schwartz, Jessel, 2000).

A memória não declarativa envolve aprendizado de habilidades e hábitos e, relaciona-se com experiências cognitivas e sensório-motoras, bem como com algumas formas de condicionamento associativo simples (Squire, 1992). É uma memória adquirida gradualmente e se aperfeiçoa com a prática (Morgado Bernal, 2005). O processamento da memória não declarativa envolve, fundamentalmente, estruturas do núcleo caudado e do cerebelo, contudo também são recrutados circuitos do lobo temporal (Lent, 2001).

Já a memória declarativa se refere às recordações conscientes de fatos e conhecimentos, bem como de eventos prévios de vida e experiências pessoais do indivíduo (Tomaz, Costa, 2001). A memória declarativa pode ainda ser classificada em dois subtipos: a memória semântica, que se refere ao significado de palavras e conceitos, bem como aos conhecimentos adquiridos independentemente do contexto, como conhecimentos aritméticos, geográficos e históricos; e a memória episódica que representa fatos ou eventos vividos em um contexto espacial e temporal específico (Tomaz, Costa, 2001), admitindo a recepção e armazenamento de informações sobre episódios e acontecimentos fixados temporalmente com as suas relações espaciais e temporais (Tulving, 1972; Lent, 2001).

As principais estruturas envolvidas na formação da memória declarativa são o hipocampo e o córtex entorrinal, duas áreas intercomunicadas do lobo temporal. O hipocampo e o córtex entorrinal associados se comunicam com outras regiões do córtex, como córtex cingulado e o córtex parietal, e com os núcleos basal e lateral da amígdala, que também são moduladores da formação e evocação da memória (Izquierdo, 2002).

Um dos mecanismos básicos envolvidos na formação da memória é a potenciação de longa duração (LTP). A LTP é um dos processos envolvidos no fortalecimento da conexão sináptica (Barnes, 1979). Outro substrato biológico envolvido na formação da memória é o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), molécula que aumenta a sobrevivência neuronal, aumenta o aprendizado e protege contra o declínio cognitivo (Cotman, Berchtold, 2002). Fatores que possam diminuir a disponibilidade de BDNF, como por exemplo, exposição crônica ao estresse, é prejudicial à sobrevivência dos neurônios. A diminuição produz um déficit na LTP, interferindo negativamente na consolidação da memória (Goncalves, Tomaz, Sangoi, 2006).

A idade também pode influenciar o desempenho da memória, basicamente em função de modificações estruturais decorrentes do envelhecimento cerebral, bem como da exposição ao longo da vida a fatores que podem prejudicar o processamento das informações.

2.2.1. Memória e envelhecimento

As funções cognitivas, em especial a memória, a atenção e as funções executivas, podem sofrer um declínio gradual durante o envelhecimento. Contudo, este não chega a interferir nas atividades de vida diária (Fichman, 2006).

Em relação à memória, sabe-se que o declínio decorrente do processo de envelhecimento é mais acentuado na memória episódica do que o declínio que ocorre na memória semântica. Além disso, a memória explícita é mais sensível aos efeitos do envelhecimento do que a memória implícita (Yassuda, Lasca, Neri, 2005).

Alguns elementos, principalmente de natureza estrutural e molecular, têm se sugerido como fatores relacionados ao declínio cognitivo natural durante o envelhecimento.

Estudos realizados em roedores e primatas relatam correlação positiva entre idade, perda da memória e o aparecimento de lesões com perda celular no hipocampo e no córtex entorrinal (Quevedo, Martins, Izquierdo, 2006).

Estudos sugerem que o declínio cognitivo relacionado com a idade é mais provável de estar associado com alterações da conectividade sináptica do que a perda neuronal (Morrison, Baxter, 2012). Algumas modificações cerebrais também podem ser citadas como, os giros se tornam mais estreitos, enquanto os sulcos se tornam mais largos e profundos, isto ocorre mais acentuadamente nos lobos frontal e temporal, especialmente no complexo amígdala-hipocampal do lobo temporal (memória e aprendizado) e córtex pré-

frontal (área motora), e menos intensa no occipital (Cançado, Horta, 2002; Garbellini, 2007).

Diminuição na concentração de BDNF foi observada durante o envelhecimento (Lommatzsch et al., 2005; Ziegenhorn et al., 2007) e está associada tanto com volume hipocampal diminuído como déficit de memória (Erickson et al., 2010).

Além disso, a deposição de lipofuscina (pigmento formado pelo DNA ligado à proteína) e de peptídeo beta amilóide nas células nervosas, bem como o aparecimento de placas senis (placas extracelulares formadas por fragmentos da clivagem incorreta da proteína precursora do amilóide (APP): as proteínas beta-amilóides) (Cançado, Horta, 2002; Garbellini, 2007), alterações nos neurotransmissores, principalmente os dopaminérgico e colinérgico, a redução da atividade colinérgica está associado a uma discreta redução da atenção e da capacidade de aprendizado durante o envelhecimento. Estas são algumas das modificações estruturais durante o envelhecimento com potencial para explicar o declínio cognitivo natural observado nesta fase (Cançado, Horta, 2002).

Além dos fatores anteriormente descritos, o estresse, mais especificamente os hormônios do estresse podem interferir no processamento da memória (Carlson, Sherwin, 1998).

Evidências apontam para o envolvimento dos glicocorticóides na memória (Roozendaal, 2002; Macgaugh; Roozendaal, 2002) e na ocorrência de patologias neurodegenerativas, que prejudicam estruturas envolvidas no processamento da memória, em fases mais tardias da vida (Knierim, 2003).

2.3 ESTRESSE

O termo “estresse” tem sido amplamente utilizado no cotidiano das pessoas. Entretanto, reitera-se no senso comum o conceito de que o estresse é algo ruim, com efeitos deletérios à saúde humana e que deve ser banido. Cientificamente, sabe-se que o estresse é uma resposta fisiológica adaptativa e necessária à sobrevivência do indivíduo e ao enfrentamento dos desafios diários. Contudo, a exposição repetida e prolongada aos mediadores do estresse podem sobrecarregar os mecanismos fisiológicos adaptativos, aumentando a vulnerabilidade do indivíduo ao adoecimento (McEwen, Lasley, 2003).

Historicamente, o estresse foi introduzido nas ciências da saúde em 1936 por Hans Selye, que o definiu como sendo um fenômeno inespecífico associado a um conjunto de sintomas produzidos por uma grande variedade de agentes nocivos (Selye, 1936). Ao interpretar as repercussões fisiológicas do estresse, ele as intitulou de “Síndrome Geral de Adaptação” (SGA), caracterizada como uma reação defensiva fisiológica do organismo em resposta a um estímulo aversivo (Selye, 1959).

A despeito da inquestionável contribuição de Selye à compreensão do estresse, alguns pesquisadores discordavam de alguns pontos propostos no modelo de Selye, particularmente da inespecificidade dos determinantes das respostas de estresse. De fato, em seus experimentos, Selye expunha os animais somente a agentes físicos (radiação, estímulo doloroso, drogas, exercício intenso, extremos de temperatura), em detrimento de eventos psicológicos frequentemente presentes no cotidiano das pessoas. Isso reforçou a ideia de que o estresse seria uma resposta adaptativa a agentes nocivos ou aversivos, quando na verdade não era somente o fato do agente ser nocivo ou não, mas a interpretação

da situação pelo indivíduo que determinaria a intensidade da reação de estresse, ou seja, deveria haver um componente psicológico mediando esta reação.

Em busca de uma resposta para isso, John Mason (1968) passou anos medindo os hormônios do estresse em humanos submetidos a profissões consideradas estressantes (controladores de tráfego aéreo e paraquedistas). Durante seus estudos, Mason descreveu três determinantes psicológicos, aos quais uma vez exposto qualquer indivíduo apresentaria uma resposta de estresse. Esses determinantes eram: novidade, imprevisibilidade e pouco senso de controle da situação. Posteriormente, outros pesquisadores confirmaram o papel destes determinantes no desencadeamento da reação de estresse, acrescentando que situações que avaliem a auto identidade do indivíduo, ou seja, com componente social avaliativo também seriam capazes de desencadear a resposta de estresse (Dickerson, Kemeny, 2002).

Paralelamente, Lazarus e Folkman (1984), destacaram que não é somente a característica da situação que determina a resposta do indivíduo a um estressor, mas a percepção dele sobre a situação. Assim, situações novas, imprevisíveis, ou com pouco controle ou composta por avaliação social são capazes de desencadear a reação de estresse, mas a intensidade dessa reação vai depender da avaliação cognitiva que o indivíduo faz acerca do potencial estressor dessas situações. Em outras palavras, a intensidade da reação de estresse é individual, ou seja, o que é estressante para uma pessoa, pode não ser estressante para outra pessoa.

Assim, a percepção e avaliação do evento se constituem elemento diferencial na determinação da reação de estresse, pois, a depender da interpretação individual, o estressor assume desfechos distintos sobre a intensidade das reações adaptativas (Lazarus, 1999).

Neste contexto, destaca-se que cada indivíduo reage de forma diferenciada a um mesmo agente estressor e a que avaliação

cognitiva desempenha um papel importante na magnitude da reação do estresse.

2.3.1. Reação do estresse e os mediadores hormonais

Diante de uma situação, a qual o indivíduo avalia como estressora, ocorre ativação do eixo HPA, no qual os neurônios do núcleo paraventricular do hipotálamo são estimulados a secretar o hormônio liberador de corticotrofina (CRH). Esse hormônio age na hipófise anterior estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que por sua vez, atua no córtex da glândula adrenal, levando à síntese e liberação de catecolaminas e glicocorticóides (cortisol em humanos e corticosterona em animais). Estes hormônios secretados em resposta ao estresse têm ação em órgãos alvos, com o objetivo de aumentar a disponibilidade de energia e permitir que o organismo se adapte às exigências do ambiente, numa reação de luta ou fuga (McEwen, Lasley, 2003). Devido às suas propriedades lipossolúveis, os glicocorticoides atravessam a barreira hematoencefálica, interagem com receptores cerebrais específicos, levando à inibição do eixo HPA num sistema de retroalimentação negativa ou feedback negativo (Diorio, Vlau, Meaney, 1993)

O feedback negativo do eixo HPA ocorre pela interação dos glicocorticóides com dois tipos de receptores: os receptores mineralocorticóides (MR) ou receptor Tipo I e os glicocorticóides (GR) ou receptor Tipo II. Esses receptores se diferenciam principalmente em função da sua afinidade e localização no cérebro. Os receptores MR se ligam aos glicocorticóides com uma afinidade cerca de 6-10 vezes maior que a dos receptores GR. Assim, durante o período noturno no qual as concentrações de glicocorticóides circulantes estão baixa, tem-se a ocupação de 90% dos receptores MR e apenas 10% dos GR. No entanto, no período da manhã, no

qual se tem concentrações elevadas de glicocorticóides ou durante situações estressantes, os receptores MR estão saturados, e há ocupação de cerca de 67-74% dos receptores GR (Lupien et al., 2007; De kloet, Oitzl, Joels, 1999). Em relação à distribuição dos receptores no cérebro, o receptor MR está exclusivamente presente no sistema límbico, com uma distribuição preferencial no hipocampo, giro parahipocampal, córtex entorrinal e insula, contudo podem também ser encontrados no órgão subfornical. Os receptores GR além de estarem presentes em regiões subcorticais (núcleo paraventricular, o hipocampo e giro parahipocampal) distribuem-se também em estruturas corticais, especificamente no córtex préfrontal (Lupien et al., 2007; De kloet, Oitzl, Joels, 1999).

Diante da localização dos receptores de glicocorticóides em regiões diretamente relacionadas com a memória, vários estudos foram desenvolvidos com o objetivo de investigar a relação entre estresse e memória.

2.3.2 Hormônios do estresse e Memória

Vários autores têm demonstrado efeitos moduladores dos glicocorticóides na memória (Lupien, MCewen, 1997; De kloet, Oitzl, Joels, 1999; McEwen, Sapolsky, 1995).

Estudos em ratos, demonstram que concentrações elevadas de corticosterona, bem como a exposição cumulativa de concentrações normais deste hormônio leva à atrofia hipocampal. De modo semelhante, ratos expostos diariamente ao estresse por imobilização desenvolveram atrofia dos dendritos apicais das células do hipocampo. Este mesmo efeito foi observado em ratos que receberam diariamente, por 21 dias, injeções de corticosterona (Sapolsky et al., 1986).

Outros estudos, também desenvolvidos em modelos animais, demonstraram efeito facilitador dos glicocorticoides no desempenho

de memória (Micco, McEwen, 1980; Borrell et al., 1983, 1984; Roozendaal, 2000), corroborando a função adaptativa dos hormônios de estresse. Entretanto, alguns autores evidenciaram que o efeito (positivo ou negativo) dos glicocorticoides no desempenho da memória depende, fundamentalmente, da sua concentração circulante e, conseqüentemente da taxa de ocupação de seus receptores específicos. Efeitos positivos dos glicocorticóides na memória foram observados mediante saturação dos receptores MR (100%) e ocupação parcial dos receptores GR (50%) que se associaram a concentrações moderadamente elevadas de glicocorticoides (Diamond et al., 1992). No entanto, quando os níveis de glicocorticoides se encontram diminuídos (Dubrovsky et al., 1987) ou excessivamente elevados (Bennett et al., 1991), observa-se um prejuízo no desempenho da memória, ou seja, quando há baixa ocupação ou saturação dos receptores MR e GR (De Kloet, Oitzl, Joels, 1999).

Assim, o desempenho da memória pode ser modulado a depender das concentrações de cortisol circulante, em uma função sob a forma de uma curva em U invertido (Figura 1) (Lupien et al., 2007).

Figura 1: Representação esquemática do desempenho da memória a depender das concentrações circulantes de glicocorticóides.

Fonte: Lupien SJ, et al. The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. Adaptada por SOUZA-TALARICO JN, 2009

Em humanos, essa modulação foi testada a partir de um experimento, no qual as concentrações de cortisol foram farmacologicamente manipuladas. Concentrações baixas de cortisol foram obtidas com a administração de metirapona, um potente inibidor da síntese de glicocorticóides, enquanto que o restabelecimento das concentrações basais de cortisol foi alcançado com a infusão de hidrocortisona, um glicocorticóide sintético. O desempenho da memória dos participantes em cada uma dessas condições foi comparado em um dia no qual receberam placebo. Os resultados mostraram que quando comparado ao placebo, a diminuição da concentração de cortisol induzida pela metirapona comprometeu o desempenho da memória. Este comprometimento foi completamente revertido após a substituição com hidrocortisona (Lupien et al., 2002).

De modo semelhante, a administração de hidrocortisona no período da manhã, ou seja, no momento em que ocorre o pico

circadiano, produz prejuízo da memória (Lupien, Gillin, Hauger, 1999). Entretanto, nenhum efeito foi observado quando a hidrocortisona foi administrada à noite, período no qual as concentrações de cortisol estão diminuídas (Fehm-Wolfsdorf et al., 1993).

Outro experimento farmacológico mostrou que a administração de doses elevadas de hidrocortisona antes da aquisição de uma lista de palavras, imediatamente após e antes da recuperação dessa lista esteve associada a prejuízo de desempenho significativo na recuperação das palavras, sugerindo assim efeitos específicos do cortisol na evocação tardia de informações aprendidas (Quervain et al., 2000).

Em conjunto, esses achados sustentam a relação entre estresse e desempenho da memória, destacando que tanto níveis baixos como elevados de glicocorticóides podem ser prejudiciais ao desempenho da memória. Entretanto, ainda se mantém uma lacuna a respeito do estresse no desempenho da memória durante o envelhecimento.

2.3.4 Envelhecimento, Hormônios do estresse e memória

Conforme descrito anteriormente situações novas, imprevisíveis ou incontroláveis (Mason, 1968), bem como situações que ameacem a auto-identidade de uma pessoa (Dickerson, Kemeny, 2002) são fatores capazes de desencadear uma resposta de estresse no organismo. As mudanças físicas, psíquicas ou sociais decorrentes do envelhecimento reúnem essas características de novidade, imprevisibilidade, falta de controle e avaliação social, expondo, portanto, os idosos prolongadamente ao estresse durante o envelhecimento e, conseqüentemente aos efeitos prejudiciais de sua exposição crônica. Neste sentido, é razoável acreditar que os idosos apresentem concentrações alteradas de cortisol (hipercortisolemia ou hipocortisolemia).

Mediante isso e sua estreita relação com a cognição, questiona-se se o estresse pode ser um dos fatores responsáveis pela variabilidade interindividual observada no desempenho cognitivo durante o processo de envelhecimento.

Em relação a isso, não há um consenso na literatura. Enquanto alguns autores demonstraram correlação entre idade e cortisol, com concentrações maiores de cortisol basal nos indivíduos mais velhos (Van Cauter, Leproult, Kupfer, 1996), outros evidenciaram concentrações menores (Sharma et al., 1989; Drafta et al., 1982).

Em ratos idosos, foi observado que em situações de estresse agudo, embora os animais apresentem uma resposta adequada ao evento estressor, produzindo concentrações de glicocorticóides semelhantes a de ratos jovens, a inibição do eixo HPA, encontrava-se comprometida. Assim, mesmo após a retirada do estímulo estressor, os animais idosos continuavam secretando corticosterona, retardando por até 24 horas o restabelecimento de suas concentrações basais e expondo longamente o animal a concentrações elevadas de glicocorticóides (Sapolsky et al., 1983). Tem sido proposto que esta alteração na inibição do eixo HPA está relacionada principalmente às alterações ocorridas nos receptores neuronais de glicocorticóides reguladores do feedback negativo durante o envelhecimento. Mediante o comprometimento do feedback negativo, o eixo HPA permaneceria ativado, mantendo a secreção de glicocorticóides e, portanto, aumentando sua concentração periférica e no sistema nervoso central. Concentrações elevadas de glicocorticóides teriam efeitos tóxicos aos neurônios reguladores do feedback negativo (hipocampus e pré-frontais), prejudicando ainda mais a inibição do eixo HPA num ciclo vicioso (Sapolsky, Krey, McEwen, 1986).

Corroborando estes achados, outro estudo em animais revelou que a exposição prolongada a concentrações elevadas de corticosterona durante o envelhecimento esteve associada a um

aumento na perda de neurônios do hipocampo, bem como déficit de memória (Landfield, Baskin, Pitler, 1981).

Em humanos, evidências longitudinais revelaram a existência de três grupos em relação à concentração de cortisol basal: um grupo com aumento de cortisol ao longo dos anos e concentrações elevadas ao final do estudo; outro grupo com aumento ao longo do tempo e concentrações moderadas ao final do estudo e, por fim, o terceiro grupo com diminuição de cortisol ao longo do período de cinco anos, mas com concentrações moderadas de cortisol ao final do estudo. O grupo que teve um aumento ao longo do tempo e manteve concentrações elevadas no final do estudo apresentou pior desempenho cognitivo e menor volume hipocampal em comparação com aos demais grupos (Lupien et al., 1996; Lupien et al., 1998). Esses mesmos autores verificaram que os indivíduos expostos ao longo dos anos a concentrações elevadas de cortisol apresentaram pior desempenho cognitivo e um volume hipocampal 14% menor do que os participantes com concentrações moderadas deste glicocorticóide (Lupien et al., 1998). Sustentando a hipótese de que a exposição crônica a concentrações elevadas de glicocorticóides pode ter efeitos neurotóxicos sobre o hipocampo, resultando em atrofia da estrutura (Sapolsky, Krey, McEwen, 1986).

Mediante a heterogeneidade relacionada às concentrações de cortisol, alguns autores têm defendido a hipótese de que concentrações elevadas de glicocorticóides sob condições basais não sejam uma característica do envelhecimento normal, mas em vez disso sirvam como um marcador para a deterioração cognitiva e envelhecimento patológico (Lee et al., 2007). Em relação a isso, estudos anteriores evidenciaram que idosos com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer apresentaram concentrações maiores de cortisol associadas a pior desempenho cognitivo (Souza-Talarico et al., 2011; Csernasky et al., 2006).

Além disso, é possível que as alterações decorrentes do envelhecimento não estejam relacionadas ao funcionamento basal

do eixo HPA, mas que exista alguma alteração na reatividade do eixo a um evento estressante.

Alguns estudos têm demonstrado hiper-reatividade do eixo HPA em resposta a um estressor psicossocial (tarefa de falar em público em um ambiente de laboratório), no qual idosos apresentaram concentrações mais elevadas de cortisol, do que adultos e crianças (Gotthardt, et al., 1995; Kudielka et al., 2004).

Neste sentido, questiona-se se a resposta aguda de estresse pode influenciar o desempenho da memória durante o envelhecimento, sugerindo que idosos reativos aos estressores agudos podem apresentar pior desempenho da memória.

Em relação a isso, poucos estudos têm sido desenvolvidos. Lupien (2007), evidenciou em uma amostra composta por 14 idosos saudáveis que os participantes expostos a um estressor laboratorial agudo (falar em público) apresentaram maior concentração de cortisol e pior desempenho na memória declarativa em comparação aos idosos não submetidos a condição estressante (Lupien et al., 1997).

Entretanto, até o limite da busca bibliográfica do presente estudo, não havia evidências conclusivas a respeito da influência do estresse agudo no desempenho da memória de idosos com características sociodemográficas tão heterogêneas, principalmente em relação à escolaridade, como a da população brasileira. Isto é particularmente importante dado os estressores presentes durante o envelhecimento e a queixa frequente que os idosos saudáveis têm em relação ao seu desempenho cognitivo.

OBJETIVOS E HIPÓTESES

3 OBJETIVOS

3.1. GERAL

Avaliar o efeito da resposta aguda de estresse no desempenho da memória de idosos saudáveis.

3.2 ESPECÍFICOS

- Analisar a resposta de estresse (neuroendócrina e cardiovascular) mediante exposição a estressor psicossocial agudo em idosos saudáveis;
- Verificar a influência de características sociodemográficas (sexo e nível socioeconômico) na resposta aguda de estresse em idosos saudáveis;
- Comparar desempenho da memória antes e após exposição ao estressor psicossocial agudo em idosos saudáveis;
- Verificar associação entre concentração de cortisol e desempenho da memória.

4. HIPÓTESES

- Idosos expostos a estresse psicossocial agudo apresentam elevações nas concentrações de cortisol, bem como elevação na pressão arterial e frequência cardíaca.
- Existem diferenças nas respostas de estresse a depender do sexo e nível socioeconômico.
- Existe associação negativa entre concentrações de cortisol e memória sendo concentrações maiores associadas a pior desempenho da memória.

MÉTODO

5. MÉTODO

5.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal prospectivo com abordagem quantitativa.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi desenvolvido na cidade de São Paulo pelo Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EE-USP) e a coleta de dados foi realizada no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da USP (HU-USP).

5.3 PROCEDIMENTO ÉTICO

O projeto de pesquisa foi primeiramente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da EE-USP e do Comitê de Ética e Pesquisa do HU-USP e somente após aprovação desses (Anexo A) e da assinatura do termo de consentimento informado (Anexo B) é que foi iniciada a coleta de dados.

5.4 POPULAÇÃO DE ESTUDO

5.4.1 Amostra

Foram incluídos no estudo 100 idosos de ambos os sexos, com

função cognitiva e funcional preservados, moradores da região metropolitana da cidade de São Paulo. Cabe esclarecer que, neste projeto, foram considerados idosos indivíduos com 60 anos ou mais de idade de acordo com os critérios definidos e normatizados pelo Estatuto do Idoso (Ministério da Saúde, 2003).

O tamanho amostral estimado foi calculado para detectar associação entre as médias de resposta de cortisol e as médias em teste de memória em idosos baseado em estudo prévio que verificou o efeito da escolaridade na resposta ao estresse e na memória em idosos (Fiocco, Joobers, Lupien, 2007).

5.4.2 Critérios de inclusão

Os indivíduos que preencheram todos os critérios de inclusão listados a seguir foram elegíveis para o estudo:

1. Indivíduos de ambos os sexos, com mais de 60 anos;
2. Alfabetizados, escolaridade ≥ 04 anos;
3. Com função cognitiva e funcional preservados avaliados pelo desempenho no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein M, Folstein S, McHugh, 1975; Bertolucci et al., 1994; Almeida OP, 1998) e no Informant Questionnaire of Cognitive Decline (IQCODE) (Jorm, Jacomb, 1989; Bustamante et al., 2003) A associação destes dois testes apresenta boa sensibilidade e especificidade para detecção de quadro demencial (Bustamante et al., 2003). Além disso, os indivíduos foram avaliados com relação à queixa subjetiva de memória a partir do Memory Assessment Complaint Questionnaire (MAC-Q) (Crook, Feher, Larabee, 1992; Xavier et al., 1999; Argimon, Stein, 2005; Mattos et al., 2003; Trentini et al., 2009).
4. Assinatura do termo de consentimento informado pelo participante ou seu familiar/representante legal.

Cabe esclarecer que os instrumentos MEEM, IQCODE e MAC-Q foram utilizados somente para detecção de alguma alteração cognitiva incompatível com a idade e escolaridade do participante, não tendo, neste estudo, o objetivo de caracterizar a cognição e funcionalidade dos idosos incluídos.

5.4.3. Critérios de exclusão

Indivíduos que preencheram pelo menos um dos seguintes critérios não foram incluídos:

1. Diagnóstico de qualquer doença neurológica, neurodegenerativa e psiquiátrica;
2. Uso de glicocorticóides nos últimos três meses;
3. Uso de medicações psicoativas;
4. Uso de beta bloqueadores;
5. História de abuso de álcool ou de drogas no último ano ou previamente por longo período;
6. Idosos analfabetos;
7. Ocupação profissional que desenvolva habilidade de falar em público, como por exemplo, jornalista, ator, professor, pesquisador;
8. Fumantes ou história prévia há menos de cinco anos.

Os participantes foram aleatoriamente selecionados a partir do banco de dados eletrônico do Ambulatório de Clínica Médica do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP), no qual os idosos faziam acompanhamento periódico para tratamento e controle de hipertensão arterial. Para a amostragem aleatória, foram considerados somente pacientes alfabetizados, com registro de atendimento no último ano (Janeiro de 2011 a Novembro de 2011) no ambulatório de clínica médica do HU-USP, sem passagem pela clínica psiquiátrica ou outra unidade que não a clínica médica. Além

disso, não foram considerados os idosos com registro de internação hospitalar nos últimos 06 meses. Mediante esses limites, obtivemos um banco com 1902 idosos, sendo sorteados 404 participantes para que fosse possível chegar ao tamanho amostral de 100 idosos. Destes 404, 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, 10 apresentaram alteração no MEEM ou IQCODE e nove não compareceram na data agendada.

5.5. INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

Na intenção de atender aos objetivos propostos neste estudo, foi aplicado um questionário de caracterização sociodemográfica, bem como instrumentos de avaliação cognitiva e funcional, avaliação da resposta de estresse e avaliação de memória. Além disso, amostras de sangue e saliva foram coletadas para avaliar situação de saúde e resposta ao estresse.

5.5.1. Questionário de caracterização sociodemográfica: (Anexo C):

Composto por questões relativas à identificação pessoal, bem como classificação econômica de acordo com os critérios estabelecidos pela ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas - Critérios de Classificação Econômica no Brasil 2008 – CCEB). Este instrumento, classifica economicamente o indivíduo de acordo com sua capacidade de compra, avaliando a quantidade de itens e serviços no domicílio como: televisão em cores, rádio, banheiro, automóvel, empregada mensalista, máquina de lavar, videocassete ou DVD, geladeira e freezer. Além disso, para a classificação econômica é considerado o grau de instrução do chefe de família. Após a somatória dos itens obtém-se a classificação nos

níveis : A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E, para cada nível existe sua respectiva renda média familiar.

5.5.2 Avaliação cognitiva e funcional

- **Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)** (Anexo D)

Trata-se de um instrumento composto de sete categorias, com o objetivo de avaliar a função cognitiva (orientação espacial, e temporal, retenção de dados, cálculo, atenção, linguagem, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho). A pontuação do MEEM varia de 0 até 30 pontos. A pontuação de corte: ≥ 28 para indivíduos com escolaridade maior que sete anos; ≥ 24 para escolaridade entre 4 a 7 anos e ≥ 23 para os que estudaram entre um a três anos. Esse instrumento é de fácil aplicabilidade e administrado em até 10 minutos.

- **Informant Questionnaire of Cognitive Decline (IQCODE)**
(Anexo E)

Trata-se de um instrumento que avalia o declínio cognitivo a partir da percepção de um familiar ou pessoa próxima ao paciente. Composto por 26 questões, na qual é analisado o desempenho atual do paciente em algumas situações de atividades da vida diária comparado com o desempenho de 10 anos atrás. As perguntas estão organizadas em uma escala Likert, com cinco opções: 1 – muito melhor; 2 – um pouco melhor; 3 – não houve mudança; 4 – um pouco pior; 5 – muito pior. O resultado final é obtido pela soma dos itens, dividindo-os pelo total de itens da escala. O escore varia de um a cinco. O ponto de corte validado para a população brasileira é de 3,41 (Bustamante et al., 2003).

- **Memory Assessment Complaint Questionnaire (MAC-Q)**
(Anexo F)

Trata-se de um instrumento composto por seis questões relacionadas ao funcionamento da memória em atividades cotidianas, preenchido pelo próprio participante. O escore varia de 7 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.

5.5.3 Desempenho da Memória declarativa

- **Pares de Palavras** (Anexo G):

Composto por uma lista com 12 pares de palavras (06 pares moderadamente relacionadas e 06 não relacionadas) que é apresentada ao participante para evocação imediata, aprendizado e evocação tardia. Os pares de palavras foram apresentados em letras maiúsculas, na cor preta, com fundo cinza claro, tamanho 44, na fonte Arial, em tela de computador utilizando o programa de apresentação *Power Point®*. Inicialmente, o participante tinha que ler cada par de palavra em voz alta e, em seguida, mostrava-se uma palavra do par e era solicitado que o indivíduo falasse a palavra correspondente. Essa tarefa foi realizada em duas tentativas e os pares de palavras foram apresentados em ordens diferentes. O número de acertos, na primeira tentativa correspondia à evocação imediata e na segunda, o aprendizado. Após 15 ao término do teste de estresse, o participante tinha que falar novamente os pares (evocação tardia). Desta vez, sem apresentação prévia das palavras (Lezak, Howieson, Loring, 2004). Este teste de memória tem sido

extensamente utilizado nos estudos que abordam estresse e desempenho cognitivo e apresentam correlação significativa com concentrações de cortisol (Lupien et al., 1997; Fiocco, Joob, Lupien, 2007).

5.5.4 Avaliação da Resposta de Estresse

- **Cortisol em resposta a um estressor agudo:**

Visando verificar as concentrações de cortisol produzidas em resposta a um estressor agudo, os pacientes 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 HPA (Kirschbaum, Pirke, Hellhammer, 1993). 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 previamente 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 ao 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 de cortisol (Kirschbaum, Pirke, Hellhammer, 1968; Dickerson, Kemeny, 2002).

As amostras de saliva foram analisadas a partir da técnica imunoenzimática pelo Instituto Gênese de Análises Científicas para a determinação das concentrações de cortisol.

- **Escala de avaliação de depressão (Anexo H):**

Com o objetivo de excluir indivíduos com quadros depressivos, mas que não tinham diagnóstico médico de transtorno de depressão foi aplicada a Escala de Depressão Geriátrica (EDG) adaptada e validada para a população brasileira (Almeida O, Almeida A, 1999), com bons índices de confiabilidade. 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 ideias de suicídio. As questões apresentam apenas duas opções de resposta (sim = 1; não = 0) com escore variando entre 0 e 15 pontos, com note de corte de 5/6 (não caso, caso).

5.6 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Inicialmente, foi feito um levantamento dos participantes possivelmente elegíveis em banco de dados disponível do ambulatório de Clínica Médica do HU-USP. Após o sorteio dos participantes, pelo programa Excel®, foi realizado o primeiro contato por telefone, no qual eram realizadas perguntas relacionadas aos critérios de inclusão e exclusão e esclarecimentos a respeito da

duração, etapas, objetivo e possibilidade de desistência a qualquer momento durante o desenvolvimento da pesquisa. Posteriormente à aceitação do participante na pesquisa, o idoso era informado sobre a data e horário a comparecer ao centro de pesquisa para uma entrevista individual e orientados a manter jejum de 12 horas para a coleta de sangue. No primeiro dia, todos os participantes em potencial foram avaliados quanto ao desempenho cognitivo e funcional, sendo excluídos idosos que apresentassem desempenho cognitivo e funcional incompatível com a idade e escolaridade de acordo com os escores pré-estabelecidos no MEEM, MAC-Q e IQCODE e quanto à depressão (EDG).

Posteriormente, aos elegíveis, foi apresentado o termo de consentimento livre e esclarecido, a partir do qual o indivíduo registrava sua opção por participar do estudo. Aos que concordaram em participar do estudo era realizada a coleta de amostras de sangue para investigação clínica laboratorial por profissionais treinados e capacitados. E a seguir foi aplicado o questionário de avaliação sociodemográfica.

Além disso, o idoso foi informado sobre a data e horário para comparecer novamente ao centro de pesquisa para a segunda e última etapa do estudo. Eles foram orientados a não escovar os dentes, não fumar, não ingerir qualquer alimento ou bebida 30 minutos antes desta segunda visita. Foi explicitado que esta etapa era necessária para a aplicação de um teste, no qual seria avaliada sua habilidade de linguagem e comunicação (TSST), sua memória (Pares de Palavras), bem como, para coleta de amostras de saliva. Somente ao final de todas as coletas é que o participante foi informado sobre o principal objetivo do teste: induzir estresse. O TSST foi aplicado no período da tarde entre às 14 e 16 horas, no Centro de Pesquisa Clínica do HU-USP, local com o qual o participante já estava familiarizado.

A segunda etapa do estudo ocorreu aproximadamente 05 dias após a primeira entrevista. Ao chegar ao centro de pesquisa, o

paciente permanecia sentado em repouso, por 10 minutos, logo após era encaminhado para uma sala de atendimento onde foi colhida a 1ª amostra de saliva. Posteriormente, foi aplicado o teste de pares de palavras, e subseqüentemente o participante foi informado sobre o TSST e orientado a elaborar, em 10 minutos, uma apresentação sobre “aquecimento global” que seria apresentado a uma banca de examinadores especialistas em análise do comportamento. Após esses 10 minutos, o participante colhia a 2ª amostra de saliva e em seguida o era encaminhado para outra sala o TSST. Nesta sala, havia dois examinadores vestidos com avental branco, sentados em frente a uma mesa de frente para o participante, uma filmadora com foco direcionado ao participante, um microfone em pedestal para apresentação do indivíduo e um cronômetro para controle do tempo do teste pelos examinadores. O TSST tinha duração de 10 minutos. Nos primeiros 05 minutos, o participante fazia sua apresentação e nos 05 minutos restantes era solicitado que ele elaborasse cálculos mentais (subtrair 17 de 2023 até chegar no 0). Além das amostras de saliva imediatamente antes e após o TSST eram aferidos o pulso radial e a pressão arterial utilizando esfigmomanômetro digital. Amostras de saliva adicionais foram coletadas 15, 30, 45, 60 e 90 minutos após o TSST, totalizando 08 amostras de saliva ao longo de todo o experimento (-20; 0; 10; 25; 40; 55; 70 e 100, respectivamente).

A aplicação do teste Pares de Palavras aconteceu 20 minutos antes do TSST e sua evocação tardia ocorreu 15 minutos após o término do teste. Durante o período pós TSST (90 minutos), o participante ficou em uma sala reservada para descanso, na qual foi oferecido material para entretenimento com leitura e espaço para repouso. Todo procedimento desta etapa está esquematizado na Figura 2.

Figura 2. Representação esquemática experimento do estudo. São Paulo, 2012.

5.7 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

As variáveis foram analisadas quanto à distribuição normal. As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram transformadas na base logarítmica (cortisol e pares de palavras) antes de serem submetidas aos testes de hipótese.

Inicialmente as variáveis foram analisadas do ponto de vista descritivo com médias, desvio-padrão e distribuição de frequência.

Para analisar a quantidade de cortisol secretada ao longo do teste 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 experimento. Calcula-se assim a área de cada trapézio e a somatória destas áreas representa uma medida global de secreção de cortisol.

Para as variáveis cortisol e escores do teste pares de palavras (evocação imediata, aprendizado e evocação tardia), utilizou-se ANOVA para medidas repetidas com correção de Greenhouse na ausência de esfericidade no padrão de distribuição das variáveis. As comparações múltiplas (*post hoc*) foram feitas com teste de Bonferroni.

Para análise de efeito preditor foi utilizado modelo de Regressão Linear ou Multivariada com método stepwise.

As variáveis escolaridade e idade foram utilizadas como covariáveis e retiradas do modelo na ausência de efeito significativo ($p > 0,1$).

Os dados foram armazenados e analisados utilizando o programa estatístico SPSS versão 14.0, e o nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 Caracterização sociodemográfica

A amostra foi constituída por 100 idosos predominantemente do sexo feminino ($n = 69$, 69%), com idade média de 69,8 ($DP \pm 6,0$) anos e escolaridade média de 8,4 ($DP \pm 4,4$) anos de estudos. Além disso, os participantes apresentaram perfil adequado de desempenho cognitivo global e funcional de acordo com os escores do MEEM e IQCODE (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos idosos segundo escolaridade, idade, renda e escores do MEEM e IQCODE São Paulo, 2012.

	N	Mínimo	Média	Máximo	DP
Escolaridade*	100	4	8,4	20	4,4
Idade*	100	60	69,8	88	6,0
Renda (R\$)	100	424	1817,0	4648	1134,6
MEEM	100	24	27,9	30	2,3
IQCODE	92	1,0	2,7	3,2	0,6

*idade e escolaridade em anos

A maioria dos participantes pertencia à classe econômica B de acordo com a classificação CCEB ($n = 50$, 50%) (Figura 3).

Figura 3 . Distribuição dos idosos segundo classe econômica. São Paulo, 2012.

As barras representam erro padrão.

6.2 Caracterização da Resposta aguda de estresse

Para a caracterização da resposta aguda de estresse foram consideradas as concentrações de cortisol, bem como a reação cardiovascular (frequência cardíaca e pressão arterial) mediante estresse agudo (TSST).

6.2.1 Concentração de cortisol ao estresse agudo.

Observamos efeito do tempo na concentração de cortisol ao longo do evento estressor agudo (TSST) ($F(2,202) = 27,7$; $p < 0,001$), sendo o pico de cortisol 25 minutos ($p < 0,001$) após o início do TSST (Figura 4).

Figura 4. Concentrações de cortisol antes e após exposição a evento estressor agudo (TSST). São Paulo, 2012.

* indica diferença significativa entre a condição basal e os tempos 10, 25, 40, 55, e 100 minutos após o início do TSST ($p < 0,05$). As barras representam erro padrão. ANOVA para medidas repetidas, comparações múltiplas com teste Bonferroni.

A AUC total revelou secreção média de 21,14 µg/dL de cortisol ao longo do experimento, com média 8,0 µg/dL somente na reação aguda ao TSST (AUC reatividade), representando um aumento de 96% na concentração de cortisol 25 minutos após o início do TSST em relação à situação basal (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos idosos segundo concentração total de cortisol ao longo do experimento (AUC total) e na reação aguda ao TSST (AUC reatividade). São Paulo, 2012.

	N	Mínimo	Média	Máximo	DP
AUC total	100	2,8	21,1	92,8	15,1
AUC reatividade	100	0,52	8,0	30,7	5,4

6.2.1.1 Concentração de cortisol entre os sexos.

A ANOVA para medidas repetidas mostrou efeito do sexo (masculino x feminino) na concentração média de cortisol ao longo do TSST ($F(1,97) = 6,837$; $p = 0,010$). Observamos que os idosos do sexo feminino apresentaram concentração de cortisol menor 20 minutos antes do início TSST ($p = 0,043$); 10 minutos ($p = 0,020$), 25 minutos ($p = 0,005$), 40 minutos ($p = 0,005$), 70 minutos ($p = 0,011$) e 100 minutos ($p = 0,023$) após o início do TSST (Figura 5).

Figura 5. Concentração de cortisol ao longo do evento estressor agudo (TSST) de acordo com o sexo. São Paulo, 2012.

* indicam diferença significativa entre os sexos ($p < 0,05$). As barras indicam erro padrão. ANOVA para medidas repetidas, comparações entre os sexos com teste T-Student.

6.2.1.2 Concentração de cortisol entre as classes econômicas

Não foi observada interação ($F(6,093) = 0,630$; $p=0,709$) ou efeito ($F(2,97) = 2,168$; $p=0,120$) da classe econômica (A, B, C) na secreção do cortisol ao longo do TSST (Figura 6).

Figura 6. Concentração de cortisol ao longo do evento estressor agudo (TSST) de acordo com a classe econômica. São Paulo, 2012.

As barras representam erro padrão. ANOVA para medidas repetidas.

6.2.2 Reação cardiovascular ao estresse agudo

Com relação à reação cardiovascular foi observado aumento significativo da pressão arterial sistólica (PAS) ($p<0,001$) e pressão arterial diastólica (PAD) ($p=0,002$) após o TSST (Figura 7). Não houve diferença significativa entre a frequência cardíaca antes (Média = 76,4; DP $\pm$ 12,7) e após (Média = 76,1; DP $\pm$ 12,8; $p = 0,701$) o TSST.

Figura 7. Pressão arterial sistólica (A) e pressão arterial diastólica (B) antes e após evento estressor agudo (TSST). São Paulo, 2012

* indica diferença significativa antes e após o TSST ($p < 0,05$). As barras representam erro padrão. Teste T-Student Pareado.

6.2.2.1 Reação cardiovascular entre os sexos

A ANOVA para medidas repetidas evidenciou interação significativa entre PAS (antes e após) e sexo (masculino x feminino) na concentração de cortisol ao longo do TSST ($F(1,97) = 6,7$; $p = 0,011$). Os idosos do sexo masculino apresentaram maior PAS antes do TSST em comparação aos idosos do sexo feminino ($p = 0,046$) (Figura 8). Não houve interação ($p = 0,735$) ou efeito ($p = 0,087$) do sexo na pressão arterial diastólica. Igualmente, não houve interação ($p = 0,512$) ou efeito ($p = 0,567$) do sexo na frequência cardíaca.

Figura 8. Pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) antes e após evento estressor agudo (TSST) de acordo com o sexo. São Paulo, 2012.

* indica diferença significativa entre os sexos antes e após o TSST ($p < 0,05$). As barras representam erro padrão. ANOVA para medidas repetidas, comparação entre os sexos com teste T-Student.

6.2.2.2 Reação cardiovascular entre as classes econômicas

Não foi observado interação ou efeito da classe econômica (A, B, C) na PAS ($p \geq 0,156$) na PAD ($p \geq 0,141$) e na frequência cardíaca ($p \geq 0,781$) (Figura 9).

Figura 9. Pressão arterial sistólica (A) e diastólica (B) e frequência cardíaca (C) antes e após evento estressor agudo (TSST) de acordo com a classe econômica. São Paulo, 2012.

As barras representam erro padrão. ANOVA para medidas repetidas.

6.3 Desempenho da memória e estresse agudo

Observamos diferença significativa entre os escores do teste pares de palavras total ($F(2,299) = 25,2$; $p < 0,001$), relacionadas ($F(2, 299) = 12,4$; $p < 0,001$) e não relacionadas ($F(2,299) = 20,8$; $p < 0,001$) 20 minutos antes e 15 minutos após exposição ao TSST. Houve aumento dos escores na segunda tentativa de evocação das palavras (aprendizado) em relação à primeira tentativa (evocação imediata) tanto para o total de palavras, como para as palavras relacionadas e não relacionadas ($p < 0,001$). Em relação à evocação após o TSST (evocação tardia), observamos redução nos escores do total de palavras ($p = 0,011$), palavras relacionadas ($p = 0,002$) e não relacionadas ($p = 0,004$) em comparação com a evocação imediata (Figura 10).

Figura 10. Médias dos escores de evocação imediata, aprendido e evocação tardia do teste Pares de Palavras. São Paulo, 2012.

* indica diferença significativa entre evocação imediata e aprendido; ** indicam diferença significativa entre aprendido x evocação tardia, bem como evocação imediata x evocação tardia. As barras representam erro padrão. ANOVA para medidas repetidas, comparações múltiplas com teste de Bonferroni.

6.3.1 Associação entre concentração de cortisol mediante estresse agudo e desempenho da memória

Buscando sustentar a diminuição no desempenho da memória (imediate, aprendizado e evocação tardia) pela exposição à concentrações elevadas de cortisol pós estresse agudo, foram verificadas correlações entre os escores do teste pares de palavras (total, relacionadas e não relacionadas) e as concentrações de cortisol nos respectivos tempos nos quais o teste de memória foi aplicado. Assim, analisou-se a correlação entre concentração de cortisol basal (20 minutos antes do início do TSST, momento em que o teste de memória foi aplicado) e a memória imediata e aprendizado dos pares de palavras. Além disso, analisou-se a correlação entre reatividade do cortisol ao teste de estresse agudo TSST (AUC entre os tempos 0 e 25 minutos após o início do TSST, momento em que a evocação tardia foi testada) e a evocação tardia dos pares de palavras.

Observou-se correlação negativa entre as concentrações de cortisol basal e os escores dos pares de palavras relacionadas na evocação imediata ($r = -0,237$; $p = 0,017$). Não foi observada associação entre cortisol e aprendizado dos pares de palavras. Além disso, foi observada correlação negativa entre a reatividade do cortisol ao estresse (AUC) e a evocação tardia dos pares de palavras relacionadas ($r = -0,201$; $p = 0,031$).

Considerando a possível influência da escolaridade e da idade no desempenho cognitivo, modelos de regressão multivariada foram utilizados para analisar o efeito preditor do cortisol na memória.

Para análise do efeito do cortisol na evocação imediata e tardia, utilizamos no modelo de regressão multivariada a concentração de cortisol basal, a escolaridade e a idade como variáveis independentes e desempenho da memória imediata e tardia, em cada modelo, como variáveis dependentes.

Assim, na evocação imediata dos pares de palavras relacionadas observamos efeito preditor somente do cortisol basal ($F(1,98) = 5,8$; $p = 0,017$). O cortisol na condição basal, ou seja, antes do TSST explicou 5,6% da variabilidade na evocação imediata das palavras relacionadas ($\beta = -0,237$, $R^2 = 0,056$). Igualmente só foi observado efeito preditor do cortisol na evocação tardia dos pares de palavras relacionadas, sendo que 4,5% da variabilidade neste desempenho ocorreu em função das concentrações de cortisol ao longo do TSST ($\beta = -0,216$, $R^2 = 0,045$; $F(1,98) = 4,8$; $p = 0,031$), não havendo portanto influência da idade ou escolaridade no desempenho nos testes (Figura 11).

Figura 11. Correlação entre cortisol basal e evocação imediata dos PP (A) e entre reatividade do cortisol ao TSST e evocação tardia (B). São Paulo, 2012.

Coefficiente de correlação de Pearson.

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

A discussão dos resultados está organizada seguindo a apresentação dos dados, conforme segue: caracterização sociodemográfica, caracterização da resposta de estresse, bem como desempenho da memória e sua associação com estresse agudo.

Caracterização sociodemográfica da amostra

Corroborando perfil demográfico da população brasileira, a amostra deste estudo foi constituída predominantemente por pessoas de sexo feminino. Segundo o censo demográfico de 2010 (IBGE, 2011), atualmente 51% da população idosa brasileira pertence ao sexo feminino, sendo que na cidade de São Paulo o percentual dessa população é de 52,7%. (IBGE, 2011). O fato de termos obtido um percentual maior de idosos do sexo feminino do que o perfil apresentado possivelmente deva estar associado ao fato de que há maior inserção de mulheres idosas do que homens em atividades sociais (Strey et al.,1997).

No tocante à renda e escolaridade, a amostra apresentou perfil semelhante ao da população da região sudeste, região mais socioeconomicamente desenvolvida do Brasil, na qual os habitantes apresentam atualmente 8,2 anos de estudos em média e renda média de R\$1180,00 (IBGE, 2011).

Caracterização da resposta aguda de estresse

A reação de estresse se caracteriza pela resposta neuroendócrina com a produção dos hormônios liberador de corticotrofina (CRH), adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol e também pela resposta autonômica com a produção de catecolaminas que além de agirem em outros sistemas, agem na

atividade cardiovascular alterando a pressão arterial e frequência cardíaca (Lupien et al., 2007). Assim, mediante a percepção de ameaça ou desafio a dada situação tanto a reação neuroendócrina como autonômica do estresse são desencadeadas na tentativa de adaptação do indivíduo às demandas do evento estressor.

Concentração de cortisol ao estresse agudo

No tocante à reação de estresse agudo, os dados evidenciaram que o teste agudo de estresse desencadeou um aumento de quase 100% na secreção de cortisol nos idosos de ambos os sexos. Particularmente entre idosos, alguns autores relataram aumento de 91,5% nas concentrações de cortisol (Kudielka et al., 2004). Assim, corroborando a literatura, na qual a exposição ao teste de estresse está associada a um aumento de 50% a 400% na concentração de cortisol, o presente achado sustenta a capacidade do teste em estimular o eixo HPA, reforçando seu uso como ferramenta padronizada para evocar respostas de estresse em crianças, jovens, adultos e idosos em ambientes de laboratório (Kudielka et al., 2004; Kirschbaum, Hellhammer, 1993; Dickerson, Kemeny, 2002; Kudielka, 2009).

Corroborando uma das hipóteses do presente estudo em relação à diferença entre os sexos na resposta de estresse, foi observado que os idosos do sexo masculino apresentaram concentrações de cortisol maiores em relação ao sexo feminino. Este achado vai ao encontro à literatura que aponta haver diferenças relacionadas ao sexo na resposta neuroendócrina de estresse. Estudo anterior realizado com 75 idosos, com idade média de 67 anos, evidenciou que os participantes do sexo masculino apresentaram concentrações de ACTH e cortisol mais altas que as idosas do sexo feminino após a indução do estresse com TSST (Kudielka, Kirschbaum, 2005). Estes mesmos autores, em outro estudo com 102 indivíduos saudáveis entre 9 e 76 anos,

demonstraram influência do sexo na concentração de cortisol somente entre os idosos. Igualmente, os participantes do sexo masculino apresentaram cortisol mais elevado do que os idosos do sexo feminino. A influência do sexo não foi encontrada entre crianças e nem entre adultos (Kudielka et al., 2004).

Uma das possíveis explicações para as diferenças nas respostas ao estresse entre homens e mulheres pode estar relacionada aos níveis de globulina de ligação aos corticosteróides (CBG) circulantes (Kudielka, Kirschbaum, 2005). Idosos do sexo masculino apresentam concentrações menores de CBG em comparação às idosas (Kudielka et al., 2004). Além disso, as concentrações de CBG se correlacionam negativamente com a concentração de cortisol, ou seja, quanto menor o nível de CBG maior a concentração de cortisol livre (Kusmta et al., 2007). Diante disto, a concentração maior de cortisol observada nos participantes do sexo masculino do presente estudo pode estar relacionada à menor concentração de CBG circulante, que parece ser fisiologicamente observada na população idosa masculina. Esta interpretação pode ser sustentada por achados de outro estudo, que observou que os idosos do sexo masculino com maior concentração de cortisol após estresse agudo apresentavam menores concentrações de CBG (Kudielka et al., 2004).

Outra possível explicação para a diferença entre os sexos pode estar relacionada à diferença na percepção do estresse produzido pelo TSST nestes indivíduos. Em outras palavras, para os homens as tarefas presentes no TSST (falar em público e fazer cálculos aritméticos) podem ter sido mais desafiadoras do que para as mulheres. Fundamentando esta interpretação, alguns autores demonstraram que indivíduos do sexo masculino apresentaram aumento significativo de cortisol salivar após confronto com a realização de desafio (tarefas matemáticas e verbais), enquanto que as mulheres mostraram reatividade do cortisol ao estresse somente em tarefas compostas por rejeição social (Stroud, Salovey, Epel,

2002). Em estudos futuros, recomenda-se utilizar instrumentos de percepção de estresse antes e após o TSST, para que seja possível fundamentar mais precisamente que a influência do sexo na reatividade ao estresse pode ser modulada pela avaliação do indivíduo em relação ao potencial estressor do TSST.

Outro fator sociodemográfico que pode influenciar a resposta de estresse é o nível socioeconômico. Alguns estudos demonstraram que indivíduos com baixo nível socioeconômico estão mais expostos a eventos estressantes como menos recursos materiais e sociais (Adler et al., 1994; Baum et al., 1999; Pearlin et al., 2005). Esses estressores podem trazer consequências biológicas, tais como o aumento nas concentrações dos hormônios do estresse, resultante da ativação do eixo HPA e do sistema nervoso simpático (Cohen et al., 1995).

Contrário à hipótese apresentada no presente estudo, não foi observada interação ou efeito da classe econômica na concentração de cortisol ao estresse agudo. A relação entre nível socioeconômico e concentração de cortisol ainda é bastante controversa. Alguns autores evidenciaram correlação positiva entre nível socioeconômico e cortisol avaliado em condições basais (sem indução de estresse) (Chen, Paterson, 2006). Outros observaram o contrário, concentrações mais altas de cortisol nas classes sociais menos favorecidas (Cohen, Doyle, Baum, 2006; Cohen et al., 2006). A diversidade nos elementos utilizados para analisar o nível socioeconômico (renda, escolaridade, auto-avaliação) pode contribuir para as diferenças entre os resultados. Além disso, estes achados foram obtidos com análise de cortisol basal, ou seja, sem indução aguda de estresse. Em relação a isso, existem poucos estudos disponíveis na literatura e a mesma inconsistência permanece. Alguns autores observaram que participantes do sexo masculino com baixo nível socioeconômico apresentaram baixa concentração de cortisol mediante teste de estresse físico (baixa temperatura) e psicológico (cálculos aritméticos) (Kristenson et al.,

1998). Outro estudo, que avaliou a escolaridade como indicador indireto de nível socioeconômico, observou que os idosos com escolaridade maior apresentaram concentrações maiores de cortisol ao longo do TSST do que idosos com baixa escolaridade. Entretanto, foi o grupo com menos anos de estudo que apresentou maior reatividade ao teste de estresse agudo (Fiocco, Joober, Lupien, 2007). Outros estudos, com diferentes modelos de avaliação de estresse agudo, não observaram relação entre nível socioeconômico e cortisol (Adler et al., 2000; Kapuku et al., 2002; Steptoe et al., 2005). A divergência entre estes achados e os obtidos no presente estudo pode estar relacionada às características da população idosa brasileira, que apresenta heterogeneidade tanto no que diz respeito ao nível socioeconômico quanto à escolaridade. Particularmente, a baixa escolaridade do estudo de Fiocco et al., (2007) (entre 11 e 13 anos estudo) representaria o grupo de alta escolaridade da presente amostra. Neste sentido, parece que a reatividade ao estresse agudo, neste estudo, foi semelhante independentemente do nível socioeconômico ao qual o idoso pertence. A inclusão de outros elementos que avaliem o nível socioeconômico, como por exemplo a auto-percepção do indivíduo em relação a sua posição social pode produzir resultados diferentes e mais precisos em relação à associação entre reação de estresse e nível socioeconômico.

Reação cardiovascular ao estresse agudo

A reatividade cardiovascular reflete as alterações fisiológicas, especialmente aumento da pressão arterial e frequência cardíaca de um estado de repouso ou de referência frente a algum tipo de desafio psicológico ou físico, ou estressor (Manuck et al., 1989). Indivíduos que apresentam respostas cardiovasculares exageradas a estas condições estressantes podem ser mais propensos ao

desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a hipertensão ou doença cardíaca coronariana do que aqueles que apresentam respostas relativamente menores (Manuck et al., 1992)

No presente estudo observamos aumento da pressão arterial após indução de estresse por meio do TSST. Em resposta a um evento estressor, além da secreção aguda de glicocorticóides, o sistema nervoso autônomo também é ativado estimulando a liberação de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), que por sua vez agem em órgãos alvos produzindo, dentre várias respostas, reação cardiovascular com aumento da frequência cardíaca, da força de contração do coração, da pressão arterial e a redistribuição do sangue aos músculos (Guyton, Hall, 2006; Kudielka et al., 1998). Toda essa reação ocorre como resposta adaptativa do organismo ao enfrentamento das demandas externas ou internas. Assim, pode-se inferir que o aumento da pressão arterial observada no presente estudo foi decorrente da estimulação do sistema nervoso autônomo em resposta à percepção de desafio ou ameaça ocasionada pelo TSST. Curiosamente, não observamos diferença significativa na frequência cardíaca após o teste. Corroborando o presente estudo, Kudielka e cols. verificaram diferenças na frequência cardíaca entre crianças e adultos após estresse agudo, porém não houve diferença ao longo do TSST nos idosos (Kudielka et al., 2004).

De modo semelhante à resposta de cortisol ao estresse agudo, observamos que a reação cardiovascular foi diferente entre os sexos. Os idosos do sexo masculino apresentaram PAS maior antes do estressor agudo em comparação aos idosos do sexo feminino. Entretanto, ambos os sexos apresentaram PAS semelhante após o TSST. Cabe destacar que a PAS foi verificada imediatamente antes do TSST, mas 10 minutos após o participante ser informado sobre o conteúdo do teste. Neste sentido, podemos inferir que embora idosos de ambos os sexos apresentem PAS semelhantes após indução de estresse, a antecipação do estresse é mais intensa no sexo masculino do que no sexo feminino,

sustentando novamente que a percepção do potencial estressor do TSST pode ser diferente entre idosos do sexo masculino e feminino. Fundamentando esta interpretação, outros autores evidenciaram que a resposta cardiovascular ao estresse é dependente do sexo. Homens apresentam pressão arterial maior na resposta ao estresse do que as mulheres (Stoney, Davis, Matthews, 1988; Matthews KA, Stoney, 1988; Allen et al., 1993). Folkow (1982), descreveu que a pressão arterial elevada poderia levar a hipertensão sustentada por espessamento sucessivo das paredes das artérias e estreitamento dos vasos sanguíneos, aumentando assim a resistência periférica no sistema cardiovascular.

Assim, os achados do presente estudo alertam para a vulnerabilidade à qual os idosos, especialmente os do sexo masculino, estão expostos mediante situações cotidianas de estresse.

Em relação à influência do nível socioeconômico na reação cardiovascular, não foi observado efeito ou interação da classe econômica na pressão arterial ou frequência cardíaca. Alguns estudos epidemiológicos têm demonstrado associação entre baixo nível socioeconômico e risco aumentado para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Carroll et al., 1996; Gump, Matthews, Rääkkönen, 1999; Lynch et al., 1998). Uma das explicações para isso é a de que indivíduos de classe social menos favorecida estão mais expostos a um ambiente estressor persistente do que pessoas de classes sociais mais altas (Jackson, Williams, 2006). Entretanto, pouco se sabe a respeito da reatividade cardiovascular nas diferentes classes sociais (Allen, Coast, 2000). Gump et al., (1999) usando um modelo de equações estruturais para examinar a relação entre nível socioeconômico e reatividade cardiovascular, observou maior reatividade em negros de menor nível socioeconômico e moradores de regiões menos favorecidas. Enquanto que entre os brancos o nível socioeconômico da família foi negativamente relacionado à reatividade cardiovascular. Outro estudo evidenciou

que o aumento da PAS durante uma tarefa de estresse mental foi associada na categoria ocupacional de maior posição hierárquica (Carroll et al., 1997), sugerindo que não somente a detenção ou não de recursos materiais pode influenciar a reatividade ao estresse, mas também as relações sociais estabelecidas entre as classes sociais .

Diante de todo o exposto em relação à resposta neuroendócrina e autonômica do estresse, os resultados deste estudo evidenciaram a capacidade do teste TSST em produzir reação significativa de estresse em uma amostra de idosos brasileiros corroborando dados da literatura. Entretanto, a reatividade ao estresse, tanto neuroendócrina como autonômica, é maior nos idosos do sexo masculino em comparação aos do sexo feminino possivelmente em função de fatores fisiológicos do processo de envelhecimento e também por diferenças na percepção de ameaça que o teste pode ter produzido entre os idosos e as idosas da presente amostra. Além disso, a reatividade ao estresse parece não ser modulada pelo nível socioeconômico dos participantes, tanto idosos de classes mais altas como os de classe menos favorecida apresentaram reação aguda de estresse semelhante.

Associação entre concentração de cortisol mediante estresse agudo e desempenho da memória

Corroborando a principal hipótese deste estudo, foi observado redução no desempenho da memória declarativa após indução de reação ao estresse pelo TSST nos idosos. Além disso, observamos que tanto na condição basal, como após a exposição ao estresse agudo, quanto maior a concentração de cortisol, pior o desempenho da memória, independentemente da idade ou da escolaridade do

indivíduo. Esses dados são consistentes com estudo prévio realizado com idosos saudáveis, no qual foi observado pior desempenho da memória declarativa após a indução do estresse em comparação ao grupo não submetido à condição estressante (Lupien et al., 1997). Outro estudo também revelou que o aumento do cortisol induzido pelo estresse foi negativamente correlacionado com o desempenho da memória após exposição ao estressor (Kirschbaum et al., 1996). Particularmente, os indivíduos que reagiram com um maior aumento de cortisol tiveram desempenho pior na tarefa de memória em relação aqueles indivíduos que apresentaram menor resposta do cortisol à indução de estresse (Kirschbaum et al., 1996).

A associação entre maiores concentrações de cortisol e pior desempenho da memória pode ser explicada pelo papel modulador dos glicocorticóides na memória. Essa modulação, apresentada sob a forma de uma função em “U” invertido, tem sido explicada pela taxa de ocupação dos receptores de glicocorticóides, conhecidos como mineralocorticóides (MR), encontrados principalmente no hipocampo, e os receptores glicocorticóides (GR), distribuídos em ambos córtex pré-frontal e no hipocampo (Lupien, McEwen, 1997; De Kloet, Oltz, Joels, 1999, Diamond et al., 1992). Assim, quando receptores MR (maior afinidade por glicocorticóides) estão saturados e os GR (menor afinidade) parcialmente ocupados, observa-se melhor desempenho da memória. Já quando tanto os MR e GR possuem baixa taxa de ocupação ou estão saturados, tem-se um pior desempenho da memória (De Kloet, Oltz, Joels, 1999). Assim, podemos inferir que o aumento na concentração de cortisol circulante induzido pelo TSST mobilizou a saturação dos receptores MR e GR, produzindo pior desempenho da memória em relação à condição basal, na qual haveria somente ocupação total dos receptores MR e parcial dos receptores GR.

Os achados do presente estudo nos faz refletir a respeito dos efeitos que a exposição prolongada ao cortisol, estimulada por

estressores do cotidiano, pode produzir na população idosa, que frequentemente se queixa de seu desempenho mnemônico. Estudos em modelos animais revelaram que ratos de meia-idade, expostos por longos períodos a elevadas concentrações de glicocorticóides desenvolvem comprometimento da memória e atrofia hipocampal (McEwen et al., 1999; Landfield, Waymire, Lynch, 1978), reforçando o efeito prejudicial do estresse ao hipocampo e, conseqüentemente à cognição. Em relação a isso, alguns autores evidenciaram associação significativa entre concentrações elevadas de cortisol e pior desempenho da memória em idosos com comprometimento cognitivo leve, considerado um estágio intermediário entre a condição normal de funcionamento cognitivo e a instalação de um quadro demencial (Souza Talarico et al., 2010). Além disso, esses autores evidenciaram que o estresse decorrente da percepção em se sentir esquecido está relacionado com maior concentração de cortisol e enfrentamento emocional menos efetivo em idosos com comprometimento cognitivo leve (Souza Talarico et al., 2009). Assim, diante dos resultados do presente estudo, questiona-se se a exposição ao estresse, mais especificamente a concentrações alteradas de cortisol ao longo do processo de envelhecimento não influenciaria o desenvolvimento de alterações cognitivas patológicas.

Cabe ressaltar que na análise dos efeitos prejudiciais da exposição prolongada ao cortisol devem ser considerados fatores protetores individuais tanto de natureza biológica (hormônios e fatores genéticos), como fatores psicológicos (recursos de enfrentamento e características relacionadas à personalidade).

Dentre os fatores psicológicos, a resiliência tem sido associada à capacidade do indivíduo perceber eventos estressantes de forma menos ameaçadora, promovendo estratégias de enfrentamento adaptativas. Além da resiliência a reavaliação cognitiva, bem como a competência social e o apoio social têm sido associado a um maior bem-estar e uma maior capacidade de lidar

com situações estressantes (Southwick, Vythilingam, Charney, 2005).

Evidências em animais e em humanos têm apontado uma forte associação entre maior resiliência, ativação mais rápida da resposta ao estresse e sua inibição eficiente (De kloet ER, 2005).

Vários fatores biológicos como hormônios, neurotransmissores e neuropeptídeos estão envolvidos na resposta aguda psicobiológica ao estresse. Diferenças na função, equilíbrio e interação destes fatores parecem contribuir para a variabilidade inter-individual na resiliência ao estresse (Feder, Nestler, Charney, 2009). Concentrações maiores de dehidroepiandrosterona (DHEA) foram associadas com melhora dos sintomas de estresse pós-traumático em uma amostra de indivíduos do sexo masculino. O efeito protetor do DHEA parece estar relacionado ao seus efeitos centrais no cérebro, particularmente sobre o ácido gama-aminobutírico (GABA), que também desempenha um papel na capacidade de resiliência do indivíduo (Morgan et al., 2004, Dubrovsky, 2005). O neuropeptídeo Y (NPY) também está associado com a capacidade de resiliência do indivíduo. Esta associação parece estar relacionada à interação deste neuropeptídeo envolvido em processos mentais, como a memória, aprendizado, com o eixo HPA e com a produção de serotonina (Feder, Nestler, Charney, 2009; Eaton, Sallee, Sah, 2007; Gutman et al., 2008).

Neste sentido, em estudos futuros devem ser considerados os fatores protetores na relação entre estresse e prejuízo da memória, para que seja possível compreender porque nem todos os idosos expostos a fatores estressantes apresentam prejuízos cognitivos.

Limitações do Estudo

Embora no presente estudo tenha sido observado aspectos interessantes em relação à reação aguda de estresse em idosos saudáveis, bem como sua relação com pior desempenho da memória algumas associações observadas apresentaram intensidade fraca, sugerindo que algumas limitações precisam ser consideradas na interpretação dos dados. Primeiramente, para que seja possível compreender os fatores que explicam as diferenças entre os sexos, seria necessário ter analisado fatores biológicos, como a concentração de CBG, além de elementos psicossociais como a percepção do caráter estressor do TSST. Em relação à ausência de influência do nível socioeconômico, possivelmente a incorporação de outros elementos que o avaliem, como auto percepção da posição social ocupada, pode revelar resultados adicionais em relação à influência desta variável na resposta de estresse e, consequentemente na análise da vulnerabilidade dos idosos aos efeitos estressores cotidianos. Ademais, foi utilizado somente um teste de memória composto por tarefas fáceis e difíceis (palavras relacionadas e não relacionadas) para avaliar o desempenho da memória. Talvez um teste mais homogêneo em relação ao grau de dificuldade e, que, portanto, não sofra influência da escolaridade possa trazer resultados adicionais importantes. Finalmente, embora a amostra tenha sido obtida por técnica de amostragem aleatória, obtivemos uma variabilidade relevante em relação à idade e escolaridade dos participantes, fatores que mesmo controlados neste estudo, podem ter influenciado a resposta aguda de estresse, bem como sua influência na memória. Amostras randomizadas e pareadas de acordo com as variáveis sociodemográficas podem produzir resultados diferentes em relação aos efeitos do estresse na cognição de idosos saudáveis.

CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

Confirmando a hipótese de influência do cortisol no desempenho da memória declarativa de idosos saudáveis, observou-se que após a indução da resposta de estresse houve uma redução no desempenho da memória. Além disso, quanto maior as concentrações de cortisol pior o desempenho da memória, sendo o cortisol fator preditor do desempenho da memória.

Especificamente, observamos ainda que embora o teste de estresse psicossocial agudo seja capaz de desencadear reação neuroendócrina e cardiovascular de estresse em idosos saudáveis, existe influência do sexo, e não do nível socioeconômico, tanto nas concentrações de cortisol como na pressão arterial, sugerindo que fatores biológicos e psicológicos possam explicar essas diferenças.

Em conjunto, estes achados alertam para o grau de vulnerabilidade ao desenvolvimento de alterações cognitivas patológicas, ao qual a população idosa pode estar exposta, em função dos estressores cotidianos enfrentados muitas vezes com inadequado suporte emocional e social.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Adler NE, Boyce T, Chesney MA, Cohen S, Folkman S, Kahn RL, Syme SL. Socioeconomic status and health. The challenge of the gradient. *Am Psychol* 1994;49:15–24.

Adler, NE, Epel, ES, Castellazzo, G, Ickovics, JR. Relationship of subjective and objective social status with psychological and physiological functioning: preliminary data in healthy white women. *Health Psychol* 2000;19:586–592.

Allen MT, Coast G. Cardiovascular Reactivity, -, MacArthur Research Network on Socioeconomic Status and Health November, 2000. Disponível em: <http://www.macses.ucsf.edu/research/psychosocial/reactivity.php#relationses>.

Allen MT, Stoney CM, Owens JF, et al. Hemodynamic adjustments to laboratory stress: the influence of gender and personality. *Psychosom Med* 1993;55:505–517

Almeida OP, Almeida AS. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (EDG) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57:421-426.

Almeida OP. Mini-exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:605-12.

Argimon ILL, Stein LM. Habilidades cognitivas em indivíduos muito idosos: Um estudo longitudinal. *Cad Saude Publ* 2005;21:64-72.

Barnes CA. Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in therat. *J Comp Physiol Psychol* 1979; 93:74–104.

Baum A, Garofalo JP, Yali AM. Socioeconomic status and chronic stress: does stress account for SES effects on health? *Ann NY Acad Sci* 1999;896:131–44.

Bennett, MC, Diamond, DM, Fleshner, M, Rose, GM. Serum corticosterone level predicts the magnitude of hippocampal primed burst potentiation and depression in urethane-anesthetized rats. *Psychobiology* 1991;19:301–307.

Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr* 1994;52:1-7

Brasil. Ministério da Saúde. Estatuto do Idoso. Série E: Legislação de Saúde. Brasília: Editora MS, 2003.

Bolla, K. I. et al. Memory Complaints in Older Adults. *Arch. Neurol* 1991;48:61-64.

Borrell, J, de Kloet, ER, Versteeg, DH, Bohus, B. Inhibitory avoidance deficit following shortterm adrenalectomy in the rat: the role of adrenal catecholamines. *Behav. Neural Biol* 1983;39:241–258.

Borrell, J, de Kloet, ER, Bohus, B. Corticosterone decreases the efficacy of adrenaline to affect passive avoidance retention of adrenalectomized rats. *Life Sci.* 1984;34:99–104.

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.

Cançado, FAX, Horta, ML. Envelhecimento cerebral. In: Freitas, EV et al. *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002:112-127.

Carlson NR. *Physiology of Behaviour*. Allyn and Bacon, Needham Heights Boston, 4th ed.1991.

Carlson, LE, Sherwin BB. Steroid hormones, memory and mood in a healthy elderly population. *Psychoneuroendocrinology* 1998;23(6):583-603.

Carroll, D, Davey-Smith, G, Sheffield, D, Shipley, MJ, Marmot, MG. The relationship between socioeconomic status, hostility, and blood pressure reactions to mental stress in men: Data from the Whitehall II study. *Health Psychol* 1997;16:131-136.

Carroll, D, Davey-Smith, G, Sheffield, D, Willemsen, G, Sweetnam, PM, Gallacher, JE, Elwood, PC. Blood pressure reactions to the cold pressor test and the prediction of future blood pressure status: Data from the Caerphilly study. *J Hum Hypertens* 1996;10:777-780.

Carvalho JAM, Garcia RA. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Cad Saúde Pública* 2003;19:725-33.

Chen E, Paterson LQ. Neighborhood, family, and subjective socioeconomic status: how do they relate to adolescent health? *Health Psychol* 2006;25:704–14.

Cohen S, Doyle WJ, Baum A. Socioeconomic status is associated with stress hormones. *Psychosom Med* 2006;68:414–20.

Cohen, S, Gordon, LU, Kessler, RC. Measuring stress: A guide for health and social scientists. Oxford University Press; New York: 1995.

Cohen S, Schwartz JE, Epel E, Kirschbaum C, Sidney S, Seeman T. Socioeconomic status, race, and diurnal cortisol decline in the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Psychosom Med* 2006;68:41–50

Comissaris, CJ, Ponds, RW, Jolles, J. Subjective forgetfulness in a normal Dutch population: possibilities for health education and other interventions. *Patient Educ. Couns* 1998;34,(1):25-32

Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002;25:295-301.

Craik FIM, Winocur G, Palmer H, Binns MA, et al. Cognitive rehabilitation in the elderly: effects on memory. *J Int Neuropsychol Soc* 2007;13:132-42.

Critério de Classificação Econômica Brasil. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Página visitada em 10 de maio de 2009, http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2008.pdf.

Crook TH, Feher EP, Larabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *International Psychogeriatric* 1992;4:165-175.

Csernansky JG, Dong H, Fagan AM, Wang L, Xiong C, Holtzman DM, Morris JC. Plasma cortisol and progression of dementia in subjects with Alzheimer-type dementia. *Psychiatry*. 2006;163(12):2164-9

de Kloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Rev. Neurosci* 2005;6:463–475.

de Kloet, ER, Oitzl, MS, Joels, M. Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends Neuroscience* 1999;22(10):422–426.

de Quervain DJ, Roozendaal, B, Nitsch, RM, McGaugh, JL, Hock, C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci* 2000;3 (4):313–314.

Diamond, DM, Bennett, MC, Fleshner, M, Rose, GM. Inverted-U relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 1992; 2(4):421–430.

Dibo, JLA. Pré-concepção do funcionamento cognitivo: uma proposta de prevenção e promoção do envelhecimento saudável [Monografia]. Minas Gerais: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2004.

Dickerson, SS, Kemeny, ME. Acute stressors and cortisol reactivity: A meta-analytic review. *Psychosomatic Medicine* 2002; 54:105–123.

Diorio D, Viau V, Meaney MJ. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci* 1993;13:3839-3847.

Drafta D, Schindler AE, Stroe E, Neacsu E. Age-related changes of plasma steroids in normal adult males. *J Steroid Biochem* 1982;17:683-687.

Dubrovsky, BO, Liguornik, MS, Noble, P, Gijsbers, K. Effects of 5-alpha-dihydrocorticosterone on evoked responses and long-term potentiation. *Brain Research Bulletin*, 1987;19(6):635–638.

Dubrovsky BO. Steroids, neuroactive steroids and neurosteroids in psychopathology. *Prog.Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2005;29:169–192.

Duarte YAO. Família: rede de suporte ou fator estressor: a ótica de idosos e cuidadores familiares [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2001

Eaton K, Sallee FR, Sah R. Relevance of neuropeptide Y (NPY) in psychiatry. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2007; 7:1645-1659.

Erickson KI, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *J Neurosci* 2010; 30:5368–5375.

Feder A, Nestler EJ, Charney, DS. Psychobiology and molecular genetics of resilience. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 446-57.

Fehm-Wolfsdorf G, Reutter D, Zenz H, Born J, Lorenz-Fehm H. Are circadian variations in taste thresholds cortisol dependent? *J Psychophysiol* 1993;7:65–72.

Fichman HC. Avaliação e Reabilitação Neuropsicológica. In: Veras R, Lourenço RA. Formação humana em geriatria e gerontologia: Uma perspectiva Interdisciplinar. Rio de Janeiro: UnATI- UERJ; 2006: 243-6.

Fiocco AJ, Joobert R, Lupien SJ. Education modulates cortisol reactivity to the Trier Social Stress Test in middle-aged adults. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:1158-1163

Flavell, JH, Miller, PH, Miller, SA. Desenvolvimento Cognitivo. Porto Alegre: Artmed;1999.

Folkow B., Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol. Rev* 1982;62:347–504.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the clinician. *J Psychiat Res* 1975;12:129-138.

Fortes ACG, Neri AL. Eventos de vida estressantes entre idosos brasileiros residentes na comunidade. *Estud. Psicol Natal* 2009;14(1):69-75

Garbellini D. Fisioterapia aplicada aos idosos portadores de disfunções neurológicas. In: Rebelatto, JR.; Morelli, JG. da S. Fisioterapia geriátrica: a prática da assistência ao idoso. 2 ed. São Paulo: Manole; 2007:237-242

Goncalves MP, Tomaz C, Sangoi, C. Considerações sobre envelhecimento, memória e atividade física. *Rev Bras Ci e Mov* 2006;14(1):101-108.

Gotthardt U, Schweiger U, Fahrenberg J, Lauer CJ, Holsboer F, Heuser I. Cortisol, ACTH, and cardiovascular response to a cognitive challenge paradigm in aging and depression. *Am J Physiol* 1995;268:865-873.

Grut M. et al. Memory complaints of elderly people in a population survey: variation according to dementia stage and depression. *J. Am. Geriatr. Soc* 1993;41:1295-1300.

Guyton, AC, Hall, JE. Tratado de Fisiologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ed., 2006.

Gump BB., Matthews KA, Räikkönen K. Modeling relationships among socioeconomic status, hostility, cardiovascular reactivity, and

left ventricular mass in African American and White children. *Health Psychol*, 1999; 18: 140-150

Gutman AR, Yang Y, Ressler KJ, Davis M. The role of neuropeptide Y in the expression and extinction of fear-potentiated startle. *J Neurosci* 2008;28(48): 12682-12690

Hanninen, T. et al. Subjective memory complaints and personality traits in normal elderly subjects. *J. Am. Geriatr. Soc* 1994;42:1-4.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Sinopse do Censo Demográfico 2010, Rio de Janeiro, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE
<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/link.php?codmun=355030>.

Izquierdo I. Memória. Porto Alegre: Artmed; 2002.

Jackson, PB, Williams, DR. The intersection of race, gender, and SES: health paradoxes. Em Schulz, AJ, Mullings, L. *Gender, Race, Classe, & Health: Intersectional Approaches* 2006:131-162. Jossey-Bass: San Francisco, California.

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.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science 5ed; cGraw-Hill/Appleton & Lange 2000.

Kapuku, GL, Treiber, FA, Davis, HC. Relationships among socioeconomic status, stress induced changes in cortisol, and blood pressure in African American males. *Ann. Behav. Med* 2002;24: 320–325.

Kirschbaum C, Pirke KM, Hellhammer DH. The Trier Social Stress Test - A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in A Laboratory Setting. *Neuropsychobiology* 1993;28:76-81

Kirschbaum, C, Wolf, OT, May, M, Wippich, W, Hellhammer, DH. Stress-and treatment induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci* 1996;58:1475–1483.

Knierim, JJ. "Hippocampus and memory. Can we have our place and fear it too?" *Neuron* 2003; 37(3):372-74.

Kristenson, M, Orth-Gomer, K, Kucinskiene, Z, Bergdahl, B, Calkauskas, H, Balinkyniene, I., Olsson, A.G. Attenuated cortisol response to a standardized stress test in Lithuanian versus Swedish men: the LiVicordia study. *Int. J. Behav. Med* 1998;5:17–30.

Kuchemann, BA. Envelhecimento populacional, cuidado e cidadania: velhos dilemas e novos desafios. *Soc. Estado, Brasília* 2012;27:165-180

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; 29:83-98.

Kudielka, BM, Hellhammer, J, Hellhammer, DH, Wolf, OT, Pirke, KM, Varadi, E, Pilz, J., Kirschbaum, C. Sex differences in endocrine and psychological responses to psychosocial stress in healthy elderly subjects and the impact of a 2-week dehydroepiandrosterone treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1998; 83:1756–1761.

Kudielka BM, Hellhammer DH, Wüst S. Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34:2-18.

Kudielka, B.M, Kirschbaum, C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review, *Biological Psychology* 2005;69:113–132.

Kudielka, BM., Kirschbaum, AB., Hellhammer, DH., Kirschbaum, C. Differential heart rate reactivity and recovery after psychosocial stress (TSST) in healthy children, younger adults, and elderly adults: The impact of age and gender. *Int J Behav Med* 2004;11:116–121.

Kumsta, R, Entringer, S, Hellhammer, DH, Wüst, S. Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:1153—1157.

Landfield P, Baskin RK, Pitler TA. Brain-aging correlates: retardation by hormonal-pharmacological treatments. *Science* 1981; 214:581-583.

Landfield P, Waymire J, Lynch G. Hippocampal aging and adrenocorticoids: a quantitative correlation. *Science* 1978; 202:1098-1101.

Lazarus, RS. Stress and emotion. New York: Springer, 1999.

Lazarus RS, Folkman S. Stress, appraisal and coping. New York: Springer, 1984.

Lee BK, Glass TA, McAtee MJ, et al. Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Arch Gen Psychiat* 2007;64:810-818.

Lent R. Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociências. São Paulo: Atheneu; 2001:30-67.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford; 2004.

Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P, Virchow JC. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging* 2005; 26:115–123.

Lupien SJ, DeLeon M, DeSanti S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. Longitudinal increase in cortisol during human aging predicts hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neurosci* 1998; 1:69-73.

Lupien SJ, Gaudreau, S, Tchiteya, B.M, Maheu, F, Sharma, S, Nair, NP, Hauger, RL, McEwen, BS, Meaney, MJ. Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1997;82:2070-2075.

Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger, RL. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose–response study in humans. *Behav Neurosci* 1999; 113(3):420–430.

Lupien SJ, Lecours AR, Lussier, I, Schwartz, G, Nair, NPV, Meaney, MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J. Neurosci* 1994;14:2893–2903.

Lupien SJ, Lecours AR, Schwartz G, Sharma S, Meaney MJ, Nair NPV. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging* 1996; 17:95-105.

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 Cogn* 2007;65:209-237.

Lupien, SJ, McEwen, BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Res* 1997;24(1):1–27.

Lupien, SJ, Ouelle-Morin, I, Hupback, A, Walker, D, Tu, MT., Buss, C. Beyond the stress concept: Allostatic load—a developmental biological and cognitive perspective. In: D. Cicchetti (Ed.), *Handbook series on developmental psychopathology* 2006:784–809. Wisconsin.

Lupien, SJ, Wilkinson, CW, Briere, S, Menard, C, Ng Ying Kin, NM., Nair, NP. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: Studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*, 2002;27(3):401–416.

Lynch, JW, Everson, SA, Kaplan, GA, Salonen, R, Salonen, JT. Does low socioeconomic status potentiate the effects of heightened cardiovascular responses to stress on the progression of carotid atherosclerosis? *Am J public Health* 1998;88:389-394

Manuck, SB., Kasprowicz, AL., Monroe, SM., Larkin, KT., Kaplan, JR. Psychophysiologic reactivity as a dimension of individual differences. In *Handbook of research methods in cardiovascular behavioral medicine*. Schneiderman N., Weiss SM., Kaufmann PG. (Eds.). Plenum: New York, 1989:365-382.

Manuck, SB, Olsson, G, Hjemdahl, P, Hehqvist, N. Does cardiovascular reactivity to mental stress have prognostic value in postinfarction patients? A pilot study. *Psychosom Med* 1992;54: 102-108.

Mason, JW. A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosomatic Medicine* 1968;30(5 Suppl):631–653.

Mattos P, Lino V, Rizo L, Alfano A, Araújo C, Raggio R. Memory complaints and test performance in healthy elderly persons. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:920-924.

Matthews KA, Stoney CM. Influences of sex and age on cardiovascular responses during stress. *Psychosom Med* 1988;50:46-56.

McEwen B, Lasley; EM. *O Fim do Estresse, como nós o conhecemos*. Rio de Janeiro: Fronteira, 2003.

McEwen BS, Leon MJ, Lupien SJ, Meaney MJ. Corticosteroids, the aging brain and cognition. *Trend Endocrinol Metab* 1999; 10:92-96.

McEwen, BS, Sapolsky, RM., Stress and cognitive function. *Curr. Opinion Neurobiol* 1995;5:205–216.

McGaugh, JL, Roozendaal B. "Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain." *Curr.Opin.Neurobiol* 2002;12(2):205-10.

Micco, DJ, McEwen, BS. Glucocorticoids, the hippocampus, and behavior: interactive relation between task activation and steroid hormone binding specificity. *J. Comp Physiol Psychol* 1980; 94:624–633.

Morgado Bernal, I. Psicobiologia del aprendizaje y la memoria. *CIC Cuadernos de Información y Comunicación* 2005;10:1135-48.

Morgan CA, et al. Relationships among plasma dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels, symptoms of dissociation, and objective performance in humans exposed to acute stress. *Arch. Gen.Psychiatry* 2004;61:819–825.

Morrison JH., Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci.* 2012;13:240–250.

Pearlin LI, Schieman S, Fazio EM, Meersman SC. Stress, health, and the life course: some conceptual perspectives. *J Health and Soc Behav* 2005;46:205–19.

Pittela, JEH. Envelhecimento Cerebral normal: Morfologia. In: Cançado, FAX. *Noções práticas de geriatria*. Belo Horizonte: Coopmed; 1994: 69-81.

Prado MA, Caramelli P, Ferreira ST, Cammarota M, Izquierdo I. Envelhecimento e memória: foco na doença de Alzheimer. *Rev USP* 2007;75:42-49.

Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(7):916-931.

Quevedo, J, Martins MR, Izquierdo, I. Alterações cerebrais e memória. In: C. M. Bottino, J. Laks and S. L. Blay (Ed.), "Demência e transtornos cognitivos em idosos", Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006:3-12.

Roozendaal, B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation. *Psychoneuroendocrinology* 2000;25:213–238.

Roozendaal B. Stress and Memory: Opposing Effects of Glucocorticoids on Memory Consolidation and Memory Retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 2002;78:578–595.

Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science* 1987, 237:143-149.

Sapolsky R, Krey L, McEwen BS. The adrenocortical stress response in the aged male rat: impairment of recovery from stress. *Exp Gerontol* 1983;18-55.

Sapolsky R, Krey L, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986;7:284–30.

Selye, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*, 1936;138: 32 .

Selye, H. Stress, a tensão da vida. São Paulo: Ibrasa - Instituição Brasileira de Difusão Cultural. 1959.

Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry* 1989;25:305-319.

Squire, LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings rats, monkeys and humans. *Psychological Review* 1992;99:195-231.

Squire, LR, Kandel, ER. Memory: From Mind to Molecules. New York, W. H. Freeman, 2000.

Southwick SM, Vythilingam M, Charney DS. The psychobiology of depression and resilience to stress: implications for prevention and treatment. *Annu. Rev. Clin. Psychol* 2005;1:255–291.

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. *J Alzheimers Dis* 2010;19:839-848.

Souza-Talarico, JN, Chaves, EC, Nitrini, R, Caramelli, P. Chronic Stress Is Associated with High Cortisol Levels and Emotional Coping Mechanisms in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2009;28:465-470.

Souza-Talarico, JN, Marin, MF, Sindi, S, Lupien, SJ. Effects of stress hormones on the brain and cognition: evidence from normal to pathological aging. *Dementia & neuropsychologia* 2011;5:8-16.

Stephoe, AK.-E.S., Wright, C., Feldman, PJ. Socioeconomic position and cardiovascular and neuroendocrine responses following cognitive challenge in old age. *Biol. Psychol* 2005;69:149–166.

Stoney CM, Davis MC, Matthews KA. Sex differences in lipid, lipoprotein, cardiovascular, and neuroendocrine responses to the acute stress. *Psychophysiology* 1988;25:624-51.

Strey, MN, Brzezinski, CS, Bücke, I, Escobar, RC. Mulher, Gênero e Representações. In: Strey, MN. (org.). *Mulher: estudos de gênero*. São Leopoldo: UNISINOS, 1997:79-96.

Stroud, LR, Salovey, P, Epel, ES. Sex differences in stress responses: social rejection versus achievement stress. *Biol. Psychiatry* 2002;52:318—327.

Tomaz, C. Amnésia. In: F. B. Graeff, ML (Ed.), “*Neurobiologia das Doenças Mentais*”, Lemos Editora; 1993: 175-184.

Tomaz, C, Costa, J. Neurociências e memória. *Humanidades*. 2001;48:146-160.

Trentini CM, Werlang BSG, Xavier FMF, Argimon IIL. A relação entre variáveis de saúde mental e cognição em idosos viúvos. *Psicol. Reflex. Crit* 2009;22(2):236-243.

Tulving, E. Episodic and semantic memory. In: E. D. Tulving, W (Ed.), “*Organization of Memory*” 1972; New York : Academic Press: 381-403.

Ulrich-Lai YM, Herman J. Neural regulation of endocrine and autonomic stress response. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:307-409.

Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocr Metab* 1996;81:2468-2473.

Xavier FMF, Ferraz MPT, Gil OF, Moriguchi EH. Queixa subjetiva de perda de memória no idoso: Uma comparação da percepção dos sujeitos com a percepção dos familiares em um estudo da comunidade. *Rev Bras Neurol* 1999;35:137-141.

Yassuda, MS. Memória e envelhecimento saudável. Em: Fretias, EV, PY, L, Neri, AL, Cançado, FAX, Gorzoni, ML, Rocha, SM. *Tratado de geriatria e gerontologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan;1999.

Yassuda MS, Lasca VB, Neri AL. Meta-memória e Auto-eficácia: Um Estudo de Validação de Instrumentos de Pesquisa sobre Memória e Envelhecimento. *Psicol. Reflex. Crit* 2005;18(1):78-90.

Ziegenhorn AA, Schulte-Herbrüggen O, Danker-Hopfe H, Malbranc M, Hartung HD, Anders D, Lang UE, Steinhagen-Thiessen E, Schaub RT, Hellweg R. Serum neurotrophins: a study on the time course and influencing factors in a large old age sample. *Neurobiol Aging* 2007;28:1436–1445.

ANEXOS

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

São Paulo, 20 de agosto de 2011.

Ilmo(a). Sr(a).

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 B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Análise da associação entre respostas aguda de estresse, percepção subjetiva de estresse e desempenho da memória em idosos saudáveis.

Prezado senhor (a):

O Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EE-USP), está desenvolvendo um estudo transversal sob a coordenação da Profa. Dra. Juliana Nery de Souza Talarico com o objetivo de verificar se o estresse pode alterar a memória 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 e estresse, bem como coleta de sangue e saliva para avaliar seu estado de saúde e resposta de estresse.

Inicialmente, será agendada coleta de sangue, em seu domicílio, por punção periférica da veia de seu antebraço para análise de seu estado geral de saúde. Estas amostras de sangue servirão para avaliar a quantidade de células vermelhas, açúcar, colesterol, e hormônios da tireóide em seu sangue. Estes exames serão realizados pelo laboratório do HU com profissionais capacitados e treinados para a coleta em seu domicílio.

Posteriormente, o Sr(a) virá ao ambulatório do HU-USP para aplicação de um teste de avaliação de sua habilidade de linguagem e comunicação, bem como para avaliar sua memória e estresse subjetivo, sendo necessária coletas de saliva para analisar a dosagem de cortisol em seu corpo, um hormônio relacionado ao estresse. Para coletar a saliva será necessário que o Sr(a) mastigue um pedaço de algodão por aproximadamente 03 minutos.

Esclarecemos que a data e horário para realização de todos os procedimentos mencionados 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 o estresse pode prejudicar o desempenho da memória. Assim, somente ao final do estudo poderemos concluir se o estresse pode ou não prejudicar sua memória. Entretanto, a partir desta avaliação poderá ser informado sobre como está seu desempenho da memória, bem como se encontram sua saúde em relação aos 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. Juliana Nery de Souza Talarico que pode ser encontrada na Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, n. 419, telefone (11) 3061 7544. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre

em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da EE-USP (CEP- EEUSP) no mesmo endereço mencionado anteriormente, e-mail: edipesq@usp.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 ambulatório para o estudo. 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 nexos 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.

Cabe informar que este termo de consentimento foi elaborado em 2 (duas) vias e que uma delas ficará com o Sr(a) e outra com o pesquisador responsável.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Análise da associação entre resposta aguda de estresse, percepção subjetiva de estresse e desempenho da memória em idosos saudáveis.”.

Eu discuti com a Dra Juliana Nery de Souza Talarico 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 ____/____/____ RG no.

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____ RG no.

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 / / RG no.

ANEXO C

Questionário de caracterização sócio-demográfica

Nome: _____ Data de Nascimento: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Escolaridade
(anos): _____

Escolaridade em níveis:

() Ensino fundamental incompleto () Ensino fundamental completo

() Ensino Médio incompleto () Ensino Médio completo

() Superior incompleto () Superior completo

() Pós-Graduação incompleto () Pós-Graduação completo

Naturalidade: _____ Nacionalidade: _____

Endereço: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ Telefone: _____ Celular: _____

DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

Renda individual: _____ Renda familiar: _____

N. pessoas na casa: _____ Ocupação atual: _____

Ocupação profissional no passado e tempo na profissão:

ANTECEDENTES PESSOAIS

Diabetes 0-Não 1-Sim

Hipertensão arterial 0-Não 1-Sim

AVC: 0-Não 1-Sim, quantas vezes: 1 2 3 4 —5

Insuficiência coronariana 0-Não 1-Sim

Epilepsia 0-Não 1-Sim

Meningite 0-Não 1-Sim

Trauma de crânio com perda de consciência 0-Não 1- Sim.

Quando? _____

Outros

antecedentes: _____

DADOS COMPLEMENTARES

Peso: _____ Pressão arterial: _____ Altura: _____ IMC: _____

Avaliação Econômica (CCEB - ADEP, 2008)

Posse de itens

	Não tem	T E M			
		1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	2	3	4	5
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	2	3	4	4
Automóvel	0	2	4	5	5
Empregada mensalista	0	2	4	4	4
Aspirador de pó	0	1	1	1	1
Máquina de lavar	0	1	1	1	1
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	2	2	2	2
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	1	1	1	1

Grau de Instrução do chefe de família

Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário completo / Ginásial incompleto	1
Ginásial completo / Colegial incompleto	2
Colegial completo / Superior incompleto	3
Superior completo	5

Renda familiar por classes

Classe	Pontos	Renda média familiar (R\$)
A1	30 a 34	7.793
A2	25 a 29	4.648
B1	21 a 24	2.804
B2	17 a 20	1.669
C	11 a 16	927
D	6 a 10	424
E	0 a 5	207

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 “FECHE 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 ou 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)							

ANEXO F

Questionário de Queixas Subjetivas de Memória (MAC-Q)

Versão Brasileira (adaptada por Xavier): Questionário de Queixas Subjetivas de Memória (MAC-Q). "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 G
Word Pair Test
ANTES TSST

Vou ler para você uma lista com pares de palavras. Ouça cuidadosamente, porque depois que terminar, vou dizer a primeira palavras e o Sr(a) deverá dizer a segunda palavras. Por exemplo: Leste-Oeste, Ouro-Prata, então quando eu disser LESTE quero que o Sr(a) responda (pausa) OESTE e quando eu disser OURO (pausa) o Sr(a) deve dizer PRATA. Entendeu?

1ª Apresentação

	Resposta	Relacionadas	Não-relacionadas
Metal – Ferro			
Bebê – Choro			
Escola – Drograria			
Norte – Sul			
Viveiro – Cabana			
Rosa – Flor			
Catraca – Pelúcia			
Alface – Tomate			
Pilastra – Chocalho			
Obedecer - Centímetro			
Fruta – Maçã			
Repolho – Caneta			
		Dobradinhas	
		Falsas	

2ª Apresentação

	Resposta	Relacionadas	Não-relacionadas
Rosa – Flor			
Obedecer - Centímetro			
Norte - Sul			
Repolho – Caneta			
Fruta - Maçã			
Escola – Drograria			
Metal – Ferro			
Alface – Tomate			
Bebê – Choro			
Catraca – Pelúcia			
Pilastra – Chocalho			
Viveiro – Cabana			

		Dobradinhas	
		Falsas	

DEPOIS TSST

Pares de Palavras

Vou ler para você uma lista com pares de palavras. Ouça cuidadosamente, porque depois que terminar, vou dizer a primeira palavras e o Sr(a) deverá dizer a segunda palavras. Por exemplo: Leste-Oeste, Ouro-Prata, então quando eu disser LESTE quero que o Sr(a) responda (pausa) OESTE e quando eu disser OURO (pausa) o Sr(a) deve dizer PRATA. Entendeu?

	Resposta	Relacionadas	Não-relacionadas
Bebê – Choro			
Obedecer - Centímetro			
Catraca – Pelúcia			
Pilastra – Chocalho			
Rosa – Flor			
Repolho – Caneta			
Fruta – Maçã			
Alface – Tomate			
Viveiro – Cabana			
Metal – Ferro			
Escola – Drogaria			
Norte – Sul			
		Dobradinhas	
		Falsas	

NORTE-SUL

REPOLHO-CANETA

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