UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

ANDRÉA REGIANI ALVES

Exposição ao chumbo e estresse psicológico como
preditores de declínio cognitivo durante o
envelhecimento: estudo de coorte

SÃO PAULO
2017

ANDRÉA REGIANI ALVES

**Exposição ao chumbo e estresse psicológico como
preditores de declínio cognitivo durante o
envelhecimento: estudo de coorte**

Versão corrigida da Dissertação apresentada
ao Programa de Pós-Graduação em
Enfermagem da Saúde do Adulto e do Idoso da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre

Área de Concentração: Enfermagem do Adulto
e do Idoso

Orientadora: Professora Doutora Juliana Nery
de Souza Talarico

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da Escola de Comunicação e Artes da Universidade de São Paulo e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo

São Paulo

2017

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

Alves, Andréa Regiani

Exposição ao chumbo e estresse psicológico como preditores de declínio cognitivo durante o envelhecimento: estudo de coorte / Andréa Regiani Alves. São Paulo, 2017.

149 p.

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

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Nery de Souza Talarico

Área de concentração: Enfermagem do Adulto e do Idoso

1. Chumbo. 2. Estresse psicológico. 3. Cortisol.
4. Comprometimento cognitivo leve. 5. Demência.
6. Envelhecimento. 7. Enfermagem. I. Título.

Nome: Andréa Regiani Alves

Titulo: Exposição ao chumbo e estresse psicológico como preditores de declínio cognitivo durante o envelhecimento: estudo de coorte / Andréa Regiani Alves. São Paulo, 2017.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e do Idoso da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestra em Ciências.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientador: Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

A Deus por ter realizado o que era prometido
no tempo certo;

Ao meu marido, por ser meu porto seguro e
acreditar que tudo seria possível; sem ele nada
disso teria sido realizado;

Às minhas filhas, razão pela qual me enchi de
forças para chegar até aqui; elas sempre me
fazem transpor meus próprios limites;

Aos meus pais, por serem minha fortaleza;
sem eles eu nada seria.

Agradecimentos

À professora Dra Juliana Nery de Souza Talarico, por acreditar que tudo sairia bem, que esse desafio seria superado e concretizado com louvor. A você Juliana meu eterno agradecimento e admiração inquestionável.

À Juliana Nery de Souza, a quem um dia disse que seria minha orientadora, quando fosse a hora de voltar para a área acadêmica e científica; amiga que está acima de toda e qualquer admiração desde os tempos em que éramos somente “projetos” de enfermeira, a você todo carinho e grande amizade que se estendeu à família Souza-Talarico.

À Professora Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki, pela oportunidade e imensa colaboração durante a realização deste trabalho.

Ao Professor Dr. Ricardo Nitrini, pela oportunidade de coleta de dados no CEREDIC.

A todos os idosos e familiares, pela disponibilidade, pelo carinho e paciência dedicada à realização da coleta de dados - vocês são a inspiração para o trabalho dar certo.

À CAPES, pela concessão de bolsa de mestrado, imprescindível para a realização do trabalho.

À Simone Rebouças de Oliveira, por todo apoio e solicitude na realização da coleta de dados, por todos os cafés e Coca-Colas compartilhados nessa fase do projeto.

Aos amigos do GNCC do HC-FMUSP pela compreensão e apoio quando necessário

A minha sobrinha Giselly, pela dedicação, auxílio e apoio fundamental em todas as fases do projeto.

A minha amada família, pelo incentivo a cada percalço do caminho.

Ao Dr. Marco Antonio Spinelli, por me incentivar sempre a chegar até aqui e acreditar no meu potencial indubitavelmente.

Aos amigos, que entenderam e perdoaram minha ausência em alguns momentos preciosos nesse tempo de dedicação ao projeto.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação, e da Biblioteca Wanda de Aguiar Horta, pela paciência e ajuda em todos os momentos desde a matrícula, sempre com muita dedicação,

A todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste trabalho

Resumo

Alves AR. Exposição ao chumbo e estresse psicológico como preditores de declínio cognitivo durante o envelhecimento: estudo de coorte [Dissertação]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2017.

Evidências recentes têm revelado que a exposição ambiental ao chumbo (Pb), relevante contaminante ambiental, pode comprometer o funcionamento do eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA), principal regulador neuroendócrino da resposta de estresse. Tanto o estresse como o Pb agem em estruturas cerebrais relacionadas com habilidades cognitivas como o aprendizado, memória e atenção, podendo comprometer seu desempenho em grupos vulneráveis como os idosos. Entretanto, ainda não está elucidado se a exposição prévia ao Pb e aos hormônios do estresse podem influenciar o desenvolvimento de comprometimento cognitivo durante o envelhecimento. Isso é particularmente importante, dado que tanto a exposição ao Pb como ao estresse podem ser prevenidas por ações de enfermagem e multidisciplinares e, assim, amenizar a ocorrência de transtornos cognitivos em idosos. Nesse sentido, o presente estudo analisou se a incidência de comprometimento cognitivo durante o envelhecimento está associada à exposição prévia ao Pb e ao perfil neuroendócrino de estresse. Trata-se de um estudo de coorte iniciado em 2011, com o trabalho “Exposição a contaminantes ambientais e declínio cognitivo em idosos saudáveis: influência sobre o estresse psicológico e estresses oxidativo” (Estudo CONTAMINA), que analisou o desempenho cognitivo de 129 adultos e idosos saudáveis entre 50 e 82 anos sem comprometimento cognitivo. A exposição ao Pb foi analisada através de questionário sobre exposição ambiental e a partir de amostras de sangue. O perfil neuroendócrino do estresse foi analisado a partir da concentração de cortisol em amostra de saliva coletadas sob duas condições: ao longo de dias típicos (pela manhã, à tarde e à noite) e sob estresse agudo (estressor psicossocial “Trier Social

Stress Test”). O comprometimento cognitivo foi diagnosticado por médicos neurologistas especialistas em neurologia cognitiva e do comportamento a partir do desempenho em testes neuropsicológicos, de avaliação funcional, de queixa de memória e de depressão. Dos 129 participantes incluídos na coorte em 2011, 69 foram reavaliados em 2016 e compuseram a amostra do presente estudo. Desses, 18 (26,1%) apresentaram comprometimento cognitivo sem demência (CCSD). Mediante o controle de variáveis de confusão foi observado que a incidência de CCSD está associada com maior concentração de cortisol em situação de estresse agudo. Os participantes que apresentaram CCSD apresentaram cinco anos antes do diagnóstico um perfil hiperresponsivo de cortisol a um estressor agudo psicossocial. Não foi observada associação significativa entre a incidência de CCSD e a exposição prévia ao Pb. A baixa concentração de Pb no sangue, bem como a idade da presente amostra podem ser fatores que explicam essa ausência de associação. De modo geral, os achados do presente estudo sugerem que a exposição prévia a perfis neuroendócrinos do estresse alterados pode influenciar o desenvolvimento de transtornos cognitivos durante o envelhecimento.

Palavras chaves: chumbo, estresse psicológico, cortisol, comprometimento cognitivo sem demência, demência, envelhecimento, enfermagem

Abstract

Alves AR. Exposure to lead and psychological stress as predictors of cognitive decline in aging: cohort study. São Paulo: School of Nursing, University of São Paulo; 2017.

Recent evidences have revealed that the exposure to Lead (Pb) - a relevant environmental contaminant - may affect the functioning of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis, the main neuroendocrine regulator of the stress response. Stress and Pb work in the brain structures related to cognitive abilities - such as learning, memory and attention - what compromise the individual's performance, specially in vulnerable groups, like the elderly. However, it is not well stated whether the previous Pb exposure and the stress hormones may affect the development of cognitive impairment. This is particularly important once nursing and multidisciplinary actions may prevent the Pb exposure and stress and, so, relieve the occurrence of cognitive disorders in elderly. In this sense, this investigation assessed whether the incidence of cognitive impairment during the aging is associated with previous Pb exposure and stress neuroendocrine profile. This is a cohort study, started in 2011 with the project "Exposure to environmental contaminants and cognitive impairment in healthy elderly: influence on psychological and oxidative stress" (CONTAMINA study). It assessed the cognitive performance of 129 healthy adults and elderly aged between 50 and 82 years without cognitive impairment. The Pb exposure was assessed through the environmental exposure questionnaire and blood samples. For assessing the stress neuroendocrine profile, the concentrations of cortisol were obtained from saliva samples under two predetermined conditions: across two typical days (by morning, in the evening and at night) and under acute stress (Psychosocial stress measured for "Trier Social Stress Test"). The mild cognitive impairment was diagnosed for neurologists specialized in behavioral and cognitive neurology from individuals' performance in neuropsychological tests, functional evaluation, and its memory and

depression complains. Of the 129 participants who met criteria for the cohort in 2012, 69 were reevaluated in 2016 and comprised this study sample. From these individuals, 18 (26.1%) showed Cognitive Impairment no Dementia (CIND). After controlling the confusion variables, we observed that the incidence of CIND is associated with higher cortisol concentrations during acute stress conditions. Those participants who showed CIND had a hyporesponsive profile to cortisol face an acute psychosocial stressor five years earlier. We did not found a significant association between CIND incidence and previous Pb exposure. The low blood Pb levels and the individuals' age may explain the absence of association. In a general way, the findings of this study suggest that the previous exposure to stress neuroendocrine profiles may influence the development of cognitive disorders during the aging.

Keywords: Lead; Stress, Psychological; Dementia; Aging; Nursing.

Listas

FIGURAS

Figura 1 -	Representação esquemática do desenho do estudo.	53
Figura 2 -	Fluxograma de composição da amostra	55
Figura 3 -	Representação esquemática da área sob a curva. São Paulo, 2016.....	71
Figura 4 -	Escore médio na Bateria Breve de Rastreio Cognitivo segundo o comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016.....	79
Figura 5 -	Escore médio no teste de Memória Lógica segundo o comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016.....	80

QUADROS E TABELAS

Quadro 1 -	Efeitos do chumbo no organismo, em adultos. São Paulo, 2017	28
Quadro 2 -	Fatores ambientais relacionados à exposição ao chumbo. São Paulo, 2016	66
Tabela 1 -	Características sócio-demográficas, hábitos e antecedentes de saúde, desempenho cognitivo, concentração de cortisol e de exposição ao chumbo na amostra total e entre participantes incluídos e excluídos no estudo em 2016. São Paulo (SP), 2016.....	56
Tabela 2 -	Caracterização sociodemográfica na amostra total e segundo comprometimento cognitivo sem demência. São Paulo (SP), 2016.....	76
Tabela 3 -	Hábitos e antecedentes de saúde na amostra total e segundo comprometimento cognitivo sem demência. São Paulo (SP), 2016.....	77
Tabela 4 -	Escore médios nos testes de avaliação cognitiva segundo comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016.....	78
Tabela 5 -	Escore médios nos testes de avaliação funcional e de declínio cognitivo na amostra total e segundo comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016.....	81
Tabela 6 -	Escore médios nos testes de avaliação de queixa de memória e depressão na amostra total e segundo comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016.....	82
Tabela 7 -	Exposição ao chumbo segundo o comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016	83
Tabela 8 -	Média da concentração de cortisol ao longo do dia (AUCTotal), pela manhã (AUCCAR) e frente a um estressor agudo (AUCTSST e Percentual TSST) na amostra total e segundo comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016.....	84
Tabela 9 -	Associação entre incidência de comprometimento cognitivo sem demência, exposição ao chumbo e concentração de cortisol. São Paulo (SP), 2016.....	85

Sumário

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 Contextualizando o problema de pesquisa: Estudo CONTAMINA.....	19
1.2 Contaminação ambiental por chumbo e populações vulneráveis	22
1.3 Efeitos nocivos do chumbo à saúde.....	27
1.3.1 Efeitos do chumbo no sistema nervoso: neurotoxicidade e mecanismos envolvidos	28
1.3.2 Chumbo e a doença de Alzheimer.....	32
1.4 Neurobiologia do estresse e os efeitos cognitivos e a exposição ao chumbo	36
1.4.1 Estresse e a doença de Alzheimer	38
1.5 Exposição ao chumbo, hormônios do estresse e efeitos na cognição.....	39
2 OBJETIVOS	43
2.1 Objetivo Geral	45
2.2 Objetivos específicos	45
3 HIPÓTESE	47
4 MÉTODO	51
4.1 Desenho do estudo	53
4.2 Caracterização do local de estudo	54
4.2.1 Procedimento Ético	54
4.3 População de estudo	54
4.3.1 Amostra	54
4.4 Variáveis dependentes e instrumentos de medida.....	57
4.4.1 Desempenho cognitivo	57
4.4.2 Declínio cognitivo e desempenho funcional	59
4.4.3 Queixas de Memória	60
4.4.4 Comprometimento cognitivo.....	61

4.5	Variáveis independentes e instrumentos de medida	62
4.5.1	Perfil neuroendócrino do estresse	62
4.5.2	Exposição ao chumbo	65
4.6	Variáveis moderadoras ou de confusão e método de avaliação ...	68
4.7	Procedimentos de coleta de dados	68
4.8	Tratamento estatístico	69
5	RESULTADOS.....	73
5.1	Caracterização sócio-demográfica, hábitos e antecedentes de saúde	75
5.2	Avaliação cognitiva.....	78
5.3	Avaliação funcional e de declínio cognitivo	81
5.4	Queixa de memória e depressão	82
5.5	Exposição ao chumbo	83
5.6	Padrão neuroendócrino do estresse	84
5.7	Incidência de comprometimento cognitivo e fatores associados	85
6	DISCUSSÃO	87
6.1	Prevalência de comprometimento cognitivo sem demência.....	91
6.2	Comprometimento cognitivo e exposição ao chumbo	93
6.3	Comprometimento cognitivo e padrão neuroendócrino do estresse	96
6.4	Considerações finais	101
7	CONCLUSÃO	103
8	REFERÊNCIAS.....	105
9	ANEXOS	129
	Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP – Projeto CONTAMINA	131
	Anexo B - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP	132
	Anexo C - Termo de Consentimento Livre Esclarecido	133
	Anexo D - “Mini-Exame do Estado Mental”	134
	Anexo E - Bateria Breve de Rastreio Cognitivo BBRC	136
	Anexo F - Extensão de Dígitos	138
	Anexo G - Escala de Avaliação Funcional (IQCODE)	139
	Anexo H - Questionário de Atividades Funcionais (Pfeffer) –	142

Anexo I - Questionário de Mudanças Cognitivas AD22	144
Anexo J - Questionário de queixa subjetiva de memória (MAC-Q).....	145
Anexo K - Escala de queixa de memória (participante) by Vale et al., 2012	146
Anexo L - Questionário de caracterização sociodemográfica	147
Anexo M - Global Depression Scale	149

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZANDO O PROBLEMA DE PESQUISA: ESTUDO CONTAMINA

O presente estudo é uma coorte relacionada ao estudo CONTAMINA, realizado durante os meses de janeiro a junho de 2011, na cidade de São Paulo, por pesquisadores do Grupo de Estudos de Neurobiologia do Estresse e suas Desordens (GENED), do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e do Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (ENC-EEUSP).

O estudo CONTAMINA fundamentou-se nas evidências científicas de que a exposição ocupacional a alguns contaminantes ambientais como o Pb, bem como a marcadores do estresse, como o cortisol, estão associados com pior desempenho cognitivo em adultos e idosos. Além disso, o Pb parece interferir diretamente na regulação da resposta neuroendócrina do estresse e, portanto, o cortisol poderia ser um mediador da relação entre concentração de Pb e baixo desempenho cognitivo. Assim, o objetivo do estudo CONTAMINA foi analisar se a exposição a contaminantes ambientais como o chumbo (Pb) estava associada com baixo desempenho cognitivo em adultos e idosos sem exposição ocupacional. Além disso, foi verificado se essa associação era mediada pela concentração de cortisol em condição basal e frente a um estressor agudo.

Para isso, foram incluídos 129 participantes entre 50 e 82 anos de idade, de ambos os sexos (107 participantes do sexo feminino e 20 do sexo masculino), moradores da região metropolitana da cidade de São Paulo. Os participantes foram convidados por meio de mecanismos de imprensa da UNIFESP (rádio, jornal e internet), com ampla divulgação e selecionados

conforme critérios de inclusão, a saber: indivíduos de ambos os sexos, acima de 50 anos, alfabetizados, com escolaridade ≥ 04 anos; função cognitiva e funcional preservadas. Essas funções foram avaliadas pelo desempenho no Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e no Informant Questionnaire of Cognitive Decline (IQCODE). Excluíram-se idosos com diagnóstico de qualquer doença neurológica, neurodegenerativa e psiquiátrica ou que fizeram uso de glicocorticóides nos últimos três meses ou uso contínuo de medicações psicoativas; história de abuso de álcool ou de drogas no último ano ou, antes desse período, por mais de dez anos; fumantes ou história prévia de tabagismo; idosos cuja profissão desenvolvesse habilidade de falar em público (Ex.: jornalista, ator, professor, pesquisador); indivíduos que não residissem na região metropolitana de SP há pelo menos dez anos; aqueles com história de exposição ocupacional a um dos contaminantes ambientais analisados (chumbo, cádmio, mercúrio, zinco, cobre e alumínio).

A concentração de cortisol foi analisada em amostras de saliva sob duas condições distintas: ao longo do dia, o que reflete o padrão diurno de secreção de cortisol, e em resposta a um estressor agudo. Para analisar o padrão diurno de secreção de cortisol foram coletadas amostras de saliva em ambiente domiciliar pelo próprio participante mediante orientações prévias. O indivíduo foi informado quanto ao procedimento de coleta das amostras de saliva em dois dias consecutivos pela manhã, à tarde e à noite em horários determinados. Na condição de estresse agudo, os participantes foram submetidos ao “Trier Social Stress Test” (TSST). Trata-se de um teste laboratorial com duração de 10 minutos que envolve duas tarefas: falar em público por 5 minutos, para uma banca de avaliadores especialistas em análise do comportamento, e uma tarefa de cálculo mental por mais 5 minutos. Ambas tarefas mimetizam os determinantes psicológicos do estresse a saber: novidade, imprevisibilidade, falta de controle e avaliação social. Durante todo o experimento, foram coletadas amostras de saliva para determinação da concentração de cortisol antes, durante e após a exposição ao estressor. As concentrações de cortisol obtidas permitiram identificar

indivíduos hipo ou hiperresponsivos ao estresse agudo, condições essas indicativas dos efeitos do estresse crônico.

A exposição aos contaminantes ambientais, incluindo o Pb, foi obtida a partir da concentração sanguínea dos metais e por um questionário com perguntas relacionadas a exposição ambiental (p.ex: local de moradia, tipo e características de moradia, rede de fornecimento de água, atividades de lazer e ocupacionais).

Em relação ao desempenho cognitivo, foram realizadas avaliação da atenção (Extensão de Dígitos Ordem Direta – EDOD), da memória operacional (Extensão de Dígitos Ordem Inversa – EDOI), da memória declarativa (Memória Lógica com evocação imediata e tardia) e fluência verbal (FAS, animais, frutas e instrumentos musicais).

Os resultados revelaram que os participantes com concentrações elevadas de Pb ($\geq 2\mu\text{g/dL}$) apresentaram maior responsividade ao estresse agudo (aumento da concentração de cortisol após o TSST) e pior fluência verbal. Os participantes mais responsivos ao estresse agudo também apresentaram pior desempenho da memória. Em conjunto, esses achados demonstram que tanto a exposição ambiental ao metal como a resposta neuroendócrina do estresse podem influenciar o desempenho cognitivo.

Mediante essas evidências, se questionou se a exposição ao Pb e a resposta neuroendócrina de estresse seriam preditores do desenvolvimento de comprometimento cognitivo ao longo do tempo.

Assim, o presente estudo foi desenvolvido com o objetivo de verificar se os participantes do estudo CONTAMINA com concentrações maiores de Pb e mais responsivos ao estresse agudo desenvolveram algum comprometimento cognitivo cinco anos após sua avaliação inicial.

As evidências obtidas podem contribuir para a identificação de fatores de risco modificáveis, neste caso exposição ao Pb e ao estresse, para o desenvolvimento de transtornos cognitivos.

1.2 CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL POR CHUMBO E POPULAÇÕES VULNERÁVEIS

Atualmente, cerca de onze milhões de substâncias químicas são conhecidas em todo mundo, sendo três mil delas produzidas em larga escala, dentre as quais, compostos químicos de uso doméstico, industrial e agrícola (Fontenele et al., 2010), incluindo inseticidas, detergentes, repelentes, desinfetantes, fragrâncias, solventes, retardantes de chama, entre outros. Esses estão presentes nos efluentes de indústrias, residências e estações de tratamento de água e esgoto. Uma vez que somente 40 a 50 substâncias químicas são contempladas pelos padrões de potabilidade da água na maioria dos países, incluindo o Brasil, sua presença no solo, na água e no ar representa uma notável fonte de contaminação da cadeia alimentar não avaliada pelos órgãos de controle de qualidade (Fontenelle et al., 2010). Dentre os CA conhecidos, o Pb tem sido amplamente estudado devido ao seu efeito nocivo à saúde humana (Moreira; Moreira, 2004).

O Pb é um metal pesado, cinza-azulado, presente naturalmente na crosta terrestre em concentrações baixas e associado a outros elementos, como o enxofre (PbS). Essa associação com outros metais faz com que o Pb se torne mais solúvel em água e solo. Em pH ácido (~1,5), como o do estômago humano, muitas combinações de Pb são possíveis e facilitam a absorção maior de Pb no organismo (Bosso; Enzweiler, 2008). O Pb pode ser usado na forma de metal - puro ou ligado com outros metais - ou como compostos químicos. Sua fácil fundição (devido ao ponto de fusão baixo), maleabilidade, alta densidade e estabilidade química - no ar, na água e no solo - resultaram na sua rápida utilização e comercialização, principal motivo de exploração do Pb e deposição no ambiente (Sutherland; Milner, 1990; King; Ramachandran, 1995; Shea, 1996).

O Pb parece ter sido descoberto pela primeira vez na Turquia, em 6500 a.C. Entre 500 a.C e 300 d.C, os romanos começaram sua extração e fundição, o que resultou em um aumento na liberação atmosférica desse

metal. Após a revolução industrial, o uso comercial generalizado de Pb aumentou expressivamente frente à descoberta de que a tinta à base de Pb era altamente protetora e durável. Na indústria petrolífera, o Pb foi amplamente utilizado dado seu efeito na detonação de motores. Em 1923, ele foi adicionado à gasolina e, em 1936, 90% da gasolina vendida nos Estados Unidos da América (EUA) continha este metal (Falk, 2003).

Durante séculos, o Pb foi amplamente extraído e comercializado, o que facilitou sua disseminação no ambiente contaminando solo, água e ar. Nada se sabia em relação aos efeitos tóxicos do metal à saúde humana e o seu uso era amplo e irrestrito. Entretanto, no final do século XIX nos EUA, um relatório médico documentava, pela primeira vez, envenenamento de crianças por Pb. Em 1904, foi demonstrada associação entre o envenenamento e o manuseio de produtos à base de tinta contendo Pb. Posteriormente, foram descritas mais mortes de crianças associadas ao Pb presente em tintas usadas em berços. Frente a isso, os governos europeus se uniram para proibir tintas à base de Pb, através do acordo da Liga das Nações, realizado em 1922. Em 1971, a partir do Lead-Based Paint Poisoning Prevention Act, os EUA começaram a eliminar oficialmente o uso de pintura à base do metal (OMS, 2010). No entanto, casas pintadas antes dessa proibição ainda continham tinta à base de Pb e, portanto, a exposição humana ao metal continuava sendo uma ameaça (Pirkle et al., 1998). Em 1972, nos EUA, a Environmental Protection Agency (EPA) propôs a eliminação progressiva do Pb na gasolina devido à sua interferência na operação do conversor catalítico e ao crescente reconhecimento dos seus efeitos na saúde (OMS, 1995). Em 1988, o programa reduziu o uso total de chumbo na gasolina para <1% da quantidade de chumbo utilizada nos anos 70 (EPA, 1996). Mesmo assim, a mistura permaneceu disponível em postos até o início de 1990 (OMS, 1995). Nos anos 90, uma lei estadunidense e a EPA proibiram o uso de chumbo na gasolina para os veículos e, a partir de então, toda gasolina foi produzida sem chumbo (ATSRD, 2007).

Pequenas partículas do metal são carregadas pelo vento, o que contamina o ambiente a quilômetros de distância dos pontos de eliminação e

descarte de resíduos contendo Pb (OMS, 1995). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2004), a dispersão das partículas é a principal forma de dispersão de Pb (cerca de 20%) e, no ambiente, podem permanecer em suspensão por dias, dispersando com as chuvas e, assim, acumulando-se na água e no solo. Dessa forma, estradas, casas (encanamento e paredes), pomares antigos, áreas de mineração, indústrias de plástico, cerâmica e borracha, usinas, incineradores, reciclagem de baterias, combustão de carvão e petróleo, áreas metropolitanas com tráfego pesado, aterros sanitários e depósitos de resíduos perigosos ainda constituem fontes de contaminação da água, ar e solo por Pb (Minozzo et al., 2008; Karrari et al., 2012). Até mesmo brinquedos, material escolar, como caneta e lápis, joias de baixo custo comercial e cosméticos vendidos ao público em geral podem conter concentrações elevadas de Pb (OMS, 1989). Embora sua comercialização e uso industrial tenham sido gradativamente abolidos em todo o mundo, a falta de fiscalização e controle adequados têm permitido que o Pb ainda contamine o ambiente (OMS, 2004).

No Brasil, a produção do Pb metálico foi amplamente praticada, principalmente até a década de 90 na Bahia e no Paraná, para a produção de “chumbada” (utilizada na pesca), utensílios de PVC, munição para prática de tiro ao alvo e tintas em brinquedos, sendo essas indústrias fechadas em 1996 (Capitani; Paolilelo, 2009). Atualmente, os maiores consumidores de Pb no país são indústrias de baterias automotivas, de pigmentos e do setor de soldas e ligas (Brasil, 2001).

A contaminação ambiental é ainda mais preocupante em países em desenvolvimento, nos quais o uso ilegal desse metal associado a frágeis políticas de controle de exposição e comercialização constituem os principais facilitadores à persistência do Pb no ambiente e, conseqüentemente, à contaminação humana (Barbosa et al., 2006). No Brasil, por exemplo, embora as políticas de controle de exposição ao Pb tenham abolido seu uso a partir da década de 80, evidências recentes relevaram concentrações de Pb acima dos valores de intervenção em

amostras de solo dos parques da Luz, Buenos Aires, Trianon e Aclimação na cidade de São Paulo (SP), região bastante frequentada por pessoas de todas as faixas etárias, mas principalmente por crianças e idosos (Mangini, 2009). Embora no Brasil não haja parâmetros que limitem a concentração do chumbo no ar, nem normas específicas para o seu controle na atmosfera (Vanz et al., 2003), em São Paulo, foi adotado por meio do Decreto Estadual nº 59113 de 2013, o mesmo valor de referência utilizado na União Europeia, ou seja, 500 ng/m³. Em 2012, segundo a Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB), que mensura a quantidade de Pb e outros metais liberados no ambiente, os valores de Pb encontrados no ar variaram de 4,1 ng/m³ a 66,8 ng/m³ (CETESB, 2015).

A exposição humana a quaisquer fontes de Pb citadas permite sua absorção pela pele, vias aéreas ou pela ingestão de água e alimentos contaminados. Isso preocupa as instituições de controle de exposição e saúde, como a *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR) e o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), que consideram a exposição ambiental ao Pb um problema de saúde pública (CSTE, 2013). Dessa forma, em 2013, o *Council of State and Territorial Epidemiologists* (CSTE) e o *National Notifiable Diseases Surveillance System* (NNDSS) dos CDC recomendaram, com base em consenso nacional de epidemiologistas e evidências científicas, que a definição de "níveis elevados de chumbo no sangue" deveria ser reduzida de 10 µg/dL para 5 µg/dL em adultos. Isso decorreu dos efeitos adversos à saúde produzidos com níveis sanguíneos de chumbo inferiores a 10 µg/dL. Em 2015, o *National Institute of Occupational and Safety Health* (NIOSH) estabeleceu 5 µg/dL de sangue total em amostra de sangue, pois os efeitos adversos à saúde podem ocorrer em níveis abaixo desse valor. Desde então, a *Adult Blood Lead Epidemiology & Surveillance* (ABLES), o *U.S. Department of Health and Human Services*, a CSTE e a NNDSS do CDC têm adotado essa recomendação para adultos (CSTE, 2013; NIOSH, 2016).

Segundo a ATSDR e a EPA, não há uma concentração segura de Pb no organismo humano e intervenções de saúde pública devem estar

concentradas na eliminação de toda exposição ao metal (EPA, 1996; ATSRD, 2007). Essa afirmação se sustenta nos diferentes estudos que repetidamente demonstraram efeitos adversos do Pb sobre as funções cognitivas de adultos e crianças com concentrações sanguíneas abaixo de 10 µg /dL (Fulton et al., 1987; Walkowiak et al., 1998; Lanphear et al., 2000, 2005; Canfield et al., 2003). Assim, crianças e idosos compõem os grupos mais vulneráveis aos efeitos nocivos do Pb à saúde. As crianças pelo fato do Pb ter uma taxa de absorção aproximadamente 5 vezes maior quando comparado ao adulto, principalmente em função do elevado consumo de cálcio e fosfato, elementos aos quais o Pb se liga facilmente (OMS, 2007). Os idosos, por sua vez, também representam um dos grupos populacionais mais vulneráveis à ação do Pb, não apenas pelo maior tempo de exposição à ação deletéria desse metal, mas também porque os mecanismos de compensação e proteção durante o envelhecimento são menos eficientes aos prejuízos decorrentes de agentes externos (Moreira; Moreira, 2007). Além disso, durante o envelhecimento, a taxa de remodelação óssea é maior e, portanto, o Pb acumulado nesse tecido é transferido para a corrente sanguínea, aumentando a concentração de Pb circulante no sangue (Moreira; Moreira, 2007). De fato, alguns autores têm demonstrado que indivíduos com mais de 60 anos apresentam concentrações mais altas de Pb em relação outros grupos etários (Pirkle, 1998; Baecklund, 1998). Nos EUA, um estudo com mulheres idosas constatou que o Pb é um preditor de mortalidade nessa população (Weuve, 2009). No Brasil, achados demonstram correlação positiva entre idade e a razão das concentrações de Pb no plasma e no sangue em participantes do sexo feminino (Barbosa et al., 2006). Com base nesses achados, a exposição a concentrações mais elevadas de Pb no passado e no presente pode representar potencial ameaça ao processo de envelhecimento (Baecklund, 1999).

1.3 EFEITOS NOCIVOS DO CHUMBO À SAÚDE

Uma vez absorvido no organismo, o Pb é distribuído para o sangue, tecidos moles e ossos, onde possui meia-vida de aproximadamente 37 dias, 40 dias e 27 anos (Hu et al., 2007). Estudos mostram que o nível de Pb no sangue de um indivíduo evidencia o equilíbrio entre a exposição ambiental atual e a quantidade preexistente no corpo- armazenada principalmente no osso (Factor-Litvak et al., 1999, Brown et al., 2000, Chuang et al., 2001). Em adultos, os ossos e dentes armazenam 90-95% do total de Pb (Barry, 1981; Barbosa et al., 2005; Hu et al., 2007), sendo sua meia-vida de 10 a 30 anos nesses tecidos, dependendo da taxa de remodelação óssea que varia conforme o tipo de osso e a fase de vida (Rabinowitz, 1991). Em crianças, o crescimento contínuo resulta em remodelamento ósseo constante e o Pb ósseo é trocado por Pb sanguíneo muito mais frequentemente do que em adultos (revisto em Barbosa et al., 2005, Hu et al., 2007). Dado que a medição do Pb ósseo tem alto custo, é invasiva e requerer equipamento especializado, muitas vezes, inacessível, há menos dados de Pb dosados nos ossos do que para o sangue (NTP, 2012).

O Pb é distribuído para o cérebro, fígado, rim e ossos. É armazenado nos dentes e ossos, onde se acumula ao longo do tempo. O Pb pode afetar uma série de sistemas, sendo que as manifestações clínicas dependerão da intensidade, do tempo de exposição (agudo ou crônico) e da sensibilidade individual (NTP, 2012).

Segundo o National Toxicology Program (NTP) - U.S. Department of Health and Human Service, existem evidências consistentes de que concentrações baixas de Pb no sangue, ou seja, < 10 µg/dL estão associadas a alterações em diferentes sistemas como os de origem cardiovascular, renal, reprodutivo e neurológico (Quadro 1).

Quadro 1 - Efeitos do chumbo no organismo, em adultos.

Sistema	Principais Efeitos	Concentração de chumbo no sangue
Renal	Diminuição da taxa de filtração glomerular	< 5 µg/dL
Reprodutivo	Diminuição do crescimento fetal	< 5 µg/dL
	Aumento da taxa de aborto e parto pré maturo	< 10 µg/dL
	Alteração nos níveis de espermatozóides	> 15-20 µg/dL
Cardiovascular	Aumento da pressão sanguínea, aumento do risco de hipertensão, do risco cardiovascular e ECG alterados	< 10 µg/dL
Neurológico	Aumento da incidência de tremor essencial	< 5 µg/dL
	Efeitos psiquiátricos, diminuição da audição, diminuição da função cognitiva, aumento da incidência de esclerose lateral amiotrófica	< 10 µg/dL

Fonte: *NTP Monograph on Health effects of low-level of lead*, National Toxicology Program (NTP) - U.S. Department of Health and Human Service, 2012 (modificado).

Embora vários sistemas sejam alvos da ação do Pb, segundo a ATSDR, o sistema nervoso constitui o sistema mais sensível aos efeitos adversos da exposição ao Pb (ATSRD, 2017).

1.3.1 Efeitos do chumbo no sistema nervoso: neurotoxicidade e mecanismos envolvidos

O mecanismo pelo qual o Pb pode afetar o sistema nervoso central ainda não está totalmente elucidado. Hipóteses envolvendo mecanismos celulares e moleculares têm sido propostas (Sanders, 2009), sendo o estresse oxidativo o mecanismo primário pelo qual o Pb causa dano neuronal e morte celular (Erçal, 1996; Acharya, 1997; Souza-Talarico et al., 2016). Além disso, destaca-se a interferência do Pb nos íons de cálcio (Ca^{2+}), na regulação de neurotransmissores e respectivos receptores, bem

como em substratos essenciais na plasticidade cerebral (Sanders et al., 2009).

A partir da sua capacidade em substituir o Ca^{2+} , o Pb atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica e acessa o cérebro. No cérebro, esse metal age, preferencialmente, no córtex pré-frontal, hipocampo e cerebelo. Evidências apontam que o hipocampo, seja um dos sítios mais sensíveis aos efeitos adversos do Pb no sistema nervoso, estando associado a alterações em elementos essenciais para o funcionamento cognitivo, como neurotransmissores, receptores e substratos envolvidos na plasticidade hipocampal (Lasley et al., 2001; Gilbert; Lasley, 2002 e 2007). Ao acessar essas estruturas, o Pb interage com células neuronais alterando sua membrana e sinalização, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio, diminuindo as defesas antioxidantes celulares e, conseqüentemente levando ao estresse oxidativo. O estresse oxidativo, por sua vez, causa disfunção e morte celular (Erçal, 1996; Acharya, 1997).

O Pb também desregula enzimas cálcio-dependentes, além do armazenamento e a liberação de neurotransmissores (Minnema et al., 1986; Goldstein, 1993; Braga et al., 1999; Lasley; Gilbert. 2000; Sanders, 2009).

Especificamente, o Pb está associado à inibição da ação de neurotransmissores como a acetilcolina, glutamato, dopamina e sistema GABAérgico, todos esses envolvidos com processos de aprendizado e memória. Evidências apontam que o Pb leva à regulação prejudicada na síntese e regulação da captação de dopamina, além de reduzir a liberação de dopamina (Minnema et al., 1986; Levin et al., 1991; Cory-Slechta, 1995). O Pb age inibindo os sistemas glutamatérgicos mesmo em níveis baixos (Cory-Slechta, 1985). Outro estudo encontrou reduções de 30 a 40% na atividade da glutamina sintetase em cobaias grávidas e seus descendentes, com níveis baixos de Pb (Sierra et al., 1989). Semelhante efeito foi encontrado in vitro, com reduções entre 17 e 52% com níveis baixos de Pb (Sierra; Tiffany-Castiglioni, 1991).

A plasticidade hipocampal também pode ficar prejudicada pela exposição ao Pb. Especificamente, o Pb influencia indiretamente inibindo a potenciação de longo prazo (LTP, Long-Term Potentiation), substrato essencial para a plasticidade neural, agindo nos complexos de cálcio (Gilbert; Lasley, 2002) e reduzindo a densidade de receptores glutamatérgicos, importantes para o LTP hipocampal (Lasley et al., 2001; Gilbert; Lasley, 2007).

Em conjunto, essas alterações desregulam estruturas cerebrais e sistemas de neurotransmissores essenciais na modulação da resposta emocional, da memória e do aprendizado, comprometendo, por exemplo, o armazenamento de informações, a velocidade de processamento e o desempenho em testes cognitivos.

Em animais, a diminuição do desempenho em testes de aprendizagem, incluindo condicionamento operante (**uma associação é feita entre um comportamento e uma consequência para tal**), está associada com níveis sanguíneos de Pb < 10 µg / dL (menor do que 10) (EUA EPA, 2006, ATSDR, 2007).

Em crianças, a exposição a concentrações elevadas de Pb está associada a dano cerebral, retardo mental, problemas de comportamento, atraso no desenvolvimento, violência e morte (Sanders, 2009). Um estudo realizado por Stokes et al. avaliou adultos jovens (média de 24,3 anos) após exposição ao Pb na infância. O grupo exposto cresceu em torno de uma fundição de chumbo que foi operada sem dispositivos de redução de emissões. O valor médio de Pb no sangue das crianças nessa área foi de 50 µg/dL em 1974 e 39,6 µg/dL em 1975. Quando jovens, o grupo exposto tinha menor desempenho cognitivo e motor em relação ao grupo controle. (Stokes, 1998). Em 1970, Tonge e colaboradores descobriram correlações entre a exposição ocupacional ao Pb e calcificações a nível cerebelar em 10 a 15% de autópsias realizadas (Sanders, 2009). Em 1980, Reyes encontrou padrões de calcificação em áreas subcorticais em pacientes expostos e com níveis sanguíneos de Pb entre 54-72 µg/dL. Além disso, esses pacientes

apresentavam sintomatologia demencial, com deficits de memória e aprendizagem, depressão, ansiedade, comportamento violento e antissocial, perda de acuidade visual e neuropatia periférica (sensitiva e motora)(Reyes, 1986). Mediante esses achados clínicos associados ao Pb e às alterações nas regiões cerebrais e nos sistemas neurotransmissores induzidos pelo Pb circulante propôs-se que a exposição a concentrações elevadas de Pb podem influenciar o desenvolvimento de transtornos cognitivos como a Doença de Alzheimer (DA) (Sanders, 2009).

Em adultos expostos ao Pb, há evidências de diminuição no desempenho cognitivo, particularmente nos domínios atenção, função executiva, linguagem, aprendizado, memória e processamento visual-espacial (US EPA, 2006, ATSDR, 2007). Entretanto, poucos estudos avaliaram os efeitos adversos do Pb em adultos com exposição ambiental ao Pb, ou seja, adultos sem exposição ocupacional ao Pb (Muldoon et al., 1996; Payton et al., 1998, Wright et al., 2003; NTP, 2012, Souza-Talarico et al., 2017). Outro estudo observou associação entre concentração de Pb (média = 5,5 µg/dL) e menor atividade psicomotora, memória e linguagem em uma amostra de 141 homens (Payton et al., 1998). Em outro estudo conduzido em 736 homens, com idade média de 69 anos, em um subgrupo da Normative Aging Study (NAS), concentrações baixas de Pb (média, 4,5 µg/dL) estavam associadas à diminuição do desempenho cognitivo global (Wright et al., 2003). Em mulheres, com idade média igual a 71 anos, foi observada associação entre Pb (concentração média = 4,8 µg/dL) e menor desempenho cognitivo global e de linguagem (Muldoon et al., 1996). Mais recentemente, em 2016, Souza-Talarico e cols. observaram em 125 adultos, entre 50-82 anos de idade, que a exposição ambiental à concentrações de Pb abaixo dos limites recomendados (média = 2,1 µg/dL) durante o envelhecimento estava relacionada com menor capacidade de retenção de informação na memória operacional (Souza-Talarico, 2017).

Entretanto, não há evidências a respeito da associação entre exposição ambiental ao Pb, ou seja entre concentrações baixas de Pb e o

desenvolvimento de transtornos cognitivos como o comprometimento cognitivo sem demência (CCSD) e a demência.

1.3.2 Chumbo e a doença de Alzheimer

Dentre os transtornos cognitivos, o comprometimento cognitivo leve (CCL) tem recebido expressiva atenção da sociedade médica e científica, não apenas por ser um provável estágio intermediário entre o envelhecimento cognitivo normal e a DA, mas também porque alguns indivíduos, embora apresentem déficits cognitivos importantes, não evoluem para um quadro demencial (NIAAA, 2011) (Albert et al., 2011).

Segundo a *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association* (2011), os seguintes critérios são necessários para o diagnóstico do CCL:

- Percepção de alteração da cognição pelo paciente ou alguém do seu convívio diário.
- Evidência de diminuição de desempenho em um ou mais domínios cognitivos. Esta alteração pode ocorrer em qualquer um dos domínios cognitivos, incluindo memória, função executiva, atenção, linguagem e habilidades visuoespaciais.
- Preservação da independência em habilidades funcionais – normalmente há discreta alteração ou nenhuma na execução de tarefas funcionais complexas, como pagar contas, preparar uma refeição ou fazer compras. Podem ser menos eficientes e cometer mais erros na execução de tais atividades, mantendo, no entanto, sua independência de atividades de vida diária.
- Ausência de demência ou maior comprometimento que possa causar dúvidas se é um quadro demencial. Para isso, é importante uma avaliação constante dos domínios cognitivos ao longo dos anos no intuito de se caracterizarem alterações sutis para o diagnóstico clínico de CCL (Albert et al., 2012).

Outra definição utilizada para quadros não demenciais, é o comprometimento cognitivo sem demência (CCSD), e este, por ser mais amplo, pode incluir um número maior de pacientes que não têm evidências de declínio, mas que apresentam, no exame clínico, algum nível de comprometimento não classificado como demência, mas com resultados de testes cognitivos menor do que o esperado para a idade e escolaridade, e com queixa de memória também presente (Graham et al., 1997). No presente estudo, foi utilizada a definição CCSD para a classificação dos casos com comprometimento cognitivo.

Estudos de incidência do CCSD são mais difíceis de encontrar comparado com DA. Em estudos em uma comunidade multiétnica do caribe a incidência encontrada foi de 5,1% (Manly et al., 2008). Uma revisão sistemática baseada em estudos populacionais relatou uma taxa de 5,1 a 7,9% em pessoas com mais de 65 anos associados a baixa escolaridade e hipertensão arterial (Luck, 2010). Em um estudo brasileiro a taxa encontrada foi de 13,2% para indivíduos acima de 60 anos ou mais também para indivíduos com baixa escolaridade (Chaves et al., 2009).

Já a prevalência varia de acordo com critérios adotados, quais testes cognitivos são aplicados, idade, escolaridade adotado por cada autor. Estudos americanos para CCSD, relatou a prevalência de CCSD de 6,4 à 22,2% (Jonhson et al., 1997; Plassman et al., 2008). No Canadá essa prevalência foi de 16,8% (Graham et al., 1997), na China de 9,7% (FEI, 2009), e em estudo multicêntrico realizado na Índia, China e alguns países da América Latina variou entre 0,8 a 4,2% (Sosa et al., 2012).

No Brasil um estudo do Rio de Janeiro, encontrou prevalência de 19,2% (Laks et al., 2005), em São Paulo na cidade de Ribeirão Preto 18,9% (Lopes et al., 2007) e em Tremembé também no estado de São Paulo a prevalência foi de 19,5% (Cesar, 2013).

Em relação às demências, a prevalência dobra de DA, aproximadamente, a cada cinco anos a partir dos 65 anos (Parmera; Nitrini, 2015). Estima-se que existam no mundo 24,3 milhões de pessoas com demência, sendo 60% dos casos da América Latina (Suemoto et al, 2017). A previsão é de 4,6 milhões de casos novos a cada ano e de 81,1 milhões até 2040 (Prince, 2013). Dentre as demências, a DA é a forma mais comum. Nos EUA, aproximadamente 5,2 milhões de pessoas, em sua maioria mulheres, têm DA. Estima-se que em 2050 o número de idosos com DA irá triplicar, passando de 5,2 milhões para 16 milhões, aproximadamente (Alzheimer's Association, 2014). Na América Latina, a prevalência de DA entre as demências varia de 49,9% (Venezuela) a 89,5% (Chile) (Nitrini e cols., 2009). No Brasil, um estudo neuropatológico revelou que a prevalência de DA foi de 35,4%, comparada com 21,2% de Demência Vascular (DV) e 13,3% de demência mista (DA + DV) (Grinberg e cols., 2013). Dois outros estudos nacionais apontam uma prevalência de DA entre as demências de 55,1% e 59,8% (Herrera e cols., 2002; Bottino e cols., 2008), e um terceiro estudo aponta uma prevalência de DA de 72,5% entre as mulheres e 43,7% entre os homens (Ramos-Cerqueira e cols., 2005). Dados regionais, revelaram resultados diferentes. Em Porto Alegre (RS), foi encontrada taxa de 1,4% casos de DA ao ano em idosos acima de 65 anos (Volpe et al., 2009). Em Catanduva, interior de São Paulo, verificou incidência de 0,7% casos de DA ao ano (Nitrini et al., 2004).

As demências, no geral, são doenças neurodegenerativas progressivamente limitantes e incapacitantes. São síndromes caracterizadas por declínio cognitivo que interfere na capacidade funcional e, consequentemente na autonomia para as atividades de vida diária dos indivíduos (Ferretti, 2012). Especificamente, a DA é uma forma de demência que, classicamente, tem início lento e insidioso, curso progressivo caracterizado por alterações cognitivas, funcionais e comportamentais (Caramelli, 2000; Ferretti, 2012).

O diagnóstico clínico da DA baseia-se na observação de quadro clínico compatível e na exclusão de outras causas de demência por meio de

exames laboratoriais e de neuroimagem estrutural. Nesses casos, a tomografia computadorizada e, particularmente, a ressonância magnética revelam atrofia da formação hipocampal e do córtex cerebral. O principal achado neuropatológico são as placas senis e os emaranhados neurofibrilares (Caramelli, 2002). As placas senis são compostas de fibras amiloides- resultado da alteração no metabolismo da Proteína Precursora de Amilóide (APP) pelo depósito e agregação da proteína beta-amiloide, especificamente a forma Ab42. O acúmulo dessas placas pode estar associado a alterações cognitivas na DA, particularmente ao déficit de aprendizado e memória (Turner et al., 2003). Há ainda os emaranhados neurofibrilares que são formados pelo acúmulo de pares da proteína Tau (Turner et al., 2003). Os déficits cognitivos observados na DA são atribuídos a uma perda da função colinérgica no córtex e no hipocampo (Ballard et al., 2005) e diferentes estudos demonstram que os anticolinérgicos, assim como várias lesões do sistema colinérgico, podem prejudicar o desempenho em tarefas cognitivas e de atenção (Pruessner et al., 2003; Steptore, 2007; Clow et al., 2010).

A investigação de indivíduos com CCSD permite a identificação de fatores de risco modificáveis, para os quais estratégias preventivas e de tratamento podem impedir ou retardar o agravamento do quadro. Neste contexto, a exposição ao Pb pode ser um dos fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de demência.

Segundo o *NTPdo U.S. Department of Health and Human Services* (NTP, 2012), não há evidência suficiente, ou seja, estudos epidemiológicos com qualidade, consistência e poder estatístico, que demonstre a associação entre exposição ambiental ao Pb ($Pb < 10 \mu g/dL$) e o desenvolvimento de DA em humanos. Entretanto, a EPA nos EUA, destaca a existência de evidências em estudos animais que demonstraram que a exposição ao Pb nos estágios iniciais de vida está associada, na idade avançada, com marcadores patológicos da DA. Particularmente, a exposição de ratos (Basha et al., 2005) e macacos (Zawia; Basha, 2005) ao Pb durante o período de desenvolvimento se associou à expressão aumentada

da APP. Entretanto, quando adultos, os roedores não apresentaram aumento do depósito da β A cerebral, tampouco sinais de demência (Basha et al., 2005). Em macacos, a exposição ao Pb na fase lactente se associou ao aumento da expressão dos genes relacionados à DA e à APP quando idosos, apresentando patologia semelhante a DA (Basha et al., 2008).

As evidências em animais suscitam a hipótese de que a exposição ambiental ao Pb ao longo da vida pode estar associada ao desenvolvimento de um comprometimento cognitivo durante o envelhecimento.

1.4 NEUROBIOLOGIA DO ESTRESSE E OS EFEITOS COGNITIVOS E A EXPOSIÇÃO AO CHUMBO

Situações novas, imprevisíveis, de difícil probabilidade de controle e com objetivo de avaliação social ativam a resposta de estresse e provocam a ativação do Sistema Adrenal Medular (SAM) e do eixo HPA (Hipófise-Pituitária-Adrenal). Dessa forma, mediante uma situação estressora, o SAM libera as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e, sucessivamente, ocorre ativação do eixo HPA, com liberação do hormônio corticotrofina (CRH) e, posterior secreção do hormônio (ACTH) pela glândula pituitária. O ACTH, por sua vez, induz a secreção dos glicocorticoides (corticosterona em animais e cortisol em humanos)(Sapolsky, 2000; Shonkoff, 2009).

Em relação à adrenalina, a sua liberação aumenta a frequência cardíaca, o aporte de oxigênio e a biodisponibilidade de glicose como resposta metabólica. Além disso, ela aumenta a produção de fatores anti-inflamatórios e de coagulação e aciona funções cognitivas como atenção e memória para tomada de decisão (Sapolsky, 2000; Lupien, 2007). Os glicocorticoides, por serem lipossolúveis, atravessam facilmente a barreira hematoencefálica e ligam-se a receptores específicos, o que permite a regulação do eixo HPA que inibe subsequentes liberações de CRH e ACTH

em um sistema de retroalimentação negativa (feedback negativo) (Lupien, 2007). Especificamente, o cérebro se liga a dois tipos de receptores: os mineralocorticoides (MR) ou receptores tipo I, com os quais o cortisol tem alta afinidade; e os receptores glicocorticoides (GR) ou receptores tipo II, com menor afinidade. Mediante concentrações baixas de glicocorticoides circulantes (período noturno em humanos), observa-se a ocupação de 90% dos receptores MR e 10% dos receptores GR. Já em situações de estresse ou havendo elevações circadianas da secreção dos glicocorticoides (pela manhã em humanos), os receptores MR ficam saturados e há ocupação de 67 à 74% dos receptores GR (de Kloet, 1999). Os receptores MR estão localizados prioritariamente no hipocampo, giro parahipocampal, córtex entorrinal e ínsula. Já os GR, além de presentes em regiões como núcleo paraventricular, hipocampo e giro parahipocampal, também se localizam no córtex pré-frontal (Lupien, 2002). Todas essas estruturas cerebrais, em que encontram-se os receptores de glicocorticoide, estão diretamente relacionadas à atenção, memória declarativa, aprendizado e memória operacional (Lupien, 2007). Portanto, além de regular a ativação do eixo HPA, a interação dos glicocorticoides com os receptores MR e GR modula ainda o desempenho cognitivo dependendo de sua taxa de ocupação pelos glicocorticoides circulantes. Taxas baixas de ocupação dos receptores MR (concentrações baixas de glicocorticoides) ou a saturação dos receptores GR (concentrações elevadas de glicocorticoides) estão associadas a baixo desempenho da memória. Para o seu melhor desempenho, são necessárias concentrações pouco mais elevadas de glicocorticoides mediante as quais ocorre saturação dos MR e ocupação parcial de GR (Lupien, 2007).

A exposição prolongada a estressores causa disfunção dos sistemas-alvo de resposta ao estresse que redefinem seus parâmetros de funcionamento para cima ou para baixo dos limites de normalidade. Cronicamente, essa disfunção produz efeitos secundários, dentre os quais, destacam-se: o aumento de insulina, glicose, colesterol total, triglicérides, gordura visceral, pressão arterial, proteína C, fibrinogênio; e diminuição de DHEA, HDL colesterol e o desempenho cognitivo (McEwen, 1998, Juster,

2010; Picard, 2014). Isso posto, a exposição dos neurônios a concentrações elevadas de glicocorticóides leva ao estresse oxidativo e dano molecular do neurônio, tendo como principal consequência a diminuição desse neurônio em produzir energia (Tang, 2013). O aumento de glicocorticoides também causa aumento da glicemia, alterando o metabolismo da glicose no cérebro e a sinalização da insulina, o que, por sua vez, compromete a integridade do DNA mitocondrial (Picard, 2014) e facilita a apoptose neuronal (Lee, 2004). Junto a esse processo, a alteração do metabolismo da glicose no cérebro associa-se ao aumento da fosforilação da proteína Tau (Gasparini, 2002; Salkovic-Petrsic, 2007; Correia, 2011; Santos, 2012), dos emaranhados neurofibrilares (De La Monte, 2005) e da expressão do peptídeo β A (De La Monte, 2005; Santos, 2012). Se as condições de estresse foram mantidas sem estratégias adaptativas de enfrentamento, as alterações estruturais e funcionais do hipocampo e córtex acumulam-se, o que pode levar ao CCSD e à demência (Souza-Talarico, 2011).

1.4.1 Estresse e a doença de Alzheimer

Há evidências que sugerem o envolvimento do estresse crônico no início dos processos degenerativos da doença e na sua progressão. Tal qual em um processo contínuo, as alterações na concentração de cortisol associam-se a baixo desempenho cognitivo, tanto em idosos saudáveis, quanto naqueles com queixas de memórias, CCSD e DA (Sindi, 2016). Em estudos com animais, a concentração elevada de glicocorticóides foi relacionada ao aumento das concentrações da APP e da fosforilação da proteína Tau, levando a formação dos emaranhados neurofibrilares (Kulstad, 2005; Green, 2006). Em humanos, vários estudos demonstraram que os pacientes com DA apresentam níveis mais elevados de cortisol basal do que idosos saudáveis (Davis et al., 1986; Maeda et al., 1991; Dodt et al., 1991; O'Brien et al., 1996; Hartmann et al., 1997; Swanwick et al., 1998; Umegaki et al., 2000; Souza-Talarico et al., 2010). Em contrapartida, em indivíduos com CCSD, não foram observados níveis elevados de cortisol (Wolf et al.,

2002; Lind et al., 2007; Popp et al., 2009). Apenas um estudo observou aumento dos níveis de cortisol salivar ao despertar em idosos com CCSD em comparação aos controles (Lind et al., 2007).

1.5 EXPOSIÇÃO AO CHUMBO, HORMÔNIOS DO ESTRESSE E EFEITOS NA COGNIÇÃO

Existem evidências de que a exposição ao Pb pode alterar a resposta do estresse e, de forma indireta, influenciar negativamente a cognição. Estudos em animais mostraram que a exposição materna ao Pb, mesmo em níveis baixos, altera permanentemente a função do eixo HPA, o que leva ao hipercortisolemismo basal e induzido pelo estresse, tanto nos períodos neonatal, quanto pós-desmame (Cory-Slechta et al., 2004, Virgolini et al., 2008). Outros estudos em animais revelaram concentrações elevadas de corticosterona e um retardo significativo no feedback negativo do eixo HPA em ratos expostos ao Pb (Souza-Talarico et al., 2009). Em humanos, um estudo evidenciou que crianças com concentrações elevadas de Pb apresentavam maior concentração de cortisol em resposta a um estressor físico agudo (CDC, 2012). Fortin et al. (2012) concluíram que o Pb poderia modificar a sincronia entre ACTH e CORT e, assim, exercer um efeito estimulador na produção pituitária de ACTH, alterando o mecanismo de feedback negativo e/ou induzindo uma hiporesponsividade das supra-renais à ACTH. Recentemente, a alta exposição pré-natal ao metal ($\geq 10 \mu\text{g} / \text{dL}$) foi associada à baixa concentração de cortisol, causando alterações relevantes na curva de cortisol em crianças de 12 meses de idade (Rosa et al., 2016). Em mulheres grávidas com concentrações mais elevadas de Pb, foi verificada redução da resposta do cortisol ao despertar, o que constitui importante preditor de desfechos adversos à saúde (Braun et al., 2014). Em um estudo com 126 idosos sem exposição ocupacional ao Pb, foi evidenciado associação entre concentração de Pb (Média: $2,1\mu\text{g/dL}$), maior

concentração de cortisol e de carga alostática, um marcador de estresse crônico (Souza-Talarico et al., 2017). Os autores sugerem que, mesmo em níveis abaixo do recomendado pelo NIOSH / CDC / ABLES, o Pb pode contribuir para um estado de estresse crônico representado por alterações no eixo HPA em idosos, a exemplo do perfil hipercortisolêmico diurno, baixo colesterol HDL e DHEA-S elevado (Souza-Talarico et al., 2017).

Diante do exposto, conclui-se que a exposição ao Pb e ao estresse crônico apresenta efeitos semelhantes. Ambos podem desregular o eixo HPA produzindo concentrações elevadas de glicocorticoides e alterações na responsividade do eixo a um estressor agudo. Ambos interagem com estruturas cerebrais intrinsecamente relacionadas ao aprendizado e à memória. Por último, tanto o Pb, quanto o estresse influenciam negativamente o desempenho cognitivo. De maneira isolada, o Pb ou o estresse produzem efeitos cognitivos negativos. Assim, questiona-se: Será que a combinação de Pb e cortisol em concentrações elevadas seria um fator preditor de declínio cognitivo durante o envelhecimento?

Mediante a ausência de evidências disponíveis que respondam a esse questionamento, o presente estudo tem o objetivo de analisar se a incidência de comprometimento cognitivo durante o envelhecimento está associada à exposição prévia ao Pb e ao estresse. Postula-se que indivíduos com concentrações maiores de Pb e hiper ou hiporresponsividade do eixo HPA apresentem maior risco para desenvolver comprometimento cognitivo.

2 Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar se a incidência de comprometimento cognitivo durante o envelhecimento está associada à exposição prévia ao Pb e ao perfil neuroendócrino de estresse.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar a amostra segundo o desempenho perfil cognitivo, concentração de cortisol e de Pb;
- Identificar a incidência de CCSD e demência;
- Identificar os fatores associados com a incidência de CCSD e demência.

3 Hipótese

3 HIPÓTESE

Concentrações maiores de Pb e perfil neuroendócrino alterado de estresse (hipo ou hipercortisolemia) no passado se associam com o desenvolvimento de comprometimento cognitivo após cinco anos de seguimento.

4 Método

4 MÉTODO

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de coorte prospectiva relacionado à pesquisa “Exposição a contaminantes ambientais e declínio cognitivo em idosos saudáveis: influência sobre o estresse psicológico e estresse oxidativo” (ESTUDO CONTAMINA; Processo FAPESP 2009/13911-6). Adultos com mais de 50 anos sem comprometimento cognitivo prévio avaliados em 2011 no estudo CONTAMINA foram contatados durante o período de abril à dezembro de 2016 para reavaliação do desempenho cognitivo com a finalidade de verificar se após esse período de cinco anos algum participante desenvolveu comprometimento cognitivo (Figura 1).

Figura 1 - Representação esquemática do desenho do estudo. * Fator de risco em 2011: concentração sanguínea de chumbo, concentração salivar de cortisol após estressor agudo. † desfechos possíveis em 2016: sem comprometimento cognitivo e com comprometimento cognitivo (comprometimento cognitivo sem demência ou demência classificados segundo consenso médico diagnóstico)

4.2 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE ESTUDO

A proposta do presente estudo foi desenvolvida na cidade de São Paulo por pesquisadores do ENC-EEUSP em parceria com pesquisadores do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GNCC-HCFMUSP).

4.2.1 Procedimento Ético

O projeto de pesquisa foi submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP, que emitiu parecer favorável à execução da etapa inicial do estudo (etapa 1, em 2011; CEP 0823/09) (ANEXO A) e de seguimento (etapa 2, em 2016) (ANEXO B), bem como aprovou o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO C).

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

4.3.1 Amostra

Dos 129 indivíduos incluídos no “Estudo CONTAMINA” em 2011, 69 compuseram a amostra do presente estudo. Foram excluídos 60, trinta e quatro porque não foram localizados após pelo menos três tentativas de contato por telefone, vinte e cinco que recusaram a reavaliação mesmo quando foi oferecida a realização em domicílio e 1 que foi a óbito durante o período de seguimento (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma de composição da amostra

Os 69 participantes incluídos eram predominantemente do sexo feminino, com 66,5 anos de idade em média e com aproximadamente 10 anos de escolaridade média (Tabela 1). Não foram observadas diferenças significativas entre os participantes incluídos e excluídos do estudo em relação às características sócio-demográficas, hábitos e antecedentes de saúde, desempenho cognitivo, concentração de cortisol e de exposição ao Pb (Tabela 1).

Tabela 1- Características sócio-demográficas, hábitos e antecedentes de saúde, desempenho cognitivo, concentração de cortisol e de exposição ao chumbo na amostra total e entre participantes incluídos e excluídos no estudo em 2016. São Paulo (SP), 2016

Variáveis ^a	Amostra Total em 2011 n = 129		Incluídos em 2016 n = 69	Excluídos em 2016 n = 60	p*
	Média (DP ±) ou N (%)	Min.-Max.	Média (DP ±) ou N (%)	Média (DP ±) ou N (%)	
Sócio-demográficas					
Idade	65,9 (8,0)	50-82	66,5 (8,2)	65,2 (7,9)	0,374
Escolaridade	9,8(4,4)	3-25	9,9(4,3)	9,7(4,7)	0,809
Sexo (% feminino)	106 (82,2)	-	59 (85,5)	47 (78,3)	0,358
Aposentado	53 (76,8)	-	53 (76,8)	0(0)	-
Hábitos e antecedentes de saúde					
IMC ¹	26,0(4,3)	15,8-39,3	25,4(4,1)	26,6(4,4)	0,106
DM ²	12(9,4%)	-	8(11,6%)	4(6,9%)	0,544
HAS ³	52(40,9%)	-	28(40,6%)	24(41,4%)	1,000
Ex-tabagista	31(24,6%)	-	17(24,6%)	14(24,6%)	1,000
Ex-etilista	0(0)	-	0(0)	0(0)	-
Desempenho cognitivo					
MACQ ⁴	24,0(3,1)	16-34	24,2(3,1)	23,8(3,1)	0,442
MEEM ⁵	27,6(1,5)	23-30	27,7(1,6)	27,6(1,4)	0,740
IQCODE ⁶	2,8(0,6)	1,2- 4,7	2,8(0,7)	2,7(0,6)	0,539
Chumbo					
Exposição ambiental	1,9(1,1)	0-5	1,9(1,0)	1,9(1,1)	0,978
Chumbo sangue µg/dL	2,1(1,0)	0,6 -6,1	2,0(0,9)	2,2(1,1)	0,499
Cortisol					
Diurno					
AUC Total ⁷	205,0(83,8)	26-477	199,2(75,2)	212,1(93,5)	0,401
AUC CAR ⁸	12,3(5,5)	1-29	12,2(5,2)	12,4(5,9)	0,864
Sob estresse agudo	23,5(6,1)	7-45	23,2(6,7)	23,7(5,4)	0,639
AUC TSST ⁹	21,9(12,0)	4-74	23,3(12,4)	20,7(11,3)	0,169
Percentual mudança TSST	97,7(141,6)	-87 - 627	105,1(143,1)	89,1(140,5)	0,527

¹Índice de Massa Corporal; ²Diabetes Mellitus; ³Hipertensão Arterial Sistêmica; ⁴Memory Assessment Complain Questionnaire; ⁵ Mini Exame do Estado Mental; ⁶Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; ⁷Area Under the Curve total; ⁸Area under the curve cortisol awakening response; ⁹ AUCTrier Social Stress Test

4.4 VARIÁVEIS DEPENDENTES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

4.4.1 Desempenho cognitivo

1. Mini-Exame do Estado Mental (MEEM): (Anexo D) (Sonia Brucki) composto por questões agrupadas em sete categorias: orientação temporal, orientação espacial, memória imediata, atenção e cálculo, evocação de palavras (memória pregressa), linguagem e capacidade visual construtiva (Folstein e cols., 1975). Foi validado para uso no Brasil (Nitrini e cols., 2004; Brucki e cols., 2003). Os pontos de corte que indicam alteração do estado mental variam de acordo com a escolaridade do entrevistado, sendo score menor que 20 pontos para indivíduos analfabetos, menor que 25 pontos para indivíduos com escolaridade entre um e quatro anos, menor que 26 pontos para indivíduos com escolaridade entre cinco e oito anos, menor que 28 pontos para indivíduos com escolaridade entre nove a onze anos e menor que 29 pontos para indivíduos acima de onze anos de escolaridade.

2. Bateria Breve de Rastreio Cognitivo BBRC – Nitrini et al., 1994, 1997, – composta pelo teste de figuras (ANEXO E), teste de extensão de dígito (ANEXO F) e fluência verbal. Esse teste compreende diferentes etapas do processamento mnemônico, entre elas a memória incidental, memória imediata, aprendizado, evocação tardia e reconhecimento. Uma folha de papel com 10 figuras (sapato, árvore, tartaruga, chave, avião, casa, livro, balde, pente, colher) é apresentada ao participante. Primeiramente, pergunta-se ao indivíduo o nome de cada desenho, logo em seguida, esconde-se a folha com as figuras e, então, solicita-se que o indivíduo recorde quais figuras havia na folha (memória incidental). Em seguida e por duas vezes consecutivas, mostra-se novamente a folha com as figuras por trinta segundos e solicita-se que o participante recorde após cada apresentação as figuras presentes na folha (memória imediata e aprendizado). Após uma interferência compreendida pelos testes de fluência verbal e extensão de dígitos (descritos a seguir), solicita-se novamente que

o participante recorde o maior número possível de figuras presentes na folha (evocação tardia). Finalmente, outra folha contendo 20 figuras, sendo os 10 desenhos anteriormente exibidos e 10 distratores, é, então, apresentada ao participante que precisa reconhecer as figuras anteriormente exibidas (reconhecimento). Para cada desenho corretamente evocado, pontua-se um 01, produzindo um escore total de 10 pontos para cada domínio avaliado (memória incidental, memória imediata, aprendizado, evocação tardia e reconhecimento).

3. Extensão de Dígitos – WAIS-R (Wechsler, 1981, Anexo F): Esta tarefa é subdividida em duas partes – ordem direta e ordem inversa. Na ordem direta, o experimentador lê uma sequência de dígitos na razão de um número por segundo. Após a apresentação de cada sequência o sujeito deve repetir os números na ordem em que foram lidos. Quando ocorrem erros, o sujeito tem a oportunidade de realizar o teste com outra sequência de mesmo número de dígitos. O escore é o número de dígitos na sequência máxima repetida corretamente. Na ordem inversa, o formato do teste é o mesmo, porém o sujeito deverá recordar os números de trás para frente. Os objetivos do teste na ordem direta e inversa são avaliar a capacidade de armazenamento e reverberação na memória imediata verbal (alça fonológica) e a capacidade de manter e manipular informações (executivo central), respectivamente (Lezak, 2004). Cada sequência de dígitos repetidas corretamente equivale a 1 ponto, são 6 sequências e, portanto, a pontuação máxima é de 6 pontos tanto na ordem direta como na inversa.

4. Fluência verbal: Nessa tarefa foi analisada a fluência para letras, animais e frutas. Na fluência para letras, o participante deve dizer o maior número de palavras que se iniciam com as letras F, A e S, em um minuto para cada letra. Constitui um teste clássico de função executiva (subtipo ainda indeterminado), pois o sujeito deve manter em mente uma série de regras que devem ser cumpridas ao longo da geração das palavras. Na fluência verbal para animais e frutas, o participante devia dizer o maior número de animais e de frutas durante um minuto cada. O número total de itens para

cada tarefa (letras, animais ou frutas) indica a pontuação no teste (Lezak, 2004). Seguida e por duas vezes consecutivas, mostra-se novamente a folha com as figuras por trinta segundos e solicita-se que o participante recorde, após cada apresentação, as figuras presentes na folha (memória imediata e aprendizado). Após uma interferência compreendida pelos testes de fluência verbal e extensão de dígitos (descritos anteriormente), solicita-se novamente que o participante recorde o maior número possível de figuras presentes na folha (evocação tardia). Finalmente, outra folha contendo 20 figuras, sendo os 10 desenhos anteriormente exibidos e 10 distratores, é, então, apresentada ao participante que precisa reconhecer as figuras anteriormente exibidas (reconhecimento). Para cada desenho corretamente evocado, pontua-se um 01, produzindo um escore total de 10 pontos para cada domínio avaliado (memória incidental, memória imediata, aprendizado, evocação tardia e reconhecimento).

5. Memória Lógica (Paragraph recall test, Weschler memory scale, 1981): consiste na evocação imediata e após 30 minutos de duas histórias descritas em um parágrafo cada, lidas separadamente para o participante. Cada história é composta por 25 itens relacionados a fatos da história. Cada item evocado pontua 1, sendo que a pontuação de cada história varia de 0 a 25 para evocação imediata e após 30 minutos.

4.4.2 Declínio cognitivo e desempenho funcional

1. Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE, Jorm, 1994) (ANEXO G) com 16 itens no qual um familiar do participante ou outra pessoa de seu convívio direto responde perguntas sobre o desempenho atual do participante comparado há 10 anos para desempenhar atividades do dia-a-dia. As perguntas estão relacionadas a situações em que a pessoa usa sua memória ou inteligência, e o familiar do participante deve indicar se essas situações melhoraram, permaneceram do mesmo jeito ou se pioraram nos últimos 10 anos. O escore do teste se dá

multiplicando a resposta por números de 1 a 5 (x1= muito melhor, x2= melhor, x3= não muito alterado, x4= pior, x5=muito pior), desse total geral divide-se pelo número de questões respondidas. Scores acima de 3,53 são considerados demência

2. Questionário de Atividade Funcionais (Pfeffer, 1982) (ANEXO H)- avalia o desempenho em dez atividades de vida diária que envolvem também habilidades cognitivas: controlar as próprias finanças, fazer compras, esquentar água e apagar o fogo, preparar refeições, manter-se atualizado, prestar atenção em uma notícia e discuti-la, lembrar-se de compromissos, cuidar da própria medicação, manter-se orientado ao andar pela vizinhança e ficar sozinho em casa. A pontuação da FAQ varia de 0 a 30, sendo que quanto menor a pontuação obtida pelo indivíduo, maior a sua independência e autonomia. A pontuação é dada a cada uma das questões e varia de 0 a 3 por questão, contabilizando um escore que pode ir de 0 a 30. Espera-se na não demência um resultado abaixo de 2.

3. Questionário de Mudanças Cognitivas – AD22 (Damin; Brucki, 2011) ANEXO I– composto por 22 questões sobre diminuição de atividades cognitivas, ao longo do tempo, respondidas por cuidadores/informantes do paciente. Para cada pergunta, os informantes têm as opções "sim" (sim, houve mudança de um nível anterior) ou "não" (sem alteração). Após a conclusão do teste, as respostas são classificadas atribuindo um ponto por cada resposta sim. Quanto maior o escore, pior a autonomia do paciente.

4.4.3 Queixas de Memória

1. Questionário de queixa subjetiva de memória (MAC-Q) (Crook, Feher & Larrabee, 1992) – ANEXO J - instrumento com objetivo de investigar como o indivíduo percebe sua memória no momento presente, comparando a quando tinha 40 anos de idade. A pontuação no teste pode variar de 7 até 35 pontos, sendo a pontuação máxima relacionada com percepção subjetiva

maior de disfunção na memória. As 5 primeiras questões do teste são pontuadas da seguinte forma: 1 ponto = muito melhor agora, 2 pontos = um pouco melhor agora, 3 pontos = sem mudança, 4 pontos = um pouco pior agora, 5 pontos = muito pior agora. A pergunta seis é pontuada como 2 pontos = muito melhor agora, 4 pontos = um pouco melhor agora, 6 pontos = sem mudança, 8 pontos = um pouco pior agora, 10 pontos = muito pior agora. A pontuação varia de 7 a 35 pontos, sendo a pontuação máxima relacionada com a percepção subjetiva de disfunção de memória.

2. Escala de Queixa de memória – ANEXO K composta de 7 questões sobre memória com escore de 0-14 e quanto mais alto o escore maior a queixa de memória referida pelo paciente. A escala é composta de 7 perguntas e a pontuação é de 0 a dois em cada pergunta. Pontua-se de 0 a 14 e determinado o resultado como de 0-2 = sem queixa de memória; 3-6 = queixa leve; 7-10 = queixa moderada e 11-14 = queixa acentuada.

4.4.4 Comprometimento cognitivo

Os participantes foram classificados em “sem comprometimento cognitivo”, com “comprometimento cognitivo sem demência (CCSD)” e com “demência” de acordo com os escores obtidos nos testes de avaliação cognitiva, de declínio cognitivo, desempenho funcional e queixa de memória. Os resultados desses testes foram analisados por dois neurologistas diferentes, especialistas em neurociência cognitiva e do comportamento com o intuito de se alcançar um consenso diagnóstico para os casos de comprometimento cognitivo sem demência (National Institute on Aging Alzheimer’s Association recommendation – NIAA62) e demência (DSM-IV e ICD-10). Para esse consenso foram utilizados os seguintes critérios:

- MEEM – para analfabetos – 20 pontos; para escolaridade de 1 a 4 anos – 25 pontos; de 5 a 8 anos – 26; de 9 a 11 anos – 28; superior a 11 anos – 29 pontos;

- Bateria Breve de Rastreio Cognitivo – escores abaixo de 6 pontos na memória tardia indicam comprometimento;
- Fluência Verbal – esse teste também pode ser influenciado pelo nível educacional, sendo o escore para analfabetos igual a 9, entre 1 e 7 anos de escolaridade – 12 ; e com 8 ou mais anos de escolaridade de 13 palavras por minuto (Caramelli et al., 2007);
- IQCODE - Escores acima de 3,41 associaram-se com a presença de demência;
- GDS – estabelecido nota de corte de 5.

4.5 VARIÁVEIS INDEPENDENTES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

4.5.1 Perfil neuroendócrino do estresse

O perfil neuroendócrino do estresse foi obtido a partir da concentração de cortisol sob duas condições distintas: ao longo de um dia típico (padrão diurno de secreção de cortisol) e sob estresse agudo. Para verificar a associação entre o perfil neuroendócrino do estresse no passado e o diagnóstico de comprometimento cognitivo atual foram utilizadas no presente estudo as concentrações de cortisol obtidas em 2011 na fase inicial do estudo CONTAMINA.

1. Padrão diurno de secreção de cortisol: determinado em amostras de saliva coletadas em ambiente domiciliar pelo próprio participante mediante orientações prévias. Estas amostras foram obtidas a partir de salivettes contendo algodão, colocado em tubo seco de 05 ml. Posteriormente à coleta, o paciente armazenava o material na geladeira de sua casa até o término do período de coleta quando retorna as amostras ao centro de pesquisa. As amostras de saliva foram coletadas durante dois dias

consecutivos imediatamente ao acordar, 30 minutos após acordar, às 14 horas, às 16 horas e antes de dormir à noite. As concentrações de cortisol obtidas na primeira hora após acordar evidenciam o pico circadiano deste glicocorticóide, sendo considerado um indicador confiável da atividade basal do eixo HPA (Kirschbaum, 1995; Ice, 2004). Já as concentrações de cortisol adicionais obtidas à tarde e à noite têm sido consideradas marcadores confiáveis do ritmo diurno de secreção dos glicocorticóides (Kirschbaum, 1995; Ice, 2004). **São considerados sinais de estresse crônico hiper ou hiporresponsividade de cortisol ao acordar.** Considerando que as amostras de saliva coletadas em ambiente domiciliar devem ser coletadas exatamente nos horários mencionados anteriormente e que essas amostras são coletadas pelo participante sem a presença do pesquisador, o uso de dispositivos que possam não apenas lembrar o participante sobre o horário de coleta, mas também certificar o pesquisador de que o material foi colhido no horário estabelecido consiste em ferramenta para avaliar indiretamente a confiabilidade da coleta de amostra pelo paciente. Neste sentido, o método escolhido foi o já validado e disponível para monitorar a coleta feita pelo participante e analisar a confiabilidade do horário em que a mesma foi efetuada é o Medical Event Monitoring System (MEMS®). Trata-se de um sistema eletrônico de monitorização desenvolvido para compilar o histórico de doses dos participantes composto por um frasco de plástico contendo em sua tampa um circuito microeletrônico que registra o número de vezes em que o frasco é aberto e fechado. Uma vez que a coleta tenha sido efetuada, os eventos são registrados e armazenados no MEMS®, sendo então transferidos para um computador conectado ao MEMS® através do comunicador MEMS®. Desta forma, o software analisa e apresenta ou imprime as informações relacionadas à coleta efetuada pelo paciente. Os resultados obtidos com o MEMS® são confiáveis, sendo considerado padrão ouro para analisar a confiabilidade de amostras de saliva coletadas por participantes (Kudielka, 2003).

2. Cortisol em resposta a estressor agudo “Trier Social Stress Test” (TSST). Protocolo padronizado de avaliação de stress psicossocial em

laboratório, validado e internacionalmente estabelecido em estudos envolvendo reação ao estresse, sendo capaz de estimular a ativação do eixo HPA (Kirschbaum, 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. Inicialmente o participante é orientado a elaborar sua fala a respeito de um tópico previamente estabelecido em 10 minutos (período de antecipação). Logo após, solicita-se que o indivíduo iniciar sua “apresentação” aos examinadores, na qual ele tem cinco minutos para falar sobre o tema estabelecido. Em seguida o participante é direcionado à tarefa de cálculo mental em frente aos mesmos examinadores, sem saber, no entanto, que essa tarefa duraria mais cinco minutos. O agrupamento dessas atividades em etapas, bem como as características das mesmas reproduziram as quatro situações capazes de desencadear uma resposta ao estresse: novidade, imprevisibilidade, falta de controle da situação e ameaça à auto-identidade (neste caso, a intelectualidade), estimulando, assim o sistema HPA e, conseqüentemente, a liberação de cortisol (Mason, 1968; Dickerson, 2002). **São considerados sinais de estresse crônico uma hiper ou hiporresponsividade de cortisol ao estressor agudo.** O TSST foi aplicado no período da tarde entre as 14 e 16 horas. Dez minutos e imediatamente antes do TSST foram coletadas amostras de saliva que servem como concentrações de cortisol basal. Amostras adicionais foram obtidas 15, 30, 45, 60, 75 e 90 minutos após a finalização do TSST. É de extrema importância de sejam coletadas amostras de saliva até 90 minutos após a apresentação do estímulo estressor, uma vez que vários autores têm demonstrado que é durante o período de recuperação (período após a exposição ao estressor TSST) que indivíduos idosos apresentam os mais significativos aumentos nas concentrações de cortisol (Lupiens, 1997; Kudielka, 2004).

4.5.2 Exposição ao chumbo

1- Questionário de exposição ambiental = utilizado para analisar fatores ambientais relacionados à exposição ao Pb. Composto por sete questões relacionadas à moradia, procedência da água, horta no domicílio, atividade de lazer e trabalho (Quadro 2). As questões com respostas positivas pontuam 1 (sim =1; não = 0) e a pontuação varia de 0 a 7. Esse questionário foi aplicado em 2011 e em 2016 e não foi observada diferença significativa em relação à exposição ao Pb entre esses períodos [(média 2011 = 1,88; DP = $\pm 1,1$); (média 2016 = 2,2; $\pm 1,2$); $p = 0,167$].

Quadro 2 - Fatores ambientais relacionados à exposição ao chumbo. São Paulo, 2016

Questão	Motivo da inclusão	Referências
Reside na casa há mais de 40 anos?	Casas antigas podem ter encanamento e pinturas a base de Pb	Lee et al., 2005 ATSRD, 2007 Gerhardsson et al., 1996 Morales et al., 2005
Reformou a casa recentemente?	Devido à utilização de Pb como composto de pinturas no passado, a reforma poderia dispersar partículas de Pb de pinturas antigas e corresponder a uma forma de exposição ambiental	Lee et al., 2005 ATSRD, 2007
Tem fábrica próximo à residência?	A proximidade de fábricas que emitem Pb pode ser uma fonte de exposição ambiental e podem aumentar os valores do metal no sangue	Kuno et al., 1994, 1995
A água do domicílio provém de rede encanada?	Casas antigas podem ter encanamento feito com Pb, o que elevaria a quantidade do metal na água	Gerhardsson et al., 1996 Morales et al., 2005
Tem horta em casa?	A ingestão de alimentos expostos ao Pb pode representar fonte de contaminação	Paoliello et al., 2003 Kuno, 2009
Desenvolve alguma atividade de lazer como pintura, cerâmica?	Algumas tintas podem usar como solvente o Pb, que elevaria a exposição ao metal	ATSRD, 2007
Exerceu alguma atividade de trabalho com chumbo? (fábrica, pintor, ceramista, frentista)	Essas atividades poderiam levar a exposição ao Pb	ATSRD, 2007

Adaptado de Kuno, Rubia. **Valores de referência para chumbo, cádmio e mercúrio em população adulta da Região Metropolitana de São Paulo**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2010.

Amostras de sangue foram coletadas para análise da concentração de Pb. As amostras de sangue venoso foram coletadas em jejum (6 mL) na veia antecubital em tubos anticoagulantes de heparina (Vacutainer®, EDTA) e de metalfree. Essas amostras foram centrifugadas a 800 xg durante 10 minutos. O plasma foi fraccionado e imediatamente congelado a -80 °C. As amostras de sangue foram analisadas pela técnica de espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (*inductively coupled plasma mass spectrometry* – ICP-MS) para análise das concentrações de Pb no sangue sendo considerado método confiáveis capaz de detectar presença do Pb, mesmo em baixas concentrações. As análises foram realizadas no laboratório de Toxicologia do Departamento de Análises Clínicas, Toxicologia e Bromatologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP - Ribeirão Preto, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Fernando Barbosa Júnior. A fim de verificar a exatidão e a precisão da mensuração foram usados dois materiais de referência (QMEQAS07B06 e QMEQAS07B03) pelo Sistema Externo de Avaliação da Qualidade (EQAS) produzido pelo Instituto Nacional de Saúde Pública de Quebec, Canadá (INSPQ). A calibração foi realizada, os valores obtidos neste estudo foram de acordo com os valores de referência conforme com o teste t de Student com uma confiança de 95% (Batista et al., 2009). Os valores e os intervalos de confiança foram fornecidos pelo INSPQ.

Para verificar a associação entre a exposição ao Pb no passado e o diagnóstico de comprometimento cognitivo atual foram utilizadas, no presente estudo, as concentrações de Pb obtidas em 2011 na fase inicial do estudo CONTAMINA.

4.6 VARIÁVEIS MODERADORAS OU DE CONFUSÃO E MÉTODO DE AVALIAÇÃO

1. Dados sócio-demográficos (ANEXO L): composto por questões relativas à identificação pessoal, idade, sexo, escolaridade (em anos de estudo), hábitos e antecedentes de saúde (AVC prévio, tabagismo, etilismo, DM, HAS), classificação econômica de acordo com os novos critérios estabelecidos pela ABEP (Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas - Critérios de Classificação Econômica no Brasil 2015 – CCEB) (ABEP). Esse método de classificação pontua bens duráveis do domicílio e o nível de escolaridade. O CCEB procura prever o poder de compra das pessoas e famílias, dividindo em classes econômicas. As questões são referentes a bens duráveis e sua quantidade, número de cômodos no domicílio, grau de instrução e renda média mensal.

2. Global Depression Scale. (ANEXO M): adaptada e validada para a população brasileira. 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).

4.7 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Os participantes foram contatados por telefone para agendamento da avaliação cognitiva e funcional no Centro de referência em distúrbios cognitivos (CEREDIC). No dia agendado, após manifestarem sua concordância em participar do estudo no TCLE, os pacientes foram

submetidos aos testes de avaliação cognitiva, de declínio cognitivo, desempenho funcional, avaliação subjetiva de estresse e humor, bem como caracterização sócio--demográfica e de exposição ambiental ao Pb (somente questionário). Toda essa avaliação teve duração média de 60 minutos e todas foram conduzidas individualmente por um único pesquisador, previamente treinado para aplicação dos testes em duas sessões de treinamento de aproximadamente 60 minutos cada. O treinamento foi composto por demonstração sobre da aplicação e pontuação do teste, além de uma tarefa de simulação, na qual o pesquisador deveria simular a aplicação dos testes em um paciente fictício. Após a avaliação, os resultados obtidos nos testes foram transcritos para uma planilha, cujos dados foram analisados por dois neurologistas independentes para o consenso diagnóstico, conforme descrito anteriormente. Os participantes com diagnóstico de CCSD foram contatados por telefone para avaliação específica no CEREDIC.

4.8 TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Inicialmente foram realizadas análises descritivas das variáveis dependentes, independentes e de confusão utilizando estatística descritiva com frequência absoluta, relativa, medidas de tendência central e dispersão. As variáveis foram analisadas quanto à distribuição normal e mediante a ausência de tal distribuição os dados foram para analisar a concentração de cortisol secretada ao longo do dia (padrão diurno de secreção de cortisol) e após estresse agudo (TSST) foi calculada a área sob a curva (AUC). Esse 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 dia (Figura 3B) ou ao longo do experimento com o TSST (Figura

3B). Calcula-se, assim a área de cada trapézio, sendo que a somatória dessas áreas representa uma medida global de secreção de cortisol. O percentual de mudança do cortisol ao TSST foi calculado utilizando a fórmula $[100 \times (\text{concentração 15min após o término do TSST} - \text{concentração antes de iniciar o TSST}) / \text{concentração antes de iniciar o TSST}]$.

Figura 3 - Representação esquemática da área sob a curva. São Paulo, 2016

Para análise comparativa entre dois grupos (incluídos x não incluídos; com ou sem comprometimento cognitivo) foi utilizado teste T-Student. Para comparação de medidas repetidas (BBRC, Memória Lógica curto e longo prazo, questionário de exposição ao Pb 2011 e 2016) foi utilizado o teste ANOVA para amostras repetidas com correção de esfericidade Greenhouse. Para análise da associação entre a incidência de comprometimento cognitivo e a exposição ao Pb e a concentração de cortisol foi utilizada regressão logística, tendo como variável categórica dependente o CCSD (presente x ausente), variáveis independentes de interesse (questionário de exposição

ao Pb, Pb no sangue, concentração de cortisol – AUCTotal, AUCCAR, AUC TSST, Percentual de mudança de cortisol TSST) e variáveis de confusão (idade, escolaridade, sexo, HAS, DM, ex-tabagismo, escore GDS). Nas análises de regressão logística, foi utilizado o fator de inflação de variância (VIF) para análise de multi-colinearidade entre as variáveis, além do método Lasso de seleção de variáveis. O nível de significância utilizado para todos os testes foi de 5% ($p < 0,05$, 95% de intervalo de confiança), sendo os cálculos estatísticos conduzidos no programa SPSS (versão 14.0).

5 Resultados

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA, HÁBITOS E ANTECEDENTES DE SAÚDE

Os participantes eram em sua maioria do sexo feminino, pertencentes à faixa etária entre 55 e 86 anos, com aproximadamente 10 anos de estudo em média, aposentados e pertencentes predominantemente à classe econômica C. Dos 69 participantes incluídos, 18 (26,1%) apresentaram CCSD. Não houve diferença significativa entre os indivíduos com e sem CCSD em relação às características sócio-demográficas, conforme os dados da Tabela 2.

Tabela 2 - Caracterização sociodemográfica na amostra total e segundo comprometimento cognitivo sem demência. São Paulo (SP), 2016

Variáveis	COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEM DEMÊNCIA				
	Amostra Total N = 69		Sim N = 18	Não N = 51	
	Média (DP ±) ou N (%)	Min.-Max.	Média (DP ±) ou N (%)	Média (DP ±) ou N (%)	<i>p</i> *
Idade	71,5(8,2)	55-86	73,7(8,4)	70,9(8,0)	0,215
Escolaridade	9,9(4,3)	3-20	8,6(3,9)	10,4(4,3)	0,132
Sexo (% feminino)	59(85,5)	-	14(77,8)	45(88,2)	0,279
Aposentado (% sim)	53(76,8)	-	14(77,8)	39(76,5)	0,910
Classe socioeconômica					
A	3(4,3)	-	1(5,6)	2(3,9)	0,376
B1	8(11,6)	-	1(5,6)	7(13,7)	
B2	19(27,5)	-	3(16,7)	16(31,4)	
C1	28(40,6)	-	9(50,0)	19(37,3)	
C2	10(14,5)	-	3(16,7)	7(13,7)	
D-E	1(1,4)	-	1(5,6)	0(0)	

*Teste T-Student.

Em relação aos hábitos e antecedentes de saúde a maioria dos participantes não fazia uso de medicações, não tinha doença crônica e estava com IMC considerado adequado para a idade. Dos que tinham alguma doença crônica, a HAS foi a mais prevalente. Não houve diferença significativa entre os indivíduos com e sem CCSD em relação aos hábitos e antecedentes de saúde, de acordo com os dados da Tabela 3.

Tabela 3 - Hábitos e antecedentes de saúde na amostra total e segundo comprometimento cognitivo sem demência. São Paulo (SP), 2016

Variáveis ^a	COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEM DEMÊNCIA			p*
	Amostra Total N =69	Sim N =18	Não N = 41	
	Média (DP ±) ou N (%)	Média (DP ±) ou N (%)	Média (DP ±) ou N (%)	
DM ¹	8(11,6)	2(11,1)	6(11,8)	0,941
HAS ²	28(40,6)	10(55,6)	18(35,3)	0,132
AVC ³	1(1,4)	1(5,6)	0(0)	0,090
IMC ⁴	25,9(4,2)	25,2(3,5)	26,2(4,5)	0,438

¹Diabetes mellitus; ² Hipertensão Arterial Sistêmica; ³Acidente Vascular Cerebral; ⁴Índice de Massa Corporal

5.2 AVALIAÇÃO COGNITIVA

Controlando para idade e escolaridade, os participantes com CCSD tiveram pior desempenho nos testes de fluência verbal (FAS, animais, frutas e instrumentos musicais) e extensão de dígitos (Tabela 4). A escolaridade influenciou os escores em todos os testes ($p < 0,002$).

Tabela 4- Escore médios nos testes de avaliação cognitiva segundo comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016

Variáveis	Amostra Total N = 69	COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEM DEMÊNCIA			
		Min.- Max.	Sim N = 18	Não N = 51	p^*
			Média (DP $\pm$) ou N (%)	Média (DP $\pm$) ou N (%)	
MEEM ¹	26,0(5,0)	0-30	25,4(2,7)	26,7(4,2)	0,207
Palavras com F	13,1(4,5)	2-22	9,2(4,1)	14,5(3,8)	<0,001
Palavras com A	12,5(4,8)	2-27	8,8(4,6)	13,8(4,2)	<0,001
Palavras com S	12,7(4,9)	1-24	8,1(5,1)	14,3(3,7)	<0,001
Animais	14,6(4,5)	4-27	10,7(3,7)	16,0(3,9)	<0,001
Frutas	13,9(3,1)	8-23	11,1(1,9)	14,0(3,1)	<0,001
Instrumentos musicais	10,0(3,0)	4-17	7,2(2,5)	11,0(2,6)	<0,001
Extensão de Dígitos- Ordem Direta	4,9(0,9)	3-7	4,4(0,8)	5,0(0,9)	0,024
Extensão de Dígitos- Ordem Inversa	3,7(0,85)	2-5	3,2(0,7)	3,8(0,8)	0,003

¹Mini-Exame do Estado Mental; * teste T-Student. Valores em negrito indicam diferença significativa entre os grupos ($p \leq 0,05$).

Na BBRC, controlando para idade e escolaridade, os participantes com CCSD tiveram pior desempenho na memória imediata 2 e tardia em relação àqueles sem CCSD (Figura 4). Não houve diferença significativa na nomeação, percepção, memória incidental, imediata e reconhecimento das figuras da BBRC entre os grupos ($p \geq 0,083$). A idade influenciou os escores da BBRC ($p = 0,002$).

* indica diferença significativa entre os grupos ($p \leq 0,05$). ANOVA para amostras repetidas. BBRC = Bateria Breve de Rastreio Cognitivo.

Figura 4 - Escore médio na Bateria Breve de Rastreio Cognitivo segundo o comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016

No teste de memória lógica, controlando para idade e escolaridade, os participantes com CCSD tiveram desempenho pior na evocação de curto e longo prazo em comparação aos participantes sem CCSD (Figura 5).

* indica diferença significativa entre os grupos ($p \leq 0,05$). ANOVA para amostras repetidas. A = Memória Lógica A; B = Memória Lógica B.

Figura 5 - Escore médio no teste de Memória Lógica segundo o comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016

5.3 AVALIAÇÃO FUNCIONAL E DE DECLÍNIO COGNITIVO

Os participantes com CCSD apresentaram maior mudança cognitiva ao longo do tempo (AD22) do que aqueles sem CCSD (Tabela 5). Não foi observada diferença significativa entre os grupos nos testes de avaliação funcional (Pfeffer) e de declínio cognitivo (IQCODE; Tabela 5).

Tabela 5- Escore médios nos testes de avaliação funcional e de declínio cognitivo na amostra total e segundo comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016

Variáveis	COMPROMETIMENTO COGNITIVO				
	SEM DEMÊNCIA				
	Amostra Total N = 69		Sim N = 18	Não N = 51	
	Média (DP ±) ou N (%)	Min.-Max.	Média (DP ±) ou N (%)	Média (DP ±) ou N (%)	p*
IQCODE ¹	3,2(0,3)	2,8-4,8	3,4(0,6)	3,1(0,1)	0,076
AD22 ²	2,0(3,3)	0-18	4,2(5,2)	1,3(1,9)	0,033
Pfeffer ³	0,8(1,3)	0-6	1,3(2,0)	0,6(0,9)	0,149

¹Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; ²Questionário de mudança cognitiva; ³Questionário de atividades funcionais de Pfeffer; * teste T-Student. Valores em negrito indicam diferença significativa entre os grupos ($p \leq 0,05$).

5.4 QUEIXA DE MEMÓRIA E DEPRESSÃO

Os participantes com CCSD apresentaram maior escore na EQM do que aqueles sem CCSD (Tabela 6). Não foi observada diferença significativa entre os grupos nos instrumentos IQCODE e GDS (Tabela 6).

Tabela 6- Escore médios nos testes de avaliação de queixa de memória e depressão na amostra total e segundo comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016

Variáveis	COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEM DEMÊNCIA				
	Amostra Total N = 69	Min.-Max.	Sim N = 18	Não N = 51	p*
			Média (DP ±) ou N (%)	Média (DP ±) ou N (%)	
EQM ¹	5,6(3,4)	0-14	7,1(3,4)	5,1(3,2)	0,037
MACQ ²	24,5(5,4)	0-34	24,7(7,5)	24,9(3,1)	0,881
GDS ³	3,0(2,8)	0-13	4,1(3,3)	2,7(2,6)	0,075

¹Escala de Queixa de Memória; ²Questionário de queixa subjetiva de memória; ³ Escala de depressão Geriátrica. * teste T-Student. Valores em negrito indicam diferença significativa entre os grupos (p ≤ 0,05).

5.5 EXPOSIÇÃO AO CHUMBO

Não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação à exposição ambiental obtida pelo questionário de fatores do ambiente e nem em relação à concentração de Pb no sangue (Tabela 7). Vale ressaltar que os valores de Pb encontrados nas amostras de sangue dos participantes do estudos estavam abaixo dos valores de referência, muito embora o esperado seja que não haja concentração nenhuma desse metal no sangue.

Tabela 7 - Exposição ao chumbo segundo o comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016

Variáveis	COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEM DEMÊNCIA				
	Amostra Total N = 69		Sim N = 18	Não N = 51	p*
	Média (DP ±) ou N (%)	Min.-Max.	Média (DP ±) ou N (%)	Média (DP ±) ou N (%)	
Exposição ambiental ao chumbo	1,8(1,1)	0-4	2,0(0,9)	1,8(1,1)	0,435
Chumbo sangue µg/dL	2,0(0,9)	0,6-4,5	2,0(1,0)	2,1(0,9)	0,677

Exposição ambiental ao chumbo = escore no questionário de exposição ambiental em 2011. * teste T-Student.

5.6 PADRÃO NEUROENDÓCRINO DO ESTRESSE

Na avaliação do cortisol, observou-se que os indivíduos com CCSD apresentaram concentrações de cortisol menores pela manhã (AUCCAR) e maior reatividade ao estressor agudo (Percentual TSST) em comparação ao grupo sem CCSD (Tabela 8). Os participantes com CCSD apresentaram uma reatividade ao TSST 2,09 vezes maior do que os sem CCSD.

Tabela 8 - Média da concentração de cortisol ao longo do dia (AUCTotal), pela manhã (AUCCAR) e frente a um estressor agudo (AUCTSST e Percentual TSST) na amostra total e segundo comprometimento cognitivo. São Paulo (SP), 2016

Variáveis	COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEM DEMÊNCIA				
	Amostra Total N = 69	Min.-Max.	Sim N = 18	Não N = 51	p*
			Média (DP ±) ou N (%)	Média (DP ±) ou N (%)	
AUC Total Basal ¹	199,2(75,2)	26-437	180,5(73,4)	207,9(76,5)	0,201
AUCCAR ²	12,2(5,2)	1-29	9,8(4,6)	13,2(5,1)	0,018
AUC(TSST) ³	23,3(12,4)	6-74	22,8(11,1)	24,3(14,1)	0,691
Percentual de mudança TSST ⁴	105,1(143,1)	-78 -586	174,5(164,9)	83,4(127,9)	0,019

¹Area sob a curva; ²Area sob a curva cortisol basal ao acordar; ³ Area sob a curva após TSST. * teste T-Student. Valores em negrito indicam diferença significativa entre os grupos (p≤0,05).

5.7 INCIDÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO E FATORES ASSOCIADOS

Considerando as variáveis de interesse, observa-se, na tabela 8, que controlando para características sócio-demográficas, hábitos e antecedentes de saúde, somente o percentual de mudança do cortisol ao TSST está associado à incidência de CCSD. A cada 10 unidades de aumento nesse percentual aumenta a chance de ser CCSD em 6% (Tabela 9), ou seja, participantes mais reativos ao estresse agudo tiveram maior chance de desenvolver CCSD. Não foi observada associação dos indicadores de exposição ao Pb na incidência de demência.

Tabela 9 - Fatores Associados ao comprometimento cognitivo sem demência, exposição ao chumbo e concentração de cortisol. São Paulo (SP), 2016

VARIÁVEIS	B	EXP(B)	IC 95%		p
			Min.	Máx.	
Idade	0,104	1,110	0,977	1,260	0,109
Sexo	2,629	13,856	1,006	190,912	0,050
Escolaridade	0,055	1,056	0,824	1,354	0,667
Ex-fumante	-0,171	0,843	0,069	10,293	0,894
DM	-0,243	0,784	0,020	30,511	0,896
HAS	1,457	4,294	0,546	33,755	0,166
GDS 2011	0,047	1,049	1,049	0,633	0,854
GDS 2016	0,583	1,792	1,792	1,102	0,019
Exposição ambiental ao Pb	-0,050	0,951	0,951	0,446	0,897
Pb no sangue	0,063	1,065	0,347	3,275	0,912
AUC Total	0,004	1,004	1,004	0,985	0,651
AUC CAR	-0,109	0,896	0,896	0,659	0,486
AUC TSST	-0,028	0,972	0,972	0,896	0,500
Percentual TSST	0,006	1,006	1,001	1,011	0,027

DM = Diabetes mellitus; HAS = Hipertensão arterial sistêmica; Exposição ambiental ao Pb = escore do questionário de fatores ambientais de exposição ao Pb; AUC Total = Área sob a curva ao longo do dia; AUC CAR = Área sob a curva ao acordar; AUC TSST = Área sob a curva após TSST. Valores em negrito indicam associação significativa ($p \leq 0,05$).

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

A discussão dos resultados está organizada conforme os objetivos e os dados são interpretados com vistas à hipótese inicial. Todavia, antes de apresentar a discussão, segue breve comentário sobre as características sociodemográficas, hábitos e antecedentes de saúde da amostra para contextualizar a interpretação dos resultados obtidos.

A amostra foi composta predominantemente por adultos e idosos, do sexo feminino, com escolaridade média de 9,8 anos, aposentados que permanecem exercendo atividades laborais e distribuídos em classes econômicas diferentes - embora haja prevalência daqueles classificados como classe C. Esses dados confirmam achados do censo IBGE 2010, em que foi observada a participação de pessoas aposentadas ou pensionistas do instituto de previdência oficial na população em atividade no mercado de trabalho. Em 2010, a taxa de ocupação desse contingente alcançou 25,8%, sendo 32,3% entre os homens e 20,9% entre as mulheres (IBGE, 2010).

Conforme o IBGE, o grupo etário com mais de 65 anos é composto, predominantemente, por mulheres (IBGE, 2005), achado que corrobora as características da amostra desta pesquisa. Da mesma forma, o nível educacional da amostra reflete os dados constatados no censo de 2010, ou seja, de que a taxa de alfabetização aumentou nos últimos anos (IBGE, 2010). Adicionalmente, o Brasil registrou queda de 1,5 milhão de analfabetos funcionais entre 2004 e 2009. Reduções mais expressivas ocorreram nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, porém os estados do norte ainda têm a maior taxa (12,6%) em relação aos demais. O Sudeste tem o menor índice de analfabetos funcionais (9,6%), sendo que as pessoas idosas apresentam, em média, 3 a 4 anos de estudo (PNAD, 2002; IBGE, 2010).

Em relação aos antecedentes de saúde, predominaram participantes sem doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) e, dentre os que as

possuíam, a hipertensão arterial foi a mais frequente (aproximadamente 40,6%), seguida pela Diabetes Melitus (11,6%). Esses dados encontrados se assemelham ao perfil da pesquisa nacional de saúde de 2013, em que, do total de pessoas com idade entre 60 e 64 anos, 44,4% referiram diagnóstico de hipertensão. Anteriormente, essa proporção era de 52,7% entre pessoas de 65 a 74 anos e de 55,0% entre aquelas com 75 anos ou mais. Já o índice de diabetes desse estudo foi um pouco menor do que o verificado na Pesquisa Nacional de DCNT (19,9%) para as pessoas de 65 a 74 anos (IBGE, 2013).

O percentual de ex-tabagistas do estudo foi de 24,6%, considerando o período de 1989 a 2010. Esse achado reflete a queda de 46% na taxa de fumantes no Brasil em consequência das Políticas de Controle do Tabagismo, estimando-se que cerca de 420.000 mortes foram evitadas nesse período (Levi et al., 2012). Em relação à idade, a prevalência do tabagismo no Brasil foi de 50,9% entre pessoas de 60 a 69 anos; de 40,5% naqueles entre 70 a 79 anos; e de 7,6% entre aqueles com mais de 80 anos. Em idades mais avançadas, foi identificada diminuição da prevalência de tabagismo (Freitas et al., 2010; Zaitune et al., 2012).

De modo geral, observa-se que a presente amostra possui características sociodemográficas e perfil de antecedentes de saúde semelhante ao da população idosa brasileira. Entretanto, os participantes eram mais escolarizados, tinham menos DCNT e baixo percentual de tabagismo e etilismo. Em uma análise genérica, evidencia-se um perfil sociodemográfico e de saúde com predomínio de características mais protetoras do processo saúde-doença do que de elementos de desgaste, o que pode refletir menor vulnerabilidade ao adoecimento se comparada à população brasileira. Embora as variáveis relacionadas a tais características tenham sido controladas nas análises estatísticas, essas diferenças em relação à população idosa brasileira podem produzir erros sistemáticos nos resultados e devem ser, portanto, consideradas na generalização dos resultados para a população idosa brasileira.

6.1 PREVALÊNCIA DE COMPROMETIMENTO COGNITIVO SEM DEMÊNCIA

Corroborando estudos anteriores, nesta pesquisa, observou-se 26,1% de incidência de CCSD. Um estudo de revisão sistemática sobre incidência e prevalência de CCL e CCSD - junto a 35 estudos conduzidos na Europa, América do Norte, Ásia, Austrália e África - obteve uma prevalência global de CCSD entre 5,1 a 35,9%, sendo os percentuais mais baixos observados na Itália e os mais altos na Nigéria (Ward, 2012). Prevalência semelhante à obtida no presente estudo foi observada nos EUA, onde o percentual de CCSD variou entre 22,6% e 22,8% (Ward, 2012).

As prevalências de CCSD e CCL são variáveis e há diferenças em suas taxas ao comparar países desenvolvidos e em desenvolvimento. Nos EUA, foi observada prevalência de CCSD de 11,7%, em estudo realizado com pessoas acima de 71 anos, de ambos os sexos, com escolaridade média de 3,5 anos (Plasmam et al., 2008). No Canadá, em estudo realizado com 2005 indivíduos acima de 65 anos, em 36 cidades de cinco regiões, verificou-se prevalência de CCSD de 16,8%, com predomínio em pacientes internados nas instituições de longa permanência. (Graham et al., 1997). Em países europeus, as prevalências de CCSD e CCL também são bastante variáveis. Um estudo italiano observou prevalência de CCSD de 20,6% junto a 968 indivíduos com mais de 65 anos de idade e 5 anos escolaridade média (Prencipe, 2003). Já em países em desenvolvimento, em um estudo multicêntrico desenvolvido em países da América Latina (Cuba, Venezuela, Porto Rico, México, República Dominicana, Peru), China e Índia com 18.000 participantes com idade de 65 anos ou mais, foi verificado predomínio de mulheres, sendo o nível de instrução maior em Cuba (17,9% com ensino superior) e menor no México e na Índia (25% e 51% de analfabetos). O estudo observou uma prevalência de CCL entre 0,8% a 4,3% e não foram encontradas associações com idade ou nível de instrução, mas houve uma associação de baixa intensidade com o gênero masculino (Sosa et al.,

2012). No Brasil, um estudo clínico de caso-controle, desenvolvido na Clínica de Memória do Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo, apontou prevalência de CCL entre 5% e 10%, tendo 75% das mulheres apresentado média etária de 71,2 anos ($\pm$ 7,9 anos) e nível médio de escolaridade (Diniz et al., 2008). Em estudo transversal observacional realizado na cidade de Santo Antônio de Pádua (estado do Rio de Janeiro), com 870 idosos acima de 60 anos (65,9% mulheres com idade média de 72,1 anos), foi encontrada prevalência de CCL de 20% nos indivíduos acima dos 65 anos de idade e de 28,6% entre aqueles analfabetos (Lacs et al., 2005). Em São Paulo, na cidade de Ribeirão Preto, foi avaliada uma amostra de 1.145 idosos, com idade média de 70,9 anos e até 4 anos de escolaridade, sendo encontrada prevalência de 18,9% para CCL (Lopes et al., 2007). Em Tremembé, também no estado de São Paulo, um estudo transversal realizado com 630 idosos - 63% mulheres, com idade média de 71,3 anos e 4,9 anos de estudo- verificou prevalência de 19,5% (Cesar, 2012).

Com base nos estudos apresentados, observa-se que as taxas de prevalência de CCSD ou CCL obtidas nos diferentes estudos é bastante variável. Fatores metodológicos, como critérios diagnósticos adotados e testes neuropsicológicos aplicados, podem explicar a ampla faixa de variação nas taxas de prevalência. Estudos que adotaram a classificação CCSD podem ter uma taxa de prevalência maior, pois essa classificação de comprometimento cognitivo é menos restritiva que a utilizada para CCL (Graham et al., 1997). O CCL tem como critérios: queixa de diminuição de memória pelo paciente, relato de piora na queixa de memória, ausência de demência, ausência de déficit nas atividades de vida diária, alteração de memória em comparação a idosos de mesma faixa etária e escolaridade comprovada em avaliação clínica (Morris, 2012). Já o CCSD pode incluir indivíduos que não apresentam declínio evidente ou com queixa do mesmo (Graham, 1997). Além disso, diferenças em relação às características da amostra, como idade, escolaridade, sexo, incidência de DCNS, história de etilismo e tabagismo, são fatores importantes a serem considerados na

interpretação dos achados. Sabe-se, por exemplo, que a idade (citada em diversos estudos anteriores), o baixo nível de escolaridade e a predominância do sexo feminino (Jorm, 1998; Caramelli, 2002; Laks, 2005) são fatores associados à prevalência de CCSD e CCL. Ainda, há estudos que relatam aumento de doenças cerebrovasculares como consequência do hábito de fumar, o que aumentaria o risco para DA (Barghva, 2006; Rooney, 2014). Em nossa amostra, nenhum desses fatores esteve associado à prevalência de CCSD. Entretanto, há que se considerar que, exceto pelo sexo, a amostra apresentou um perfil com predomínio de fatores de proteção (pouca idade, baixa porcentagem de DCNS, tabagismo e etilismo) e que isso pode explicar a ausência de associação significativa desses fatores à incidência de CCSD no presente estudo.

6.2 COMPROMETIMENTO COGNITIVO E EXPOSIÇÃO AO CHUMBO

Contrariando uma das hipóteses do presente estudo, a incidência de comprometimento cognitivo durante o envelhecimento não se associou à exposição prévia ao Pb. A incidência de CCSD não esteve associada à concentração de Pb no sangue, tampouco à exposição ambiental- avaliada pelo questionário de fatores de exposição. Além disso, não foi observada diferença significativa na concentração média de Pb no sangue entre os indivíduos com e sem CCSD. Corroborando nossos achados, em uma coorte composta por 188 idosos (Idade média de 69,2 anos) residentes da China não encontraram associação significativa entre a concentração média de Pb no sangue (média = 0,4 ug/dL) e o desempenho cognitivo (aprendizagem, memória declarativa e fluência verbal) (Gao, 2008). Outro estudo de coorte conduzido com 466 idosos do sexo masculino (Idade média de 68,7 anos) também não observou associação significativa entre a concentração sanguínea de Pb (mediana = 4 ug/dL) e a diminuição do desempenho ao

longo do tempo em análise feita com o MEEM (Environ Health Perspect, 2007; Shid, 2007). Um estudo de 2006, não evidenciou associação significativa entre a concentração de Pb no sangue (média = 3,4 ug/dL) e o desempenho cognitivo em uma amostra de 994 idosos (idade média de 59,4 anos) (Shi et al., 2006). De modo semelhante ao presente estudo, esses achados (foram obtidos em indivíduos com idades entre 55 e 70 anos, concentrações baixas de Pb no sangue e sem exposição ocupacional. Outros estudos, entretanto, observaram que quanto maior a concentração de Pb, pior o desempenho cognitivo em tarefas relacionadas à memória, fluência verbal, atenção, função executiva e habilidades visuo-espaciais (Shih et al., 2006). No entanto, esses achados foram obtidos, em sua maioria, junto a indivíduos mais jovens (entre 40 a 60 anos de idade); com história de exposição ocupacional ao Pb; concentração de Pb, no mínimo, duas vezes maior (entre 5 ug/dL a 32 ug/dL) que a obtida no presente estudo; e dosada em amostras de tecido ósseo (tíbia ou patela) (Payot et al., 1998). Apesar da dosagem de Pb no sangue ser um importante marcador de exposição atual ao Pb, ela não é tão precisa para analisar efeitos cumulativos. Já o tecido ósseo é considerado o principal local de armazenamento, o que provavelmente reflete a exposição acumulada ao longo do tempo. Assim, o Pb no osso pode refletir a exposição crônica e também pode servir como um biomarcador para a neurotoxicidade mesmo quando as reservas no sangue estiverem baixas ou indetectáveis. Com a remodelagem óssea que ocorre nos idosos, esse acúmulo pode ser liberado na corrente sanguínea, o que aumentaria sua concentração no sangue. Contrapondo-se ao fator de maior acúmulo nos ossos, principalmente na tíbia ou patela, o exame para sua mensuração acontece em um equipamento de alto valor de mercado, a X-Ray Fluorescence (XRF), além de ser um procedimento mais invasivo do que a coleta sanguínea (Stewart et al., 1999; Chia et al., 1997; Schwartz et al., 2000), o que dificulta sua obtenção.

No presente estudo, as concentrações de Pb foram dosadas no sangue há cinco anos. Assim, a ausência de associação entre a

concentração de Pb e o desenvolvimento de CCSD pode estar relacionada ao fato de que essa concentração não reflete exposição cumulativa ao longo desse período. Essa dosagem pode, no máximo e com pouca precisão, refletir a exposição prévia à coleta em 2011. Embora não se tenha observado diferença significativa na exposição ambiental (questionário de fatores ambientais – Quadro 2) entre os anos de 2011 e 2016, não se pode saber se a concentração sanguínea aumentou ou não. Como mencionado anteriormente, durante o envelhecimento, há um aumento, principalmente entre as mulheres, na concentração de Pb no sangue em função da remodelação óssea, com consequente liberação do Pb armazenado no tecido ósseo para a corrente sanguínea. Assim, é possível que, ao longo dos últimos anos, a concentração de Pb no sangue tenha aumentado nesses indivíduos mesmo que a exposição ambiental não tenha sofrido mudanças significativas. Dessa forma, os achados do presente estudo, associados às evidências da literatura, corroboram a conclusão do NTP de que não há evidências suficientes para concluir que a exposição a concentrações baixas de Pb possa influenciar negativamente no desempenho cognitivo durante o envelhecimento. Parece que, além do tempo de exposição prévia, a concentração de Pb à qual o indivíduo esteve exposto são fatores decisivos para a influência desse metal no desempenho cognitivo.

Apesar disso, é necessário considerar que a ausência de associação entre Pb sanguíneo e o desempenho cognitivo observado neste estudo pode ter sido ocasionada por outros fatores relacionados às características da amostra, como a idade. Considerando-se que a média etária dos participantes foi de 66,5 anos, é razoável pressupor que a ausência de associação entre Pb e desempenho cognitivo tenha ocorrido devido a alguns participantes ainda não terem manifestado clinicamente sinais de comprometimento cognitivo embora o processo neuropatológico de declínio já possa estar em curso. Sustentando essa hipótese, vários autores destacam que, após os 70 anos, o risco de desenvolver comprometimento cognitivo aumenta consideravelmente, com taxa de conversão na faixa de 14% a 18% (Petersen, 2008; Yassuda et al., 2008; Godinho, 2012; Petersen,

2013). Além disso, estudos realizados com ratos e macacos mostram que a associação entre o Pb e o declínio cognitivo se dá com animais mais idosos (Basha et al., 2005; Zawia, 2005). Assim, seria necessário acompanhar os participantes por pelo menos mais 5 anos para que fosse possível verificar aumento na incidência de comprometimento cognitivo associado à exposição ao Pb. Outro possível fator relacionado à ausência de associação entre Pb e comprometimento cognitivo pode ser o tamanho da amostra. Ainda que a perda amostral tenha sido inferior a 50% da amostra total incluída no estudo CONTAMINA em 2011, a taxa de perda no seguimento pode ter reduzido substancialmente o poder dos testes estatísticos em detectar uma influência real do Pb sobre o desempenho cognitivo. Em suma, os achados do presente estudo mostram que não há influência da exposição prévia ao Pb na incidência de comprometimento cognitivo durante o envelhecimento. Entretanto, fatores como a idade e o tamanho da amostra devem ser considerados na interpretação dos dados.

6.3 COMPROMETIMENTO COGNITIVO E PADRÃO NEUROENDÓCRINO DO ESTRESSE

Confirmando a hipótese de que alterações no padrão neuroendócrino do estresse estariam associadas à incidência de comprometimento cognitivo, observou-se que os indivíduos com hiperresponsividade do eixo HPA ao estresse agudo apresentaram maior chance de desenvolver CCSD após 5 anos de seguimento em comparação aos participantes com padrão esperado de secreção de cortisol. Além disso, os participantes que desenvolveram CCSD tinham, no passado, um maior percentual de aumento de cortisol ao estresse agudo e menor concentração de cortisol ao despertar (CAR). Nesse contexto, destaca-se que a resposta ao estresse ocorre quando uma situação é interpretada como nova, imprevisível e incontrolável (Mason, 1968) ou quando situações ameaçam a auto identidade do indivíduo (Dickinson, 2002), o que leva à ativação do eixo HPA e liberação de

hormônios pelo hipotálamo (CRH), pituitária (ACTH) e suprarrenais, com produção de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e cortisol) (Lupien, 2013). Em idosos, as mudanças físicas, psíquicas ou sociais podem estar correlacionadas à novidade, imprevisibilidade e sensação de falta de controle, expondo cronicamente os idosos ao estresse e seus efeitos negativos, o que levaria à alteração na secreção de cortisol: hipercortisolemia (Van Calter, 1996) ou hipocortisolemia (Sharma et al., 1989). Em exposições prolongadas ao cortisol, ou seja, no estresse crônico, o hipotálamo induz o locus ceruleus a liberar epinefrina que, ao interagir com a amígdala, estimula a produção de CRH e reativa a cascata do estresse (Sapolsky, 1994). Dessa forma, o eixo HPA deixa de responder a um estímulo repetido, tornando-se hiper-responsivo a novos estímulos. (Sapolsky, 1994). Assim, a hiperresponsividade a um estímulo estressor representa um indicador de estresse crônico já que reflete uma desregulação do eixo HPA a situações de estresse agudo no eixo HPA (Sapolsky, 1994, Juster, McEwen, Lupien, 2010). De fato, existem três estados de resposta do eixo HPA que representam uma condição de estresse crônico, a ser: falta de adaptação a um estímulo estressor, com consequente ativação do eixo toda vez que esse estímulo ocorre; hiperresponsividade ou resposta prolongada ao estressor relacionada a um prejuízo no *feedback*; e resposta inadequada ou um estado de hiporresponsividade a um estressor (McEwen, 1998, Juster, McEwen, Lupien, 2010). Nesse sentido, considerando-se que nenhum dos participantes nunca tinha sido submetido ao TSST antes e que, portanto, a condição imposta pelo teste representava um estressor novo, pode-se inferir que a hiperresponsividade observada seja um sinal de desregulação do eixo HPA decorrente de estresse crônico. Além disso, observou-se que o percentual de aumento de cortisol ao TSST foi aproximadamente duas vezes maior nos indivíduos com CCSD em comparação àqueles sem comprometimento cognitivo. Além disso, elevações nesse percentual aumentaram em 6% a chance de desenvolver CCSD. Em conjunto, esses dados sugerem que a exposição prévia ao estresse crônico pode constituir

um fator de risco para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo durante o envelhecimento.

Em condições sem estresse agudo, por exemplo, em um dia típico, o cortisol liberado pelas suprarrenais obedece um ritmo circadiano, com concentrações maiores ao acordar (pico); um declínio progressivo no decorrer do dia (manhã, tarde e noite); e uma elevação abrupta depois de algumas horas de sono. (Lupien, 2013). Na maioria das pessoas saudáveis, o despertar pela manhã está associado ao aumento da secreção de cortisol, denominado *cortisol awakening response* (CAR). A CAR ocorre em três fases (pré-acordar, acordar e pós-acordar) e padrões distintos de funcionamento do eixo HPA são observados em cada fase (Clow, 2010). A integridade do hipocampo é um pré-requisito imprescindível para a iniciação da CAR (Clow et al., 2010; 2012). Na fase pré-acordar, o hipocampo é ativado e, assim, ocorre a inibição do eixo HPA e a diminuição da concentração de cortisol. Já na fase de acordar, o hipocampo é inibido e, portanto, ocorre ativação do eixo HPA e o aumento da concentração de cortisol. Alterações na CAR representam efeitos do estresse crônico e risco aumentado para adoecimento (Clow, 2010), sendo associadas à modificação do volume hipocampal (Buchanan et al., 2004; Wolf et al., 2005; Pruessner et al., 2007; Bruehl et al., 2009).

Alguns autores defendem a hipótese de que concentrações alteradas de cortisol em condições basais não sejam características de envelhecimento saudável, mas que sirvam de marcadores para a deterioração cognitiva em idosos (Lee et al., 2007). No presente estudo, observou-se que os participantes com CCSD tinham, cinco anos antes do diagnóstico, concentrações menores de cortisol ao acordar (AUC CAR) em comparação aos participantes sem comprometimento cognitivo. Esses achados sugerem uma desregulação do eixo HPA na CAR, possivelmente por comprometimento do hipocampo. Nesse contexto, sabe-se que indivíduos com CCSD podem apresentar atrofia hipocampal (Lupien, 1994). Por sua vez, alterações nos receptores hipocampais de cortisol comprometem a regulação do eixo HPA. No estresse agudo, esses

receptores inibem o eixo HPA, o que diminui a concentração de cortisol por *feedback* negativo (Sapolsky, 1994). A diminuição dos sítios ligantes nos receptores MR e GR do hipocampo e córtex pré-frontal compromete a inibição do eixo HPA (Sapolsky et al., 1983) e, consequentemente, o *feedback* negativo. A principal consequência disso é a manutenção da produção de cortisol em concentrações elevadas, o que, em um ciclo vicioso, produz mais dano à regulação do eixo HPA. Já pela manhã, ao acordar, os receptores do hipocampo são inibidos e o eixo HPA é ativado produzindo aumento do cortisol nas primeiras horas do dia. Entretanto, alterações nos receptores do hipocampo comprometem seu papel regulador da resposta de cortisol ao acordar (CAR), o que produz aumento ou diminuição desta resposta. A desregulação sustentada do eixo HPA pela exposição crônica aos estressores cotidianos pode causar desgaste do mecanismo de resposta de estresse e propiciar o estabelecimento de doenças (Sapolsky, 1994), a exemplo da diminuição do desempenho cognitivo.

Por conseguinte, no presente estudo, a hiperresponsividade do cortisol ao estresse agudo nos participantes que desenvolveram CSSD pode ser interpretada como causa ou efeito do desenvolvimento dessa condição. A hiperresponsividade como causa do CCSD seria decorrente da exposição prolongada a concentrações elevadas de cortisol que, por serem neurotóxicas, produziriam alterações nos neurônios hipocampais, o que, em longo prazo, pode causar dano neuronal, morte celular e diminuição do desempenho cognitivo. A hiperresponsividade como efeito do CCSD seria resultado da alteração do hipocampo relacionada ao processo neurodegenerativo da demência que se inicia anos antes da manifestação de declínio cognitivo (Jack et al., 2008.) A atrofia hipocampal observada nesses quadros comprometeria a regulação do eixo HPA, tanto nas situações de estresse agudo com sua desinibição (hipercortisolemia), como na reatividade ao despertar com sua inibição (hipocortisolemia ao despertar) ou hiperativação (hipercortisolemia ao despertar). Sustentando essas interpretações e em consonância com os achados, outros estudos

observaram concentração maior de cortisol em pacientes com DA e CCL (Csermasky et al., 2006; Peavy et al., 2012; Popp, 2015). Assim como em nosso estudo, outro estudo encontrou níveis significativamente diminuídos de cortisol salivar 15 minutos após o despertar em pacientes com CCL em comparação aos indivíduos do grupo controle (Lind et al., 2007). Pesquisadores canadenses encontraram resultados semelhantes: níveis de cortisol salivar foram significativamente diferentes entre o grupo controle e os grupos CCL e DA, sendo os níveis desse hormônio nos pacientes com CCL intermediários em relação aos dos outros grupos (Arcenaut; Lupien, 2010). Em 2006 evidenciaram que idosos com CCL e DA apresentaram concentrações maiores de cortisol associadas a piores desempenhos cognitivo, bem como progressão rápida da doença (Csermasky et al., 2006). Souza-Talarico e cols. observaram que em indivíduos com CCL, quanto maior a concentração de cortisol, menor o desempenho da memória (Souza-Talarico et al., 2010). Já em idosos saudáveis, a associação entre cortisol e desempenho cognitivo foi positiva, ou seja, quanto maior a concentração de cortisol, melhor o desempenho cognitivo (Souza-Talarico et al., 2010). Outro estudo apontou níveis de cortisol maiores em pacientes com DA e CCL, comparativamente a indivíduos normais. Níveis semelhantes de cortisol em pacientes com DA e CCL sugerem que, na DA, as concentrações de cortisol permanecem em um nível alto, mas estáveis, apesar da progressão da doença e piora clínica em relação à CCL. Os resultados mostram ainda que o aumento dos níveis basais de cortisol em indivíduos com DA e CCL está associado a um declínio cognitivo mais rápido e à progressão da gravidade da demência ao longo do tempo. Eles sugerem ainda que a desregulação do eixo HPA ocorre em estádios prévios à DA e pode refletir comprometimento em estruturas cerebrais envolvidas na regulação do eixo HPA em comparação aos indivíduos com cognição preservada (Popp, 2015). Esses resultados sugerem que a relação entre os níveis de cortisol e o desempenho da memória no processo de envelhecimento pode variar de acordo com a presença ou ausência de prejuízo cognitivo (Souza-Talarico et al., 2010). Já no estudo de Rotterdam, não houve relação entre cortisol

sérico e o risco de desenvolvimento de demência ou de DA, sugerindo que o cortisol não é um fator causal no desenvolvimento da doença (Schrijvers et al., 2011). Isso contraria os achados deste estudo, os quais sugerem que a exposição prévia ao estresse crônico- representado por perfis alterados de estresse (hiperresponsividade ao estresse agudo e hipocortisolemia ao acordar)- influencia o desenvolvimento de CCSD durante o envelhecimento.

6.4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação dos dados dessa investigação. Primeiramente, a amostra constituiu-se de adultos e idosos de apenas uma região do estado de São Paulo, cujas características são protetoras do processo saúde-doença (escolaridade média, baixo percentual de DCNT e de hábitos não saudáveis de saúde), o que pode ter amenizado os efeitos negativos das variáveis de interesse. Além disso, a perda de participantes foi significativa e isso pode ter diminuído a sensibilidade dos testes estatísticos em detectar diferenças e associações significativas entre as variáveis de interesse e o desfecho. Uma amostra maior, selecionada aleatoriamente em diferentes regiões do estado de São Paulo e do Brasil, poderia produzir resultados adicionais. Uma limitação adicional está relacionada às avaliações sistemáticas ao longo dos cinco anos de seguimento. Assim, uma avaliação anual de todas as variáveis, incluindo novas dosagens de cortisol e Pb nesse período, permitiria traçar um perfil mais detalhado do comportamento das variáveis de interesse ao longo do tempo. O seguimento dos participantes por mais tempo poderá contribuir para a análise de associação entre a taxa de conversão em DA e de novos casos de CCSD com as variáveis de interesse (Cortisol e Pb). Mesmo com as limitações apresentadas, as evidências levantadas neste estudo alertam para a necessidade de se considerar a

exposição ao estresse crônico ao longo da vida como fator de risco modificável para o desenvolvimento de comprometimento cognitivo.

7 Conclusão

7 CONCLUSÃO

A incidência de comprometimento cognitivo foi de 26,1% e está associada à alteração no padrão neuroendócrino do estresse. Participantes com CCSD apresentaram concentrações duas vezes menor de cortisol ao despertar cinco anos antes do diagnóstico em comparação àqueles sem comprometimento cognitivo. Um percentual maior de aumento de cortisol ao estresse agudo aumenta a chance de se desenvolver CCSD. Ao contrário da hipótese inicial do estudo, a incidência de comprometimento cognitivo não está associada à exposição ambiental ao Pb. Os achados sugerem que o estresse crônico possa contribuir para a ocorrência do comprometimento cognitivo e evidenciam a necessidade de implementação de intervenções efetivas no controle do estresse para a promoção de um envelhecimento cerebral saudável e redução na prevalência de transtornos cognitivos.

8 Referências

8 REFERÊNCIAS

1. Acharya S, Acharya UR. In vivo lipid peroxidation responses of tissues in lead-treated Swiss mice. *Ind Health*. 1997;35(4):542-4.
2. Adult Blood Lead Epidemiology and Surveillance (ABLES). United States, 2016.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Case Studies in Environmental Medicine (CSEM) Lead Toxicity. Available at <https://www.atsdr.cdc.gov/csem/lead/docs/lead.pdf>, acessado em maio, 2017.
4. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 270-9.
5. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2013;9(2):208-45.
6. Abadin H, Ashizawa A, Stevens YW, Llados F, Diamond G, Sage G, Citra M, Quinones A, Bosch SJ, Swarts SG. ATSDR. 2007. Toxicological Profile for Lead. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2007.
7. Baecklund M, Pedersen NL, Bjorkman L, Vahter M. Variation in blood concentrations of cadmium and lead in the elderly. *Environ Res*. 1999; 80(3): 222-30.
8. Bakker A, Krauss GL, Albert MS, Speck CL, Jones LR, Stark CE, et al. Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron*. 2012;74(3):467-74.
9. Ballard, CG, Greig NH, Guillozet-Bongaarts AL, Enz A, Darvesh S. Cholinesterases: roles in the brain during health and disease. *Curr Alzheimer Res*. 2005;2(3):307-18.

10. Barbosa Jr F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environ Health Perspect.* 2005;113(12):1669-74.
11. Barbosa Jr F, Ramires I, Rodrigues MH, Saint-Pierre TD, Curtius AJ, Buzalaf MR, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Contrasting effects of age on the plasma/whole blood ratio in men and women with a history of lead exposure. *Environ Res.* 2006;102(1):90-5.
12. Barry PS. Concentrations of lead in the tissues of children. *Br J Ind Med.* 1981;38(1):61-71.
13. Basha MR, Wei W, Bakheet SA, Benitez N, Siddiqi HK, Ge Y, et al. The fetal-basis of amyloidogenesis: exposure to lead and latent over-expression of amyloid precursor protein and β -amyloid in the aging brain. *J Neurosci.* 2005;25(4):823-9.
14. Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Lipton AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2006;19(2):78-82.
15. Bosso ST; Enzweiler J. Ensaios para determinar a (Bio)disponibilidade de chumbo em solos contaminados: revisão. *Quím Nova.* São Paulo: 2008;31(2):394-400.
16. Bottino CM, Azevedo D Jr, Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, Scalco AZ, Bazzarella MC, Lopes MA, Litvoc J. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):291-9.
17. Braga MF, Pereira EF, Albuquerque EX. Nanomolar concentrations of lead inhibit glutamatergic and GABAergic transmission in hippocampal neurons. *Brain Res.* 1999;826(1):22-34.
18. Brasil. Departamento Nacional de Produção Mineral - Ministério de Minas e Energia, editor. Balanço mineral brasileiro 2001 Chumbo. DNPM-MME, 2001. Disponível em: <http://www.dnpm.gov.br/dnpm/paginas/balanco-mineral/arquivos/balanco-mineral-brasileiro-2001-chumbo/view>.
19. Braun JM, Wright RJ, Just AC, Power MC, Ortiz MT, Schnaas L, et al. Relationships between lead biomarkers and diurnal salivary cortisol indices in pregnant women from Mexico City: a cross-sectional study. *Environ Health.* 2014;13(1):50.

20. Brown MJ, Hu H, Gonzales-Cossio T, Peterson KE, Sanin LH, de Luz Kageyama M, et al. Determinants of bone and blood lead concentrations in the early postpartum period. *Occup Environ Med*. 2000;57(8):535-41.
21. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-81.
22. Canfield RL, Henderson Jr CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1517-26.
23. Capitani EM, Paoliello MM, Almeida GRC. Fontes de exposição humana ao chumbo no Brasil. *Medicina (Ribeirao Preto)*. 2009; 42(3):311-8.
24. Caramelli P, Barbosa, MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Rev Bras Psiquiatr*. 2002;24(Supl.1):7-10.
25. Caramelli P, Forlenza OV. Neuropatologia da doença de Alzheimer. *Neuropsiquiatria geriátrica*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2000. p. 107-18.
26. Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios: resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.
27. Centers for Disease Control and Prevention. CDC response to advisory committee on childhood lead poisoning prevention recommendations in "low level lead exposure harms children: a renewed call of primary prevention". Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention. 2012. Disponível em: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/cdc_response_lead_exposure_recs.
28. César KG, Takada LT, Brucki SMD, Nitrini R, Nascimento LFC, Oliveira MO, et al. Prevalence of depressive symptoms among elderly in the city of Tremembé, Brazil: preliminary findings of an epidemiological study. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(3):252-7.
29. CETESB. Evolução das concentrações de níquel, cádmio, arsênio e chumbo no material particulado na atmosfera de São Paulo (estação Cerqueira César). São Paulo: CETESB, 2015. p. 11.

30. Chaves LM, Camozzato AL, Godinho C, Piazenski I, Kaye J. Incidence of mild cognitive impairment and Alzheimer disease in Southern Brazil. *J Geriatr Psychiatry and Neurol.* 2009;22(3):181-7.
31. Chuang HY, Schwartz J, Gonzales-Cossio T, Lugo MC, Palazuelos E, Aro A, et al. Interrelations of lead levels in bone, venous blood, and umbilical cord blood with exogenous lead exposure through maternal plasma lead in peripartum women. *Environ Health Perspect.* 2001;109(5):527-32.
32. Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, Evans P, Thorn L. The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):97-103.
33. Correia SC, Santos RX, Perry G, Zhu X, Moreira PI, Smith MA. Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing Res Rev.* 2011;10(2):264-73.
34. Cory-Slechta DA, Virgolini MB, Thiruchelvam M, Weston DD, Bauter MR. Maternal stress modulates the effects of developmental lead exposure. *Environ Health Perspect.* 2004;112(6):717-30.
35. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. Performance and exposure indices of rats exposed to low concentrations of lead. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985;78(2):291-9.
36. Cory-Slechta DA. Relationships between lead-induced learning impairments and changes in dopaminergic, cholinergic, and glutamatergic neurotransmitter system functions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1995;35(1):391-415.
37. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil. Disponível em: http://www.abep.org/codigosguias/Criterio_Brasil_2014.pdf Acesso em Mai 03, 2015.
38. Crook TH 3rd, Feher EP, Larrabee GJ. Assessment of memory complaint in age-associated memory impairment: the MAC-Q. *Int Psychogeriatr.* 1992;4(2):165-76.
39. 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. *Am J Psychiatry.* 2006;163(12):2164-9.

40. CSTE. - Management Guidelines for Blood Lead Levels in Adults. June 12, 2013. Available at <http://c.ymcdn.com/sites/www.cste.org/resource/resmgr/OccupationalHealth/ManagementGuidelinesforAdult.pdf>. Accessed Jan 20, 2016.
41. Damin AE, Nitrini R, Brucki SMD. Cognitive Change Questionnaire as a method for cognitive impairment screening. *Dement Neuropsychol*. 2015;9(3):237-44.
42. Davis KL, Davis BM, Greenwald BS, Mohs RC, Mathe AA, Johns CA, Horvath TB. Cortisol and Alzheimer's disease, I: Basal studies. *Am J Psychiatry*. 1986;143(3):300-5.
43. de Kloet ER, Oitzl MS, Joëls M. Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?. *Trends Neurosci*. 1999;22(10):422-6.
44. de la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2005;7(1):45-61.
45. de Oliveira Santos T, Mazucanti CH, Xavier GF, da Silva Torráo A. Early and late neurodegeneration and memory disruption after intracerebroventricular streptozotocin. *Physiol Behav*. 2012;107(3):401-13.
46. de Souza-Talarico JN, Chaves EC, Nitrini R, Caramelli P. Stress and coping in older people with Alzheimer's disease. *J Clin Nurs*. 2009;18(3):457-65.
47. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol reactivity: a meta-analytic review. *Psychosom Med*. 2002;54(1):105-23.
48. Diniz BS, Nunes PV, Yassuda MS, Pereira FS, Flaks MK, Viola LF, et al. Mild cognitive impairment: cognitive screening or neuropsychological assessment? *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(4):316-21.
49. Dodt C, Dittmann J, Hruby J, Spath-Schwalbe E, Born J, Schuttler R, Fehm HL. Different regulation of adrenocorticotropin and cortisol secretion in young, mentally healthy elderly and patients with senile dementia of Alzheimer's type. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(2):272-6.

50. EPA. 1996. U.S. Environmental Protection Agency. Fed Regist 61:3832.
51. EPA. 2006. Substance registry system. Lead (II) styphnate. U.S. Environmental Protection Agency. June 11, 2007.
52. Ercal N, Treeratphan P, Hammond TC, Matthews RH, Grannemann NH, Spitz DR. In vivo indices of oxidative stress in lead-exposed C57BL/6 mice are reduced by treatment with meso-2,3-dimercaptosuccinic acid or N- acetylcysteine. Free Radic Biol Med. 1996;21(2):157-61.
53. Evans P, Hucklebridge F, Loveday C, Clow A. The cortisol awakening response is related to executive function in older age. Int J Psychophysiol. 2012;84(2):201-4.
54. Factor-Litvak P, Wasserman G, Kline JK, Graziano J. The Yugoslavia prospective study of environmental lead exposure. Environ Health Perspect. 1999;107(1):9-15.
55. Falk H. International environmental health for the pediatrician: case study of lead poisoning. Pediatrics. 2003;112(1 Pt 2):259-64.
56. Fei M, Qu YC, Wang T, Yin J, Bai JX, Ding QH. Prevalence and distribution of cognitive impairment no dementia (CIND) among the aged population and the analysis of socio-demographic characteristics: the community-based cross-sectional study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2009;23(2):130-8.
57. Ferretti REL. Demências. In: Nunes MI, Ferretti REL, Santos M. Enfermagem em Geriatria e Gerontologia. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan. 2012. Cap 14, p. 127-135.
58. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiat Res. 1975;12(3):189-98.
59. Fontenele EGP, Martins MRA, Quidute ARP, Montenegro Jr RM. Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. Arq Bras Endocrinol Metab. 2010;54(1): 6-16.
60. Forlenza OV, Gattaz WF. Influência de mecanismos colinérgicos nos processos neurodegenerativos relacionados à formação de amilóide e à fosforilação da proteína tau. Arch Clin Psychiatry. (São Paulo, Impr.) 1998;25(3):114-7.

61. Fortin MC, Cory-Slechta DA, Ohman-Strickland P, Nwankwo C, Yanger TS, Todd AC, et al. Increased lead biomarker levels are associated with changes in hormonal response to stress in occupationally exposed male participants. *Environ Health Perspect.* 2012;120(2):278-83.
62. Freitas ERFS, Ribeiro LRG, Oliveira LD, Rissas JM, Domingues VI. Fatores associados ao tabagismo em idosos residentes na cidade de Londrina, Brasil. *Rev Bras Geriatr Gerontol*, Rio de Janeiro. 2010;13(2):277-87.
63. Fulton M, Raab G, Thomson G, Laxen D, Hunter R, Hepburn W. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet.* 1987;1(8544):1221-6.
64. Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, Xu H. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease? *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23(6):288-93.
65. Gerhardsson L, Kazantzis G, Schütz A. Evaluation of selected publications on reference values for lead in blood. *Scand J Work Environ Health.* 1996;22(5):325-31.
66. Gilbert ME, Lasley SM. Developmental lead (Pb) exposure reduces the ability of the NMDA antagonist MK-801 to suppress long-term potentiation (LTP) in the rat dentate gyrus, in vivo. *Neurotoxicol Teratol.* 2007;29(3):385-93.
67. Goldstein GW. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism. *Neurotoxicology.* 1993;14(2-3):97-101.
68. Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, Eastwood R, Gauthier S, Tuokko H et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. *The Lancet.* 1997;349(9068):1793-6.
69. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, McGaugh JL, LaFerla FM. Glucocorticoids increase amyloid- β and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2006;26(35): 9047-56.
70. Grinberg LT, Nitrini R, Suemoto CK, Ferretti-Rebustini REL, Leite REP, Farfel JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics (São Paulo).* 2013;68(8):1140-5.

71. Hartmann A, Veldhuis JD, Deuschle M, Standhardt H, Heuser I. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiol Aging*. 1997;18(3):285-9.
72. Herrera E Jr, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103-8.
73. Hu H, Shih R, Rothenberg S, Schwartz BS. The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring dose and consideration of other methodologic issues. *Environ Health Perspect*. 2007;115:455-62.
74. IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios – PNAD: síntese de indicadores 2002. Rio de Janeiro: IBGE, 2003.
75. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Anuário estatístico do Brasil; [1 tela]. Rio de Janeiro: IBGE; 2005. Disponível em: <http://www.ibge.org.br> [acesso em abril 10, 2017].
76. Ice GH, Katz-Stein A, Himes J, Kane RL. Diurnal cycles of salivary cortisol in older adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(3):355-70.
77. Johnson CC, Rybicki BA, Brown G, D'Hondt E, Herpolsheimer B, Roth D, et al. Cognitive impairment in the Amish: a four county survey. *Int J Epidemiol*. 1997;26(2):387-94.
78. Jorm AF, Damien J. The incidence of dementia A meta-analysis. *Neurology*. 1998;51(3):728-33.
79. 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(4):1015-22.
80. Juster, RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2-16.
81. Karrari P, Mehrpour O, Abdollahi M. A systematic review on status of lead pollution and toxicity in Iran; Guidance for preventive measures. *DARU*. 2012;20(1): 2.

82. King M, Ramachandran V. Lead. In: Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. New York, NY: John Wiley & Sons, 1995. v.4, p. 69-113.
83. 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(1-2):76-81.
84. Kirschbaum C, Prussner JC, Stone AA, Federenko I, Gaab J, Lintz D, et al. Persistent high cortisol responses to repeated psychological stress in a subpopulation of healthy-men. *Psychosom Med*. 1995;57(5):468-74.
85. Kudielka BM, Broderick JE, Kirschbaum C. Compliance with saliva sampling protocols: electronic monitoring reveals invalid cortisol daytime profiles in noncompliant subjects. *Psychosom Med*. 2003;65(2):313-9.
86. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, 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(2):116-21.
87. Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(1):83-98.
88. Kulstad JJ, McMillan PJ, Leverenz JB, Cook DG, Green PS, Peskind ER, et al. Effects of chronic glucocorticoid administration on insulin-degrading enzyme and amyloid-beta peptide in the aged macaque. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(2):139-46.
89. Kuno R, Oliveira Filha MT, Sitnik RH. Níveis de plumeria de um grupo populacional próximo à indústria Incometal – Pindorama (SP). São Paulo: CeTESB, 1994. Relatório Técnico.
90. Kuno R, Roquetti-Umaytá MH, Oliveira Filha MT. Níveis de plumeria de um grupo populacional e animais de propriedades vizinhas à indústria Tonelli S/A– Jacareí (SP). São Paulo: CeTESB, 1995. Relatório Técnico.

91. Kuno R. Valores de referência para chumbo, cádmio e mercúrio em população adulta da Região Metropolitana de São Paulo [tese Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010.
92. Laks J, Batista EM, Guilherme ER, Contino AL, Faria ME, Rodrigues CS, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in community-dwelling elderly: importance of evaluating activities of daily living. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(2A):207-12.
93. Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 µg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep*. 2000;115(6):521-9.
94. Lasley SM, Gilbert ME. Rat hippocampal glutamate and GABA release exhibit biphasic effects as a function of chronic lead exposure level. *Toxicol Sci*. 2002;66(1):139-47.
95. Lasley SM, Green MC, Gilbert ME. Rat hippocampal NMDA receptor binding as a function of chronic lead exposure level. *Neurotoxicol Teratol*. 2001;23(2):185-9.
96. Lee BK, Glass TA, McAtee MJ, Wand GS, Bandeen-Roche K, Bolla KI, Schwartz BS. Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(7):810-8.
97. Lee YJ, Jeong SY, Karbowski M, Smith CL, Youle RJ. Roles of the mammalian mitochondrial fission and fusion mediators Fis1, Drp1, and Opa1 in apoptosis. *Mol Biol Cell*. 2004;15(11):5001-11.
98. Lee MG, Chun OK, Song WO. Determinants of the blood lead level of US women of reproductive age. *J Am Coll Nutr*. 2005;24(1):1-9.
99. Levin EI, Bowman RE, Wegert S, Vuchetich J. Psychopharmacological investigations of a lead-induced long-term cognitive deficit in monkeys. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;91(3):334-41.
100. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke policy simulation model: the effect of strong tobacco control policies on smoking prevalence and smoking-attributable deaths in a middle income nation. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001336.
101. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford; 2004.

-
102. Li G, Cherrier MM, Tsuang DW, Petrie EC, Colasurdo EA, Craft S, et al. Salivary cortisol and memory function in human aging. *Neurobiol Aging*. 2006;27(11):1705-14.
 103. Lind K, Edman A, Nordlund A, Olsson T, Wallin A. Increased saliva cortisol awakening response in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(5):389-95.
 104. Lopes MA, Hototian SR, Bustamante SE, Azevedo D, Tatsch M, Bazzarella MC, Litvoc J, Bottino CM. Prevalence of cognitive and functional impairment in a community sample in Ribeirão Preto, Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22(8):770-6.
 105. Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, Bickel H, Jessen F, Pentzek M et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24(4):307-16.
 106. 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(3):209-37.
 107. Lupien SJ, Wilkinson CW, Brière S, Ménard C, Kin NNY, Nair NPV. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(3):401-16.
 108. Lupien SJ, Gaudreau S, Tchiteya BM, Maheu F, Sharma S, Nair NP, et al. Stress-induced declarative memory impairment in healthy elderly subjects: relationship to cortisol reactivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2070-5.
 109. Maeda K, Tanimoto K, Terada T, Shintani T, Kakigi T. Elevated urinary free cortisol in patients with dementia. *Neurobiol Aging*. 1991;12(2):161-3.
 110. Mangini J. Metais demais. Agência de notícias da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), 08 de maio de 2009.
 111. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel J P G, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol*. 2008;63(4):494-506.
 112. Mason JW. A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosom Med*. 1968;30(suppl. 5):631-53.

113. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*. 1998;338(3):171-9.
114. Minnema DJ, Greenland RD, Michaelson IA. Effect of in vitro inorganic lead on dopamine release from superfused rat striatal synaptosomes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1986;84(2):400-11.
115. Minozzo R., Minozzo EL, Deimling LI, Minozzo, RSM. Plumbemia em trabalhadores da indústria de reciclagem de baterias automotivas da Grande Porto Alegre, RS. *J Bras Patol Med Lab*. 2008;44(6):407-12.
116. Morales LS, Gutierrez P, Escarce JJ. Demographic and socioeconomic factors associated with blood lead levels among Mexican-American children and adolescents in the United States. *Public Health Rep*. 2005;120(4):448-54.
117. Moreira FR, Moreira JC. Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde. *Rev Panam Salud Publica*. 2004a;15(2):119-29.
118. Moreira F, Moreira JC. A cinética do chumbo no organismo humano e sua importância para a saúde. *Ciênc saúde coletiva*. 2004b;9(1):167-81.
119. Morris JC. Revised criteria for mild cognitive impairment may compromise the diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Arch Neurol*. 2012;69(6):700-8.
120. Muldoon SB, Cauley JA, Kuller LH, Morrow L, Needleman HL, Scott J, et al. Effects of blood lead levels on cognitive function of older women. *Neuroepidemiology*. 1996;15(2):62-72.
121. National Toxicology Program. NTP nonograph on health effects of low-level lead. NTP monograph. 2012;(1):xiii,xv-148.
122. NIOSH Blood Lead Surveillance Program contributes to a decline in national prevalence rates. Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2016>.
123. Nitrini R, Bottino C M, Albala C, Custodio Capuñay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):622-30.

-
124. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E Jr, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(4):241-6.
 125. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Junior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery M T, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004;10(4):634-8.
 126. Nitrini R, Lefèvre BH, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Sauaia N et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(4):457-65.
 127. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Colman P, Desmond P, Tress B. Clinical and magnetic resonance imaging correlates of hypothalamic – pituitary – adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. *Brit J Psychiatry*. 1996;168(6):679-87.
 128. Paoliello MMB, De Capitani EM. Cumbo. In: Azevedo F, ed. *Metais: Gerenciamento da Toxicidade*. São Paulo: Atheneu-Intertox; 2003. p.353-98.
 129. Parmera JB, Nitrini R. Demências: da investigação ao diagnóstico. *Revista de Medicina*. 2015;94(3):179-84.
 130. Payton M, Riggs KM, Spiro A III, Weiss ST, Hu H. Relations of bone and blood lead to cognitive function: The VA normative aging study. *Neurotoxicol Teratol*. 1998;20(1):19-27.
 131. Picard M, Juster RP, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):303-10.
 132. Pirkle JL, Kaufmann RS, Brody DJ, Hickman T, Gunter EW, Paschal DC. Exposure of U.S. population of lead, 1991-1994. *Environ Health Perspect*. 1998;106(11):745-50.
 133. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med*. 2008;148(6):427-34.
 134. Popp J, Schaper K, Kolsch H, Cvetanovska G, Rommel F, Klingmuller D, et al. CSF cortisol in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2009;30(3):498-500.

135. Prencipe M, Santini M, Casini AR, Pezzella, FR, Scaldaferri N, Culasso F. Prevalence of non-dementing cognitive disturbances and their association with vascular risk factors in an elderly population. *J Neurol.* 2003;250(8):907-12.
136. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63-75.
137. 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):916-31.
138. Rabinowitz MB. Toxicokinetics of bone lead. *Environ Health Perspect.* 1991;91:33-7.
139. Ramos-Cerqueira AT, Torres AR, Crepaldi AL, Oliveira NI, Scazufca M, Menezes PR, Prince M. Identification of dementia cases in the community: a Brazilian experience. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(10):1738-42.
140. Reyes PF, Gonzalez CF, Zalewska, MK, Besarab A. Intracranial calcification in adults with chronic lead exposure. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146(2):267-70.
141. Rooney RF. Preventing dementia: how lifestyle in midlife affects risk. *Curr Opin Psychiatry.* 2014;27(2):149-57.
142. Rosa MJ, Just AC, Tamayo y Ortiz M, Schnaas L, Svensson K, Wright RO, et al. Prenatal and postnatal stress and wheeze in Mexican children: Sex-specific differences. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(4):306-12.
143. Salkovic-Petrisic M, Hoyer S. Central insulin resistance as a trigger for sporadic Alzheimer-like pathology: an experimental approach. In: Gerlach M, Deckert J, Double K, Koutsilieri E (eds). *Neuropsychiatric disorders: an integrative approach.* Vienna: Springer; 2007. p.217-233.
144. Sanders T, Liu Y, Buchner V, Tchounwou PB. Neurotoxic effects and biomarkers of lead exposure: a review. *Rev Environ Health.* 2009;24(1): 15-45.

-
145. Sapolsky R, Krey L, McEwen BS. The adrenocortical stress response in the aged male rat: impairment of recovery from stress. *Exp Gerontol.* 1983;18(1):55-64.
 146. Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev.* 1986;7(3):284-301.
 147. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev.* 2000;21(1):55-89.
 148. Sapolsky RM. The physiological relevance of glucocorticoid endangerment of the hippocampus. *Ann N Y Acad Sci.* 1994;746(1):294-304.
 149. Schrijvers EM, Verhaaren BF, Koudstaal PJ, Hofman A, Ikram MA, Breteler MM. Is dementia incidence declining? Trends in dementia incidence since 1990 in the Rotterdam Study. *Neurology.* 2012;78(19):1456-63.
 150. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, Iskandar H, Thakur M, Quirion R, Nair NP. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biol Psychiatry.* 1989;25(3):305-19.
 151. Shea EE. Lead regulation handbook. Rockville, MD: Government Institutes; 1996.
 152. Shih RA, Glass TA, Bandeen-Roche K, Carlson MC, Bolla KI, Todd AC, Schwartz BS. Environmental lead exposure and cognitive function in community-dwelling older adults. 2006; 67:(9): 1556-1562.
 153. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *JAMA.* 2009;301(21):2252-9.
 154. Sierra EM, Rowles TK, Martin J, Bratton GR, Womac C, Tiffany-Castiglioni E. Low level lead neurotoxicity in a pregnant guinea pigs model: neuroglial enzyme activities and brain trace metal concentrations. *Toxicology.* 1989;59(1):81-96.
 155. Sierra EM, Tiffany-Castiglioni E. Reduction of glutamine synthetase activity in astroglia exposed in culture to low levels of inorganic lead. *Toxicology.* 1991;65(3):295-304.

-
156. Sindi S, Hagman G, Hakansson K, kulmala J, Nilsen C, Kareholt I, et al. Midlife work-related stress increase dementia risk in latewr life: The CAIDE 30-Year Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2016 April 8. pii:gbw043. [Epub ahead of print].
 157. Sosa AL, Albanese E, Stephan BC, Dewey M, Acosta D, Ferri CP, et al. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study. *PLoS Med*. 2012;9(2):e1001170.
 158. 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(3):839-48.
 159. Souza-Talarico JN, Marcourakis T, Barbosa F, Barros SBM, Rivelli DP, Pompéia S, et al. Association between heavy metal exposure and poor working memory and possible mediation effect of antioxidant defenses during aging. *Sci Total Environ*. 2017;575: 750-57.
 160. Souza-Talarico JN, Marin MF, Sindi S, Lupien SJ. Effects of stress hormones on the brain and cognition: evidence from normal to pathological aging. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(1): 8-16.
 161. Souza-Talarico JN, Suchecki D, Juster RP, Plusquellec P, Barbosa Junior F, Bunscheit V, et al. Lead exposure is related to hypercortisolemic profiles and allostatic load in Brazilian older adults. *Environ Res*. 2017;154:261-8.
 162. Stokes L, Letz R, Gerr F, Kolczak M, McNeil FE, Chettle DR, Kaye WE. Neurotoxicity in young adults 20 years after childhood exposure to lead: the Bunker Hill experience. *Occup Environ Med*. 1998;55(8):507-16.
 163. Suemoto CK, Ferretti-Rebustini RE, Rodriguez RD, Leite RE, Soterio L, Brucki SM, et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. *PLoS medicine*. 2017; 14:3.
 164. Sutherland CA, Milner EF. Lead. In: Elvers B, Hawkins S, Schulz G, eds. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*. New York: Wiley; 1990. Cap. 15, p.193-236.
 165. Swanwick GR, Kirby M, Bruce I, Buggy F, Coen RF, Coakley D, Lawlor BA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in Alzheimer's

- disease: lack of association between longitudinal and cross-sectional findings. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):286-9.
166. Tang VM, Young AH, Tan H, Beasley C, Wang JF. Glucocorticoids increase protein carbonylation and mitochondrial dysfunction. *Horm Metab Res*. 2013;45(10):709-15.
167. Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC. Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol*. 2003;70(1):1-32.
168. Umegaki H, Ikari H, Nakahata H, Endo H, Suzuki Y, Ogawa O, et al. Plasma cortisol levels in elderly female subjects with Alzheimer's disease: a crosssectional and longitudinal study. *Brain Res*. 2000;881(2): 241-3.
169. Vachon-Preseu E, Roy M, Martel MO, Caron E, Marin MF, Chen J, et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*. 2013;136(3):815-27.
170. Vale FA, Balieiro Jr AP, Silva Filho JH. Memory complaint scale (MCS): Proposed tool for active systematic search. *Dement Neuropsychol*. 2012;6(4):212-8.
171. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(7):2468-73.
172. Vanz A, Mirlean N, Baisch P. Avaliação de poluição do ar por chumbo particulado: uma abordagem geoquímica. *Quím Nova*. 2003;26(1): 25-9.
173. Virgolini MB, Rossi-George A, Weston D, Cory-Slechta DA. Influence of low level maternal Pb exposure and prenatal stress on offspring stress challenge responsivity. *Neurotoxicology*. 2008;29(6):928-39.
174. Volpe FM, Abrantes MM, Capanema FD, Chaves JG. The impact of changing health indicators on infant mortality rates in Brazil, 2000 and 2005. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;26(6):478-84.
175. Walkowiak J, Altmann L, Kramer U, Sveinsson K, Turfeld M, Weishoff-Houben M, Winneke G. Cognitive and sensorimotor functions in 6-year-old children in relation to lead and mercury levels: adjustment for

- intelligence and contrast sensitivity in computerized testing. *Neurotoxicol Teratol.* 1998;20(5):511-21.
176. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1):14-21.
177. Weuve J, Korrick SA, Weisskopf MA, Ryan LM, Schwartz J, Nie H, et al. Cumulative exposure to lead in relation to cognitive function in older women. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4): 574-80.
178. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Tang Y, Bennett DA. Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology.* 2006;27(3):143-53.
179. Wolf OT, Convit A, Thorn E, de Leon MJ. Salivary cortisol day profiles in elderly with cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology.* 2002;27(7):777-89.
180. World Health Organization. Environmental health criteria 165: inorganic lead. In: IPCS International Programme on Chemical Safety. Geneva: World Health Organization; 1995.
181. World Health Organization. Exposure to Lead: a major public health concern. Geneva: World Health Organization; 2010.
182. World Health Organization. Lead – Environmental Aspects. Environmental Health Criteria. Geneva: World Health Organization; 1989. p. 85.
183. World Health Organization. Lead Exposure. In: Comparative qualification of health risk. Geneva: World Health Organization; 2004.
184. Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Spiro III A, McDonald K, Weiss ST, Hu H. Lead exposure biomarkers and mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology.* 2003;14(6):713-8.
185. Wu J, Basha MR, Brock B, Cox DP, Cardozo-Pelaez F, McPherson CA, et al. Alzheimer's disease (AD)-like pathology in aged monkeys after infantile exposure to environmental metal lead (Pb): evidence for a developmental origin and environmental link for AD. *J Neurosci.* 2008; 28(1):3-9.
186. Zaitune MPA, Barros MBA, Lima MG, César CLG, Carandina L, Goldbaum M, Alves MCGP. Fatores associados ao tabagismo em

idosos: Inquérito de Saúde no Estado de São Paulo (ISA-SP). Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro. 2012;28(3):583-95.

187. Zawia NH, Basha, MR. Environmental risk factors and the developmental basis for Alzheimer's disease. Rev Neurosci. 2005;16(4):325-37.

9 Anexos

ANEXO A

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIFESP – PROJETO CONTAMINA

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

Data: 25-09-2009 15:20:57
Página 1/2
CEP = 3388

São Paulo, 17 de Julho de 2009
CEP 0823/09

Ilmo(s). Sr(a).

Pesquisador(a) Deborah Suchecki

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

Disciplina/Departamento Psicofarmacologia da

Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador Ausente

CARTA DE APROVAÇÃO E PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado:

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

ÁREA TEMÁTICA ESPECIAL: Não há envio de documentação para análise

CARACTERÍSTICA DO ESTUDO: ESTUDO CLÍNICO OBSERVACIONAL

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

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

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

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

MATERIAL E METODO: Material e métodos adequadamente descritos

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

DETALHAMENTO FINANCEIRO: NÃO INFORMADO

CRONOGRAMA: 24 meses

OBJETIVO ACADÊMICO: Pós-Doutorado

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

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

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

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

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da

Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

ANEXO B**APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIFESP**

Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 3 de dezembro de 2015

CEP Nº 0823/09

CONEP Nº: 16011

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): DEBORAH SUCHECKI

Disciplina/Departamento: Psicofarmacologia

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

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU E APROVOU o(a) Emenda 1 (Versão de 26/Nov/2015) Solicitação de Inclusão de um objetivo ao projeto original proposto, com reavaliação cognitiva dos participantes utilizando os mesmos testes apresentados na proposta original. do projeto de pesquisa acima referenciado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

ANEXO C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO

Prezado senhor (a):

O Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo e a Escola de Enfermagem da USP, sob a coordenação da Profa. Dra. Juliana Nery de Souza Talarico e Andréa Regiani Alves, está desenvolvendo um estudo longitudinal com o objetivo de verificar se a exposição a substâncias como chumbo, pode alterar a reação de estresse e, conseqüentemente a memória, atenção e linguagem de idosos residentes na região metropolitana de São Paulo. Para isso vimos pedir sua autorização para incluí-lo no grupo de estudo, solicitando que responda a alguns questionários e testes para avaliar sua memória, atenção, linguagem e estresse.

O Sr(a) será submetido a entrevista individual a ser conduzida na Escola de Enfermagem da USP, no qual serão aplicados testes para avaliar sua memória e estresse subjetivo.

Esclarecemos que não há benefício direto ao participante do estudo, uma vez que se trata de um estudo exploratório testando a hipótese de que certos contaminantes ambientais podem prejudicar a memória e a resposta ao estresse. Assim, somente ao final do estudo poderemos concluir se a exposição a estes contaminantes pode ou não prejudicar sua cognição. 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 Rua Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 419, telefone (11) 30617544. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162, e-mail: cepunifesp@epm.br

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 compensação financeira relacionada à sua participação. 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.

Rúbrica do participante

Rubrica do pesquisador

RG: _____

Data: _____

ANEXO D

“MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL”

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

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

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

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

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

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

EVOCAÇÃO 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 com dois ângulos (1 ponto).

() Copiou o desenho corretamente

() Não copiou o desenho corretamente Escore: _____ / 30

soletrar “mundo” de trás para frente. Pontue 1 para cada letra correta O D N U M Escore: _____ / 35

ANEXO E - Bateria Breve de Rastreio Cognitivo BBRC

ANEXO F

EXTENSÃO DE DÍGITOS

“Eu vou dizer alguns números. Escute com atenção e repita quando eu terminar de falar”.(diga um número por segundo).

16

95

283

419

5273

6917

26158

49327

715294

681495

8472936

6185347

“Eu vou dizer outros números. Quando eu terminar quero que você repita na ordem inversa. Por exemplo, se eu disser 3-8, você deve repetir 8-3. Entendeu? Se não tiver entendido repita por mais três vezes até que compreenda.

15

29

742

518

3948

6274

95631

47352

835291

294171

5927163

8362517

Escore (ordem direta):_____

Escore (ordem inversa):_____

ANEXO G

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)							

Comparada há 10 anos trás, como essa pessoa está em:	Muito Melhor	Melhor	Não muito alterado	Pior	Muito pior	Não se aplica	Não Sabe
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							

Comparada há 10 anos trás, como essa pessoa está em:	Muito Melhor	Melhor	Não muito alterado	Pior	Muito pior	Não se aplica	Não Sabe
25. .Lidar com outros problemas concretos do dia-a-dia, como por exemplo, saber quanta comida comprar, quanto tempo transcorreu entre as visitas de familiares ou amigos							
26. Compreender o que se passa a sua volta							
Sub-total (soma dos itens assinalados nas colunas)							
Total (multiplicar o sub-total de cada coluna pelo número indicado)							
Total geral (soma dos resultados das 7 colunas)							

ANEXO H

Questionário de Atividades Funcionais (Pfeffer)

1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

3) Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

8) Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para a casa?

0= Normal 0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Faz, com dificuldade 1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

10) Ele (Ela) pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?

0= Normal 0= Nunca ficou, mas poderia ficar agora

1= Sim, mas com precauções 1= Nunca ficou e agora teria dificuldade

2= Sim, por períodos curtos

3= Não poderia

Escore = (0-30)

ANEXO I - Questionário de Mudanças Cognitivas AD22

Favor preencher os itens abaixo, marcando um x abaixo no local que achar mais apropriado. Atenção: "sim, uma mudança (uma alteração indica que você pensa que tem havido mudança (alteração) nos últimos anos causada por problemas cognitivos (pensamento e memória)).

	Sim, uma mudança	Não, nenhuma	N/A (não se aplica ou não sei)
1. Problemas de julgamento (p. ex: cair em contos do vigário, más decisões financeiras, comprar presentes inadequados para os que os recebem).			
2. Interesse reduzido em hobbies/atividades			
3. Repete perguntas, histórias, afirmações			
4. Dificuldade para aprender como usar um instrumento, eletrodoméstico ou outro aparelho (engenhoca) (p. ex.: vídeo-cassete, computador, microondas, controle remoto).			
5. Esquece o mês ou o ano correto			
6. Dificuldade para lidar com assuntos financeiros complicados (p. ex: controle do saldo no talão de cheques, imposto de renda, pagamento de contas).			
7. Dificuldade para lembrar-se de compromissos			
8. Problemas constantes com pensamento e/ou memória			
9. Dificuldade para usar o telefone para fazer ligações			
10. Dificuldade para usar carro, ônibus, táxi ou barco sozinho.			
11. Dificuldade para tomar remédios sem supervisão			
12. Dificuldade para compreender uma notícia ou um filme ou programa de rádio ou televisão			
13. Dificuldade para se manter atualizado sobre os fatos importantes da comunidade ou do país			
14. Dificuldade para se lembrar do que conversou nos últimos dias			
15. Dificuldade para lembrar-se onde as coisas são guardadas usualmente			
16. Dificuldade para contar o que acabou de ver ou ouvir			
17. Dificuldade para lembrar uma mensagem			
18. Dificuldade para expressar opiniões próprias sobre assuntos de família			
19. Dificuldade para terminar alguma coisa começada			
20. Dificuldade para lidar com pequenas somas de dinheiro			
21. Dificuldade para tomar parte em uma conversa			
22. Dificuldade para sair para uma caminhada sozinho e voltar para casa sem se perder			
Total			

O AD22 é entregue ao informante sobre uma prancheta e geralmente leva menos do que 3 minutos para ser completado. Itens classificados como "sim, uma mudança (uma alteração)" são somados para produzir o escore total do AD22.

ANEXO J

Questionário de queixa subjetiva de memória (MAC-Q)

"Comparando 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?	(2)	(4)	(6)	(8)	(10)

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).

ANEXO K**Escala de queixa de memória (participante) by Vale et al., 2012**

P1. Você ☐ tem problema de memória? (ou "de esquecimento?" ou "dificuldade de memória")

(0) Não (1) Não sabe responder/indeciso/dúvida (2) Sim

Se responder Não, marque 0 também na P2 e na P3 e pule para a P4

P2. Com que frequência esse problema acontece?

(0) Raramente (1) Pouco/mais ou menos (2) Muito/frequente

P3. Esse problema de memória tem atrapalhado (ou prejudicado) suas atividades no dia-a-dia?

(0) Não (1) Pouco/mais ou menos (2) Muito/frequente

P4. Como está sua memória em comparação com a de outras pessoas de sua idade?

(0) Igual ou melhor (1) Um pouco pior (2) Muito pior

P5. Como está sua memória em comparação a quando você era mais jovem?

(0) Igual ou melhor (1) Um pouco pior (2) Bem pior

P6. Acontece de você esquecer o que acabou de ler ou de ouvir (p. ex., numa conversa)?

(0) Raramente/nunca (1) De vez em quando (2) Frequentemente

P7. De uma nota de 1 a 10 para sua memória, sendo 1 a pior e 10 a melhor.

(0) 9 ou 10 (1) 5 a 8 (2) 1 a 4

Pontuação _____/14

[0-2] Sem QM [3-6] QM leve [7-10] QM moderada [11-14] QM acentuada

ANEXO L

Questionário de caracterização sociodemográfica

Identificação estudo transversal: _____ Data da presente avaliação: ____/____/____

Nome completo: _____ Sexo: ____ Idade: _____

N. pessoas na casa: _____ Ocupação atual: _____

Endereço: _____

Bairro: _____ Cidade: _____

Telefone: _____ Celular: _____

Uso de medicações nos últimos três meses (nome, dose por dia):

Reposição Hormonal: () sim () não Quanto tempo: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

DIABETES " ☐ NÃO " ☐ SIM

HIPERTENSÃO ARTERIAL " ☐ NÃO " ☐ SIM

ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL " ☐ NÃO " ☐ SIM. TIPO/QUANDO/QUANTAS VEZES?

INSUFICIÊNCIA CORONARIANA " ☐ NÃO " ☐ SIM

EPILEPSIA " ☐ NÃO " ☐ SIM

MENINGITE " ☐ NÃO " ☐ SIM

TCE COM PERDA DE CONSCIÊNCIA " ☐ NÃO " ☐ SIM. QUANDO/QUANTAS VEZES?

ALCOOLISMO " ☐ NÃO " ☐ SIM. QUANTIDADE/DIA: _____

INÍCIO COM ____ ANOS. PAROU COM ____ ANOS.

" ☐ C

(CUT DOWN)

O SR. JÁ SENTIU QUE DEVERIA DIMINUIR A
QUANTIDADE DE BEBIDA OU PARAR DE
BEBER?

" ☐ A(ANNOYED)

AS PESSOAS O ABORRECERAM PORQUE
CRITICAM SEU MODO DE BEBER?

" ☐ G(GUILTY)

O SR. SE SENTE CULPADO/CHATEADO COM

O SR. MESMO PELA MANEIRA COMO

COSTUMA BEBER?

" ☐ E(EYE-OPENER)

O SR. COSTUMA BEBER PELA MANHÃ PARA DIMINUIR O NERVOSISMO OU
RESSACA?

TRATAMENTO PSIQUIÁTRICO ANTERIOR " ☐ NÃO " ☐ SIM. QUAL? _____

TABAGISMO

" ☐ NÃO " ☐ SIM. QUANTIDADE/DIA: _____

INÍCIO COM ____ ANOS. PAROU COM ____ ANOS.

NEOPLASIA " ☐ NÃO " ☐ SIM. QUAL?

OUTROS ANTECEDENTES _____

DADOS COMPLEMENTARES

Peso: _____ Altura: _____ Índice de massa corporal: _____

DESDE A ÚLTIMA AVALIAÇÃO EM 2011 O Sr(a) teve: () diabetes

() Hipertensão arterial () acidente vascular encefálico () insuficiência coronariana

() TCE com perda de consciência () depressão

() distúrbio cognitivo () outra doença (com diagnóstico médico).

AVALIAÇÃO ECONOMICA BRASIL. 2015**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 M

Global Depression Scale

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