

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia – PPGGero

CLAUDIA ADÃO ALVES

Relação entre Testosterona, Cognição e Fragilidade em idosos

São Carlos-SP

2018

CLAUDIA ADÃO ALVES

CLAUDIA ADÃO ALVES

Relação entre Testosterona, Cognição e Fragilidade em idosos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para o Título de Mestre em Gerontologia.

Orientação: Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini

Co-orientação: Profa. Dra. Marisa Silvana Zazzetta

São Carlos-SP

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial desse trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Alves, Cláudia

Relação entre Testosterona, Cognição e Fragilidade em idosos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da Universidade Federal de São Carlos/UFSCAR. Linha de pesquisa: Saúde, Biologia e Envelhecimento.

Orientadora: Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini

1.Homens e Mulheres. 2.Testosterona. 3.Cognição. 4.Fragilidade.

5.Idoso



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Gerontologia

Folha de Aprovação

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Cláudia Adão Alves, realizada em 19/12/2018:

Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini
UFSCar

Profa. Dra. Lucia Alves da Silva Lara
USP

Profa. Dra. Fernanda Vieira Rodvalho Callegari
UFSCar

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação aos meus pais Ana e Júlio, à minha filha Izabelle e ao meu esposo Idinir, por estarem ao meu lado nos momentos difíceis e nas conquistas alcançadas. A vocês, o meu eterno amor e a minha eterna gratidão.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço à Deus pela oportunidade concedida.

À minha querida paciente Heloísa, por ter me apresentado a professora Sofia.

À minha orientadora Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini, por estar ao meu lado, me apoiando através do seu imenso conhecimento, de sua enorme bondade e infinito carinho. Uma honra por eu ser orientada por uma pessoa tão especial e iluminada.

À minha co-orientadora Profa. Dra. Marisa Silvana Zazzetta, pela amizade e pela sua generosidade em me inserir no projeto PPSUS.

À Profa. Dra. Priscila Maria Borra, pelo apoio e incentivo.

À todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia da UFSCar, por transmitirem com extrema eficiência os conhecimentos necessários sobre o envelhecimento.

Aos alunos do Curso de Graduação em Gerontologia pela ajuda junto a coleta de dados.

Às colegas de pós-graduação, Kelli, Érica, Juliana, Fernanda, Ana Carolina e Allan pelo apoio junto aos trabalhos. À Isabela, pela elaboração do banco de dados, e à Nathália, pela análise estatística.

À Crislaine, Lindiamara e Liz, representando a Secretaria Municipal de Saúde de São Carlos, pelo apoio a pesquisa.

À equipe do laboratório Maricondi representado pela Dra Tânia Maricondi, responsável pela avaliação dos exames realizados na pesquisa e a Angélica que providenciou a organização da coleta de exames do PPSUS. À vocês o meu carinho e admiração.

À minha sobrinha Juliana, à minha prima Christiani e aos meus tios Viriato e Maria pelo carinho e pelo apoio.

Em especial à minha querida amiga Andrea, por estar sempre ao meu lado.

À Lurdes e Marilda, muito mais que funcionárias, grandes amigas.

À Érica, Gabriela, Solange, Sandra, Suellen e a todos os meus amigos, que de alguma forma estiveram ao meu lado, torcendo para que esse sonho se realizasse.

E por fim, à todas as minhas pacientes que souberam entender a minha decisão, demonstrando apoio e afeto em um dos momentos profissionais mais difíceis da minha vida.

À todos o minha muito obrigada!

"A distância entre o querer e o poder se resume á uma palavra tentar"

Jardim Secreto

RESUMO

ALVES, A.C. Relação entre testosterona, cognição e fragilidade em idosos. [Dissertação]. São Carlos. Universidade Federal de São Carlos; 2018.

Estudos mostram a relação entre testosterona, cognição e fragilidade no contexto do envelhecimento. Em número ainda reduzido e sem resultados conclusivos, este é um tema de investigação que merece aprofundamento. O objetivo deste estudo foi analisar a relação entre os níveis de testosterona, desempenho cognitivo e níveis de fragilidade em homens e mulheres acima dos sessenta anos. Trata-se de uma pesquisa quantitativa com análises comparativas e correlacionais. Todos os preceitos éticos que regem pesquisas com seres humanos foram respeitados. O estudo foi realizado com uma amostra de conveniência, composta por 190 participantes, sendo 76 homens e 114 mulheres, de três faixas etárias (60-69 anos; 70-79 e 80-89) cadastradas no Núcleo de Atenção à Saúde da Família em um município do interior paulista. Foram coletados dados de caracterização sociodemográfica, desempenho cognitivo, níveis de fragilidade e dosagem dos hormônios: TSH, Prolactina, Estradiol, Testosterona Total e Testosterona Livre Calculada. Houve predomínio de mulheres, com média de idade de 70,68 (+_6,07) anos, casadas e com baixa escolaridade. Com relação à cognição, 31,6 % dos homens e 39,5 % das mulheres estavam abaixo da nota de corte segundo a escolaridade no MEEM. Com relação à fragilidade a maioria era pré-frágil. A alteração no TSH foi de 9,21% (n=7) nos homens e 15,78% (n=18) nas mulheres. Os níveis de prolactina nos homens apresentaram alterações com relação aos grupos de idade acima de 70 e 80 anos, porém não foram significativas. O estradiol apresentou níveis menores em mulheres longevas. Os resultados da relação entre testosterona total e cognição mostraram que para os homens na faixa etária acima dos 80 anos, houve correlação negativa de fraca magnitude ($r=-0,910$ $p=0,00$) para o domínio orientação temporal e correlação positiva de moderada magnitude ($r=0,740$ $p=0,03$) para a memória de evocação. Para as mulheres de 60 a 69 anos foi observada correlação positiva de fraca magnitude ($r=0,307$ $p=0,01$) para o domínio atenção e cálculo. Para mulheres com mais de 80 anos, foi encontrada correlação negativa de moderada magnitude ($r=-0,691$ $p=0,03$) para o domínio cognitivo atenção e cálculo, e correlação positiva de moderada magnitude ($r=0,694$ $p=0,03$) para o domínio da linguagem. Em relação ao nível de fragilidade, foi encontrada correlação positiva ($r=0,647$ $p=0,05$) de moderada magnitude para as mulheres na faixa etária acima de 80 anos. Nas análises de correlação entre testosterona livre calculada e cognição os dados mostraram correlação positiva de moderada magnitude ($r=0,323$ $p=0,05$) para os homens

de 60-69 anos no domínio cognitivo de memória e evocação. Entre as mulheres na faixa etária dos 60 aos 69 anos de idade, houve correlação positiva de fraca magnitude ($r=0,335$ $p=0,01$) para o domínio cognitivo de atenção e cálculo. Não houve correlação entre os níveis de testosterona livre e fragilidade com o sexo feminino e masculino e os diferentes grupos de idade estudados. Esses dados trazem contribuições para as diferenças entre sexo e faixa etária nos níveis de testosterona, cognição e fragilidade de idosos da comunidade.

Palavras-chave: idoso, testosterona, cognição, atenção primária à saúde.

ABSTRACT

ALVES, A.C. relationship between testosterone, cognition and fragility in elderly. [Dissertation]. São Carlos. Universidade Federal de São Carlos; 2018.

Studies show the relationship between testosterone, cognition and fragility in the context of old age. In a still small number and without conclusive results, this is a research theme that deserves deepening. The aim of this study was to analyze the relationship between testosterone levels, cognitive performance and fragility levels in men and women over 60 years. This is a quantitative study with comparative and correlational analyses. All ethical precepts governing research with human beings have been respected. The study was carried out with a convenience sample consisting of 190 participants, 76 men and 114 women, from three age groups (60-69; 70-79 and 80-89 years) enrolled in the Family Health Care center of a city in the interior of São Paulo state. Data were collected for sociodemographic characterization, cognitive performance, levels of fragility and dosage of hormones: TSH, Prolactin, Estradiol, Total testosterone and Free Testosterone Cal. There was Predominance of women, with a mean age of 70.68 (+ _ 6,07) years, married and with low schooling. With regard to cognition, 31.6% of men and 39.5% of women were below the cutoff score according to schooling in the MMME. In relation to fragility most were pre-Fragil. The change in TSH was 9.21% (n = 7) in men and 15.78% (n = 18) in females. The levels of prolactin men presented changes in relation to the age groups over 70 and 80 years but were not significant. The estradiol presented lower levels in long-lived women. The results of the relationship between total testosterone and cognition showed that for men over 80 years , there was a negative correlation of weak magnitude ($r = -0.910$ $P = 0.00$) for the domain temporal orientation and positive correlation of moderate Magnitude ($r = 0,740$ $p = 0.03$) for evocation memory. For women from 60 to 69 years, a positive correlation of weak magnitude ($r = 0,307$ $p = 0.01$) was observed for the attention and calculus domain. For women over 80 years old, a negative correlation of moderate magnitude ($r = -0.691$ $p = 0.03$) was found for the cognitive domain attention and calculus, and a positive correlation of moderate magnitude ($r = 0,694$ $p = 0.03$) for the language domain. Regarding the level of fragility, a positive correlation was found ($r = 647$ $p = 0.05$) of moderate magnitude for women over 80 years. In the analysis of correlation between calculated free testosterone and cognition data showed a positive correlation of moderate magnitude ($r = 0,323$ $p = 0.05$) for elderly men aged 60-69 years in the cognitive domain of memory and evocation. Among women in the age range

from 60 to 69 years of age, there was a positive correlation of weak magnitude ($r = 0,335$ $p = 0.01$) for the cognitive domain of attention and calculus. These data provide contributions to the differences between gender and age group in the levels of testosterone, cognition and fragility of elderly people in the community.

Keywords: elderly, testosterone, cognition, primary health care.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Caracterização sociodemográfica de homens (n=76) e mulheres (n=114) estratificados por faixa etária. São Carlos, 2018. (N=190)..... 19
- Tabela 2.** Desempenho cognitivo e níveis de fragilidade de homens e mulheres por faixa etária. São Carlos, 2018. (N=190)..... 21
- Tabela 3.** Níveis hormonais de homens e mulheres por faixa etária. São Carlos, 2018. (N=190)..... 23
- Tabela 4.** Correlação entre testosterona total, cognição e nível de fragilidade (n=190), estratificados por sexo e idade. São Carlos, 2018..... 25
- Tabela 5.** Correlação entre a testosterona livre, desempenho no MEEM e nível de fragilidade (n=190), estratificados por sexo e idade. São Carlos, 2018..... 26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARES	Região de Administração Regional de Saúde
CGDS	Center for Epidemiological Studies - Depression
CYP1901	Enzima Aromatase
DAEM	Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino
DHEA	Deidroepiandrosterona
DHEA S	Sulfato de Deidroepiandrosterona
DHT	Diidrotestosterona
FAPESP	Fundação de Amparo á Pesquisa do Estado de São Paulo
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
GH	Hormônio do Crescimento
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
H	Homem
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IPVS	Índice Paulista de Vulnerabilidade Social
IL-6	Interleucina 6
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante á Insulina 1
LH	Hormônio Luteinizante
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
M	Mulher
NASF	Núcleo de Apoio á Saúde da Família
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paraíba
PSA	Antígeno Prostático Específico

RF	Renda Familiar
SCC	Side Chain Cleavage
SHBG	Globulina Carreadora dos Hormônios Sexuais
SNC	Sistema Nervoso Central
StAR	Steroidogenic Acute Regulatory Protein
T	Testosterona
TH	Terapia Hormonal
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
TT	Testosterona Total
TL	Testosterona Livre
USF	Unidade de Saúde da Família
UFSCar	Universidade Federal de São Carlos

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	2
1.1 Testosterona e envelhecimento	2
1.2 Testosterona e cognição.....	5
1.3 Testosterona e fragilidade.....	9
2. OBJETIVO GERAL	14
2.1 Objetivos Específicos	14
3. MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1 Delineamento do estudo	15
3.2 Procedimentos éticos	15
3.3 Local.....	15
3.4 Participantes.....	16
3.5 Procedimentos para a coleta de dados.....	16
3.6 Instrumentos e medidas para a coleta dos dados.....	17
3.7 Procedimentos para análise dos dados	18
4. RESULTADOS	20
4.1 Caracterização sociodemográfica da amostra	20
4.3 Níveis hormonais.....	22
5 DISCUSSÃO	27
5.1 Caracterização sociodemográfica	27
5.2 Desempenho cognitivo e níveis de fragilidade.....	27
5.3 Níveis hormonais.....	29
5.4 Relação entre testosterona, cognição e fragilidade.....	31
6. CONCLUSÕES.....	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37
APÊNDICES	50
APÊNDICE I - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	50
APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	54

1- INTRODUÇÃO

1.1 Testosterona e envelhecimento

Segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde, publicado em 2015, o número de idosos no mundo em 2050 será de aproximadamente 2 bilhões. É considerado idoso, pessoas com 60 anos ou mais em países em desenvolvimento e com 65 anos ou mais em países desenvolvidos (WHO,2015)

À medida que a idade avança, observam-se alterações no funcionamento de diversos órgãos, dentre eles o cérebro com diferenças entre homens e mulheres. As mulheres têm apresentado maior comprometimento da capacidade cognitiva do que os homens (CAHILL, 2014). Com o progredir da idade, homens e mulheres também apresentam diminuição nos níveis de testosterona e estudos tem mostrado que este declínio pode interferir tanto no desempenho cognitivo quando na massa e força muscular (RUIGROK et al. 2014; CELEC et al.2015).

A testosterona é um hormônio androgênio que pertence à classe dos esteróides, sendo produzida principalmente pelas células de Leydig em gônadas masculinas (testículos) e em gônadas femininas (ovários). Ela pode ser também sintetizada pelas glândulas suprarrenais, placenta e cérebro (BURGER, 2002; HARMAN et al., 2001; MELLON et al., 2001).

De forma geral, a testosterona promove o aumento da massa muscular e óssea, estimula a eritropoiese, o desejo sexual, diminui a gordura corporal, a síntese de Globulina Carreadora dos Hormônios Sexuais-SHBG, aumenta os fatores de coagulação e os lipídeos. É responsável pela formação do fenótipo masculino no período de diferenciação sexual e dos caracteres sexuais na puberdade, regulação da secreção das gonadotrofinas, espermatogênese e manutenção da ereção peniana (FORTUNATO et al., 2007; SOARES, RHODEN, 2010).

Nos homens, a produção de testosterona pelos testículos se inicia na vida fetal, em torno de 0,24 umol/dia, apresentando um primeiro pico ao redor das 12 semanas de gestação e o segundo após o nascimento. Porém no início da puberdade os níveis se encontram baixos e com a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada, incluindo as células de Leydig, alcançam novamente os valores normais, passando a produzir cerca de 6 a 7 mg por dia de forma pulsátil e apresentando picos mais elevados durante as primeiras horas da manhã (HARMAN et al., 2001; HOWELL, SHALET, 2001).

A partir dos 50 anos de idade, os homens apresentam um declínio nos níveis de testosterona de aproximadamente 1 % ao ano. No entanto, quando há uma queda maior que esse

percentual, alguns podem apresentar uma síndrome denominada Deficiência Androgênica do Envelhecimento Masculino (DAEM), que pode ser representada por manifestações como: aumento da gordura abdominal, dos lipídeos, resistência à insulina; diminuição da massa e força muscular, do desejo sexual e dos pelos diminuição da função cognitiva e da sensação de bem estar, fadiga, depressão, angústia, insônia, sudorese; disfunção erétil e osteoporose (CARDOSO, 2014).

Com o progredir da idade, algumas situações podem interferir na síntese de testosterona como: alterações nos hormônios deidroepiandrosterona (DHEA e DHEA sulfato), hormônio do crescimento (GH), prolactina, leptina, melatonina, tiroxina e também situações estressantes, sedentarismo ou até mesmo uso de medicamentos como glicocorticoides. Por isso ainda existem muitas dúvidas com relação aos sintomas de DAEM e se eles estariam de fato relacionados à deficiência androgênica (PASQUALATTO et al., 2004).

Harman e colaboradores (2001) em um estudo longitudinal, avaliando o hormônio testosterona de 890 homens de classe média e saudáveis, relata que "tanto a Testosterona total como a Testosterona Livre", diminuíram progressivamente a uma taxa que não variou significativamente com a idade da terceira a nona décadas de vida. A magnitude da diminuição na Testosterona Total foi em média 0,110 nmol / L (3,2 ng / dL) por ano, sendo que a diminuição da Testosterona Livre foi um pouco mais acentuada em relação à Testosterona Total devido ao aumento do SHBG, que ocorre com a idade.

O diagnóstico clínico da deficiência androgênica do envelhecimento em homens (DAEM) muitas vezes se torna difícil de ser realizado, então se deve basear em parâmetros clínicos e laboratoriais, por meio da dosagem de testosterona livre, realizada entre 08h00min e 11h00min horas da manhã, sendo calculada empregando a fórmula de Vermeulen, baseando-se nas dosagens de Testosterona total, SHBG e albumina. O valor normal para este método é de 131 a 640 pmol/l, que se transforma pg/ml, dividindo-se o valor por 3,46741. Esses valores são considerados padrão ouro para a dosagem de Testosterona Livre (PASQUALATTO et al., 2004; VERMEULEN et al., 1999).

Como os valores de testosterona sérica, muitas vezes não são suficientes para identificar os homens com a síndrome de deficiência androgênica, aceitam-se, portanto dois desvios-padrão abaixo do valor normal para indivíduos jovens (10,4nmol/l ou 300ng/dL TT, 0,255nmol/l de TL, ou 3,8 nmol/l de T biodisponível, levando em consideração que as variações hormonais podem ocorrerem em um mesmo indivíduo (MORALES et al., 2004); (VERMEULEN et al., 1994).

Ao contrário do que ocorre com os homens, que não deixam de produzir espermatozoides e hormônios através de suas gônadas, as mulheres apresentam uma falência endócrina ovariana progressiva e irreversível, que se inicia a partir dos 40 anos, apresentando uma queda nos níveis de esteroides e inibina, levando a um processo de feedback negativo, aumentando com isso a produção de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), (POLOTSKY, 2010).

O termo menopausa, deriva do termo grego men (mês) e pausis (cessação). É uma etapa que ocorre dentro do período denominado climatério, que se inicia a partir dos 40 anos e que geralmente ocorre em torno dos 51 anos, não sendo provocada por uso de medicamentos ou intervenção cirúrgica, sendo confirmada após 12 meses sem menstruação. Com isso, a mulher perde a sua capacidade reprodutiva e a produção do hormônio estradiol, ocasionando sinais e sintomas como: fogachos, secura vaginal, dispareunia, diminuição do desejo sexual e doenças como dislipidemias e osteoporose, sendo que muitas dessas alterações ocorrem também em decorrência do declínio da idade (FERREIRA, CHINELATO e CASTRO, 2013; NAMS, 2013).

A Sociedade Americana de Menopausa (NAMS, 2013) divide a menopausa em três estágios: Perimenopausa que é o intervalo de tempo (geralmente vários anos) antes da menopausa natural, quando têm início as alterações corporais; Menopausa natural que é a menopausa que ocorre naturalmente, geralmente por volta dos 51 anos, e não é provocada por nenhum tratamento médico ou cirúrgico. É confirmada após 12 meses sem menstruação e Pós-menopausa que é o período após a menopausa.

As mulheres produzem os hormônios androgênicos, através das glândulas suprarrenais e pelos ovários, sendo que metade da testosterona circulante é produzida periféricamente a partir do hormônio androstenediona, 25% pelo estroma ovariano e 25% pela zona fasciculada da adrenal. O sulfato de DHEA é produzido predominantemente pelas glândulas suprarrenais e a di-hidrotestosterona é derivada da testosterona através da redução realizada pela enzima 5 alfa redutase (BURGER, 2002).

Cerca de 65% da testosterona que circula na corrente sanguínea é transportada pela globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG), sendo que, 1 a 2% da testosterona é livre, e o restante se liga à albumina, sendo essa considerada testosterona biodisponível, por apresentar uma fraca ligação, podendo se desprender facilmente. Entretanto pode ocorrer em mulheres que se encontram na pós-menopausa, um aumento de SHBG, causado pelo uso de estrogênio utilizado na terapia de reposição hormonal, pelo processo de aromatização e pelo próprio envelhecimento (MORLEY, PERRY, 2003).

Os níveis de testosterona em mulheres começam a diminuir a partir dos 20 anos de idade e aos 40 anos, já apresentam metade da testosterona ovariana circulante. Portanto durante e após a menopausa, os níveis se mantêm estáveis, podendo até mesmo apresentar um discreto aumento, devido à diminuição dos níveis de SHBG, como consequência do hipoestrogenismo fisiológico (BRAUNSTEIN G.D, 2007; SHIFREN J.L, 2009; UDOFF L.C, 2009). Entretanto, outras causas como: Ooforectomia; Insuficiência ovariana prematura; Insuficiência adrenal; Hipopituitarismo; Insuficiência renal, Cirrose hepática, Hipertireoidismo, Gravidez, Cafeína, Álcool, e uso de medicamentos, incluindo corticóides, estrogênio, também podem levar ao declínio desses hormônios (FERNANDES et al., 2006).

Embora o diagnóstico da deficiência androgênica em mulheres, seja baseado na anamnese, exame físico e laboratorial; ainda não existe um padrão de determinação dos valores normais para os níveis séricos de testosterona em mulheres após a menopausa. Uma vez que os valores se encontram muito baixos, não sendo capaz de serem detectados por exames laboratoriais como, por exemplo, os radioimunoensaios. Portanto, o acompanhamento de seus valores, está apenas indicado naquelas que fazem uso da terapia de reposição hormonal com androgênios. Entretanto, muitos autores acabam considerando valores de testosterona livre baixos, aqueles que se encontram $\leq \frac{1}{4}$ do valor normal para mulheres em idade reprodutiva (BACHMANN et al., 2002; GUAY A. T, 2002; LABRIE et al., 2009).

1.2 Testosterona e cognição

O termo cognição vem da raiz latina *cognoscere*, que significa “conhecer”. Segundo Vieira (1996) a cognição é um termo empregado para descrever as habilidades cognitivas ou o funcionamento mental que implica na habilidade para sentir, pensar, perceber, lembrar, raciocinar, formar estruturas complexas de pensamento e a capacidade para produzir respostas às solicitações e aos estímulos externos. No envelhecimento natural ocorre um declínio progressivo dessas funções. As perdas de memória, principalmente as dificuldades para recordar nomes, números e objetos guardados são as mais frequentes.

Alterações cognitivas em homens e mulheres podem ser decorrentes de fatores intrínsecos como: idade, genética, sexo, sistema circulatório, metabólico, presença de radicais livres e também de fatores extrínsecos como: ambiente, tabagismo, sedentarismo, drogas, radiações e também em função de alterações hormonais como a testosterona. Neste caso, ainda não se tem clareza da relação entre a cognição, a testosterona para homens e mulheres (CAHILL, 2014; CELEC et al., 2015).

A testosterona é sintetizada no tecido cerebral, a partir do colesterol ou a partir de hormônios androgênicos, que atravessam o sistema nervoso central através da corrente sanguínea. Esse processo é mediado pela proteína reguladora esteroidogênica (StAR), que facilita a transferência do colesterol para dentro da mitocôndria, onde o mesmo será processado através de enzimas específicas, sendo ativada pelo hormônio LH. A testosterona também pode ser convertida em dihidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 alfa redutase ou em estradiol pela enzima aromatase. Os receptores de androgênicos assim como a aromatase, são encontrados principalmente na região do hipocampo e da amígdala, áreas responsáveis pelo aprendizado e pela memória. Portanto, a testosterona pode exercer um papel androgênico ou estrogênico dependendo do tipo de enzima que ela encontra no cérebro. Pode ser também influenciada pelas concentrações pré-natais e neonatais e pela presença da repetição do tandem curto CAG no exão 1 do gene do receptor androgênico que parece exercer um papel importante para a ação da testosterona e seus metabólitos (BULL et al., 2010; MILLER e AUCHUS, 2011; NOWAK, et al., 2014; UBUKA et al., 2014).

O efeito organizacional do hormônio testosterona no hipocampo, a principal estrutura do SNC, relacionada à memória, tem sido descrito há muito tempo, em ratos usando vários labirintos. Um estudo realizado por Bimonte-Nelson e colegas em 2003, em ratos idosos, mostrou melhora à memória espacial, utilizando o labirinto radial de água, quando se utilizou o hormônio testosterona, contudo o mesmo resultado não foi encontrado com a diidrotestosterona (DHT), uma vez que a mesma não pode ser metabolizada em estradiol, acreditando que o efeito positivo da testosterona no hipocampo seja mediado pelo estradiol.

Outro estudo, realizado por Moradpour e colaboradores em 2006, utilizando a injeção intra-hipocampal de anastrozol - um inibidor da aromatase, em ratos mais velhos, verificou o contrário, uma melhora na aprendizagem e memória espacial, testada através do labirinto de água de Morris. Os estudos realizados até o momento apresentam ainda resultados muito controversos, necessitando de um maior número de pesquisas, com o objetivo de mostrar como a testosterona age na cognição e no comportamento humano (BIMONTE-NELSON et al., 2003; BABANEJAD et al., 2012; CAHILL, 2014; CELEC et al., 2015).

Vários mecanismos de ação procuram explicar a relação entre testosterona e a capacidade cognitiva em idosos e são baseados em observações clínicas dos efeitos neurotróficos e neuroprotetores, como inibição do processo de estresse oxidativo e de apoptose nas células neuronais, assim como a promoção do crescimento de fibras sinápticas após lesão no cérebro, ajudando com isso a prevenir o declínio cognitivo que ocorre com o envelhecimento (JANOWSKY et al., 2006).

Aspectos como a lentificação no processamento cognitivo, maior dificuldade no resgate das informações aprendidas (memória de trabalho), das memórias implícitas e explícitas, redução da memória prospectiva (“lembrar-se de lembrar”), da memória contextual (dificuldades com detalhes), da atenção (déficit atento), estão presentes e somente as informações guardadas na memória de longo prazo, intermediária e remota não são atingidas com o envelhecimento (MORAES et al., 2009).

Os homens mais velhos mostram maior facilidade nos cálculos matemáticos, enquanto as mulheres nas habilidades executivas; que se refere a capacidade de resolução de problemas, planejamento, exibição de resposta, abstração e processamento de informações. As mulheres idosas apresentam melhor desempenho cognitivo, porém maior frequência de perda cognitiva do que os homens, com relação à memória (MORAES et al., 2009; SOUZA et al., 2010; FERREIRA et al., 2014).

Durante a fase reprodutiva até o início da fase adulta, os homens geralmente superam as mulheres em habilidades espaciais, porém com a idade, ocorre uma diminuição na capacidade cognitiva e na memória, assim como nos níveis de testosterona. Parece que o efeito da testosterona é dose-dependente e poderia apresentar diferença até mesmo entre o sexo masculino e feminino. Pelo menos nos homens, têm sido demonstrados que uma dosagem moderada melhora a memória espacial, mas o mesmo não ocorreu na presença de níveis muito baixos ou elevados de testosterona (LINN, PETERSEN, 1985; CHERRIER et al., 2007).

Yaffe e colaboradores em 2002 realizaram um estudo com 310 homens e idade ≥ 50 anos (idade média de 73 anos), medindo as concentrações séricas da testosterona total e biodisponível e outros fatores hormonais, como SHBG e avaliando a função cognitiva por meio do Mini-Estado Mental Exame (MEEM), Trails B e Teste de Span de Dígitos, verificaram que homens com elevados níveis de testosterona biodisponível encontraram melhores escores cognitivos em todos os três testes ($p= 0,001$), enquanto que aqueles com níveis elevados de SHBG foram associados a piores escores dos testes cognitivos ($p= 0,001$) (BEAUCHET, 2006).

Entretanto, outro estudo desenvolvido por Fonda e colegas, em 2005, com 981 homens, em idades entre 48 e 80 anos (idade média de 62,7 anos), avaliando níveis de testosterona plasmática e função cognitiva, utilizando testes de memória de trabalho, como o Teste de Substituição de Símbolos e capacidade espacial, através do Teste de Habilidades Frágeis, verificou que inicialmente, os níveis de testosterona livre e total e outros hormônios apresentaram relação positiva em um dos três domínios cognitivos testados. No entanto, após o ajuste para idade, escolaridade e estado físico, elas deixaram de existir, concluindo que o

declínio cognitivo que ocorre durante esse período da vida não estaria relacionado aos androgênios (BEAUCHET, 2006).

Numerosos estudos sugerem uma ligação entre testosterona e cognição em homens, portanto ainda necessitam de maiores esclarecimentos com relação a esse tema, em mulheres. Durante a pré-menopausa e principalmente após a menopausa, há um declínio significativo nos níveis circulantes de SHBG e como resultado, os níveis de androgênios livres aumentam, mas em virtude da utilização da terapia de reposição hormonal, a base de estrôgenio oral, utilizada durante esse período para alívio dos sintomas, pode ocorrer uma queda nas concentrações de T livre, pelo aumento no SHBG, causado pelo estrogênio. (BURGER, 2002; JUDD et al., 1974).

As mulheres apresentam maior desempenho com relação a memória verbal do que os homens, podendo estar relacionado ao hormônio estrogênio. Um estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo, realizado por Möller e colaboradores em 2010, com 50 mulheres com idade média de 54 anos, em menopausa induzida cirurgicamente, receberam valerato de estradiol em combinação com undecanoato de testosterona ou placebo. Foram avaliadas através de um questionário de autorrelato sobre testes de memória e neuropsicológicos para memória episódica verbal, espacial e aprendizado incidental no início do estudo, no momento do cruzamento e após o término do tratamento. Portanto, observou-se, que a adição de testosterona ao tratamento com estrogênio, mostrou um efeito negativo na memória verbal imediata em comparação com o estrogênio associado ao placebo, enquanto as outras funções da memória não foram comprometidas (MÖLLER et al., 2010).

No entanto Kocoska et al. (2010) através de um estudo Trial, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, mostrou que não houve melhora significativa, na fluência verbal, memória verbal e habilidade espacial, após reposição hormonal. Participaram do estudo 200 mulheres, que entraram na menopausa de forma natural, com idades entre 50 e 65 anos. Elas foram divididas em 3 grupos, sendo que o primeiro recebeu apenas hormônio testosterona (Undecanoato de Testosterona 40 mg por 4 semanas), o outro grupo recebeu estrogênio isolado na dose de 2 mg/dia de Estradiol pelo mesmo tempo e por fim, o último grupo recebeu apenas o placebo. Após 4 semanas foram submetidas á dosagem de Testosterona e Estradiol e avaliação da cognição através dos testes que avaliam a fluência verbal utilizando uma lista de palavras, a memória verbal, utilizando uma lista de nomes e habilidade espacial, através do teste desenvolvido por Vandenberg e Kuse.

1.3 Testosterona e fragilidade

Com relação à fragilidade, realizando uma perspectiva histórica, verificou-se que, antes da década de 1980, poucos estudos abordavam o referido tema. A denominação "idoso frágil" era dada às pessoas com algum tipo de debilidade física que necessitasse de assistência contínua. Com o objetivo de se estabelecer um único conceito, a OMS e a Associação Internacional de Gerontologia e Geriatria convocaram uma conferência em Orlando, Flórida, em 7 de dezembro de 2012, onde a denominaram de fragilidade física (MORLEY et al., 2013).

Durante o consenso, ficou estabelecida, que fragilidade não é apenas uma condição física, mas também psicológica ou até mesmo social. Concluíram que existem duas abordagens para definir fragilidade física, que se tornaram populares: o modelo de acumulação de déficits que gera o índice de fragilidade e o fenótipo de fragilidade que consiste na apresentação de um ou mais de cinco componentes (perda de peso, fadiga, fraqueza, lentidão e redução da atividade física). Em ambos, a força física aparece como uma característica dominante, e com o objetivo de se identificar os idosos considerados frágeis, foi então estabelecido que devem ser rastreados, todas as pessoas acima de 70 anos de idade e todos os que apresentam perda de peso não intencional (maior ou igual a 5 %). Esses critérios são muito importantes, para aplicação de medidas preventivas e de condutas terapêuticas adequadas (FRIED et al., 2001; ROCKWOOD et al., 2005; MORLEY et al., 2013).

Portanto, fragilidade é uma síndrome multidimensional, caracterizada pelo declínio de energia, desencadeada através de modificações que ocorrem com o envelhecimento, tais como: sarcopenia, alterações imunológicas e neuroendócrinas, que podem levar os idosos a redução acentuada da massa muscular e a um processo inflamatório crônico, e se estiverem associados a fatores extrínsecos como, por exemplo: doenças, diminuição do apetite e da mobilidade, pode ocasionar diminuição da energia acumulada, manifestando-se por redução na velocidade de marcha, perda de peso, fadiga, diminuição da força de preensão e de atividade física. Ela aumenta com o passar dos anos, levando os idosos a maior dificuldade em realizar suas atividades de vida diária, apresentando com isso, um risco acentuado para quedas, incapacidades e, portanto maior dependência com relação a outras pessoas, hospitalizações, institucionalização e morte adequada (FRIED, et al., 2001; MACEDO et al., 2008).

Vários instrumentos de medida são utilizados para avaliar a fragilidade física, no entanto, o fenótipo de Fried tem sido amplamente utilizado para sua avaliação em pesquisas. Ele contempla os seguintes marcadores: perda de peso não intencional, autorrelato de fadiga/exaustão, redução da força de preensão manual, diminuição da atividade física e

lentificação da marcha. Idosos que apresentarem três ou mais marcadores são classificados como frágeis, com um ou dois, são denominados pré-frágeis e com nenhum marcador são considerados não frágeis ou robustos (FRIED et al., 2001; THEOU et al., 2015).

Embora até o momento não exista um consenso sobre a sua prevalência, na Europa e América do Norte, ela têm sido muito estudada e parece estar associada com a idade avançada e mais comum no sexo feminino, devido à perda fisiológica de massa muscular e ainda por serem mais propensas ao desenvolvimento de sarcopenia (uma condição médica que se refere à perda degenerativa da massa muscular esquelética e da coordenação dos movimentos), geralmente associada ao envelhecimento, sendo esta condição, considerada um risco para o surgimento de fragilidade. O primeiro grande estudo de investigação de natureza multicêntrica, realizado no Brasil, cujo objetivo foi avaliar o perfil sócio demográfico, cognição e fragilidade de idosos comunitários distribuídos em sete cidades brasileiras, também apresentou a mesma prevalência com relação aos outros países. Neri et al. (2013) verificou que em um grupo de 3478 participantes dessa pesquisa, 67,7% pertenciam ao sexo feminino, sendo que cerca de 60% foram identificados como frágeis ou pré-frágeis (COLLARD et al., 2012; ESPINOZA, FRIED, 2007; NERI et al., 2013; SANTOS et al., 2009).

Um estudo, realizado por Vieira et al. 2017, porém com um menor número de participantes, também mostrou a maior prevalência de fragilidade entre mulheres. O estudo foi descritivo, transversal e contou com a participação de 83 idosos de um centro de convivência no município de Campina Grande/PB. O risco de fragilidade foi avaliado, através do fenótipo de Fried e verificou que a idade média dos entrevistados foi de 73,9 anos ($\pm 7,25$), sendo 67,47% do sexo feminino. Foi identificada a presença da fragilidade em cinco (6%) dos participantes e a pré-fragilidade em 59 (71,1%) sendo que das 56 mulheres, 11 eram não frágeis, 42 pré-frágeis. Quanto aos homens, dos 27 participantes, 8 eram não frágeis, 17 pré-frágeis e 2 frágeis. O referido estudo mostrou com isso, a maior incidência de fragilidade em mulheres idosas.

O Estudo Longitudinal de Saúde do Idoso Brasileiro (ELSI-Brasil), com objetivo de estimar a prevalência de fragilidade e os fatores associados em população idosa acima de 50 anos não institucionalizada realizado em 2015 e 2016, observou que a prevalência de fragilidade foi de 9,0% (IC 95% 8,0-10,1) entre os participantes com 50 anos ou mais, 13,5% (IC95% 11,9-15,3) entre os com 60 anos ou mais e 16,2 (IC95% 14,3-18,3) entre os participantes com idade igual ou superior a 65 anos. Encontraram que os fatores associados com maior prevalência foram a baixa escolaridade, residir sem companheiro, auto percepção de saúde ruim, duas ou mais doenças crônicas e limitação para as atividades básicas de vida diária (ANDRADE et al, 2018).

Além da idade, e do sexo feminino, outros fatores de risco, são considerados importantes para o seu aparecimento, podendo destacar: idosos com sintomas depressivos, baixo nível socioeconômico, que apresentam diminuição da capacidade cognitiva e do índice de massa corporal, que fazem uso de álcool, tabaco e de muitos medicamentos, assim como a raça negra, diminuição nos níveis do hormônio do crescimento que acontece com o envelhecimento, redução na prática da atividade física, fatores neurológicos, nutricionais, endócrinos e até mesmo hormonais (MATSUDO, 2001; MELLO et al., 2014; XUE, 2008).

Sabemos que com a idade, principalmente após os 80 anos, pode ocorrer uma prevalência no declínio dos hormônios androgênicos de até 40 a 90% e esta condição pode estar diretamente relacionada a ocorrência de fragilidade física, o que nos faz pensar na possibilidade de existir uma relação entre a queda nos níveis de testosterona e a diminuição da massa e da força muscular. A partir dos 40 anos, há uma perda de massa muscular de aproximadamente 5% a cada década, com declínio mais acentuado após os 65 anos, principalmente nos membros inferiores (BHASIN, 2003; JANSSEN et al., 2000; ROUBENOFF, HUGES, 2000).

A testosterona pode agir no tecido muscular, melhorando a sua massa e força, através de duas maneiras: pela forma direta, interagindo com os receptores androgênicos localizados no citoplasma celular, se ligando ao seu receptor no núcleo da mesma, estimulando as sínteses proteicas das fibras contráteis e não contráteis e pela utilização dos aminoácidos devido a grande quantidade de receptores androgênicos no tecido muscular e pela forma indireta, se ligando aos receptores de glicocorticoides, promovendo uma ação antagonista nos mesmos, pela afinidade que apresenta com esses receptores. Ela promove o aumento do tamanho das fibras musculares tipo I e tipo II, da síntese muscular, dos precursores de células satélites e inibição dos precursores de adipócitos (MORLEY et al., 2005).

A diminuição dos hormônios androgênicos, principalmente de deidroepiandrosterona (DHEA), um precursor da testosterona, pode levar a um efeito catabólico indireto sobre o músculo, podendo ocasionar um processo inflamatório crônico, uma vez que este hormônio inibe a produção de interleucina 6 (IL-6). Também a diminuição nos níveis de GH (hormônio do crescimento) e IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), pode estar associada ao menor estímulo anabólico no tecido muscular esquelético, assim como a diminuição dos hormônios testosterona e estrogênio, também pode limitar a regulação da expressão do gên. IL- 6, responsáveis pelas mudanças nos fenótipos, como por exemplo: osteopenia e a diminuição da massa magra, sendo esses, importantes fatores de risco para a fragilidade (HAREN et al., 2010; WALRAND et al., 2011).

O declínio nos níveis de testosterona pode ser considerado um dos maiores fatores de risco, relacionados à perda da função muscular nos idosos. Com o envelhecimento, há no homem uma queda nos níveis de testosterona livre no plasma cerca de 40% dos 25 aos 75 anos, enquanto na mulher o maior declínio na concentração de testosterona ocorre entre os 20 e os 45 anos, que se acentuaria com a menopausa, associado à diminuição do estrogênio (estradiol), que ocorre durante esse período, ocasionando diminuição da força e da massa muscular, mas apesar disso, parece que ela mantém níveis de testosterona suficientes para manter o processo anabólico no tecido muscular, já que, de maneira periférica, os estrogênios podem ser convertidos em testosterona, além de eles exercerem um aumento do trofismo em nível de tecido muscular, mesmo assim, ainda não está bem esclarecido como isso ocorre (HAREN et al., 2010; ROLLAND et al., 2011; WALRAND et al., 2011).

Em 2006, Ottenbacher e colaboradores, examinando os resultados de 11 ensaios clínicos randomizados, usando os métodos de meta-análise, para determinar se o tratamento com andrógeno (testosterona / DHT) aumentou a força em homens com idade igual ou superior a 65 anos de idade, encontraram como resultado, um aumento moderado na força muscular total em indivíduos que receberam a reposição hormonal com testosterona/DHT em comparação com aqueles que receberam placebo, confirmando o efeito benéfico da testosterona no tecido muscular. Entretanto, Srinivas-Shankar et al. (2010) realizaram uma pesquisa, considerada para a época, como o maior duplo-cego, placebo-controlado intervencionista com reposição de hormônio testosterona e o primeiro a investigar seus efeitos em homens idosos pré-frágeis e frágeis, mostrando que não houve um aumento na força muscular comparada com o placebo.

Floter et al. (2005) por meio de um estudo transversal, avaliou 50 mulheres que foram submetidas à histerectomia e salpingo-ooforectomia bilateral para doenças benignas, entre 45 e 60 anos, com idade média de 54 anos. Foram randomizadas, para tratamento oral com undecanoato de testosterona 40 mg mais valerato de estradiol 2 mg por dia ou a mesma dose de estradiol mais placebo por 6 meses e ao final do estudo foram submetidas à densidade mineral óssea do corpo total. Somente 44 mulheres concluíram o estudo, que mostrou um aumento da massa corporal magra com o regime utilizando estrogênio mais testosterona e nenhum efeito foram observados com o regime utilizando apenas estrogênio. Entretanto, Greising et al. 2009 em um estudo de metanálise sobre a terapia de reposição hormonal e força muscular esquelética, mostrou que as mulheres na pós-menopausa tratadas com reposição hormonal a base de estrogênio, tiveram um efeito positivo, cerca de 5% maior, sobre a resistência muscular em relação às que não trataram, apesar de sabermos que a terapia de reposição hormonal com

estrógeno aumenta a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), reduzindo os níveis de testosterona livre, podendo diminuir a massa muscular.

Portanto, o número de pesquisas avaliando o efeito da testosterona na massa e força muscular em mulheres ainda é muito restrito e os que existem, usam o mesmo associado ao hormônio estrogênio, dificultando sua avaliação e apesar do aumento da reposição sintética com esse tipo de hormônio, não há evidência suficiente que comprove o seu efeito na manutenção da musculatura esquelética (GLASER et al., 2013; MAGGIO et al., 2013).

Apesar dos efeitos benéficos mostrados, os estudos até o momento são controversos e, portanto não está indicada a utilização da reposição hormonal com estrogênio e ou testosterona em mulheres portadoras de sarcopenia, sendo esse, o seu único objetivo, Assim como se recomenda apenas a administração do hormônio testosterona em homens, na presença de sinais e sintomas de deficiência de androgênios, que apresentem baixos níveis de T e com diminuição da massa e da força muscular, respeitando-se as suas contraindicações como: eritrocitose, apneia obstrutiva do sono não tratada, aumento da viscosidade sanguínea, insuficiência cardíaca grau III e IV, sintomas do trato urinário baixo e cancro de próstata (ROLLAND et. al., 2011).

Os efeitos colaterais como: acne, edemas, aumento dos testículos, apneia do sono, depressão, elevação do hematócrito, perfil lipídico e do PSA, acabam limitando o uso da testosterona, assim como não se têm o adequado conhecimento sobre a dose ideal para prevenir tais efeitos, e qual a dose necessária para se alcançar um efeito positivo na musculatura em idosos, especialmente os frágeis e com doenças crônicas e principalmente a sua utilização em mulheres idosas (BROTO et al., 2012; KENNY et al., 2003).

Em suma, algumas evidencias sugerem a relação entre testosterona, cognição e fragilidade no contexto da velhice. Em número ainda reduzido e sem resultados conclusivos, este é um tema de investigação que merece aprofundamento.

2. OBJETIVO GERAL

Analisar a relação entre níveis de testosterona, desempenho cognitivo e níveis de fragilidade em homens e mulheres de três faixas etárias (60-69 anos; 70-79 e 80-89 anos) atendidos em um Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF) de um município do interior paulista.

2.1 Objetivos Específicos

- Caracterizar o perfil sócio demográfico dos participantes;
- Comparar o desempenho cognitivo e níveis de fragilidade de homens e mulheres de três faixas etárias (60-69; 70-79 e 80-89 anos);
 - Comparar os níveis hormonais de homens e mulheres de três faixas etárias (60-69; 70-79 e 80-89 anos);
 - Identificar correlação entre desempenho cognitivo e níveis hormonais, por faixa etária em homens e mulheres;
 - Identificar correlação entre fragilidade e níveis hormonais, por faixa etária em homens e mulheres.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo transversal, baseado nos pressupostos da pesquisa quantitativa. Este estudo faz parte da pesquisa intitulada “Ferramenta de Monitoramento de Níveis de Fragilidade em Idosos Atendidos na Atenção Básica de Saúde: avaliação de sua efetividade e eficiência”, coordenada pela Profa. Dra. Marisa Silvana Zazzetta com apoio financeiro da FAPESP (Processo no. 2016/15235-1), por meio de um edital de Políticas Públicas para o Sistema Único de Saúde- PPSUS e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (APÊNDICE 1).

3.2 Procedimentos éticos

Foram respeitadas todas as recomendações da Resolução 466/2012 regulamentada pelo Conselho Nacional de Saúde, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). O projeto foi autorizado pela Secretaria Municipal de Saúde do município, pela coordenadora do projeto PPSUS e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar (CAEE 89776918.3.0000.5504; Pareceres no. 2.424.616 e 3.089.894). Os participantes foram esclarecidos sobre os objetivos da pesquisa e os procedimentos para a coleta de dados. As entrevistas e avaliações foram realizadas apenas após o esclarecimento e consentimento prévio dos cuidadores, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 2).

3.3 Local

Esta pesquisa foi realizada no Município de São Carlos, situado na região central do estado de São Paulo, com 249.415 habitantes, segundo IBGE (2018) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018). Foi desenvolvida nas Unidades de Saúde da Família (USF) do município, que estão na cobertura do Núcleo de Apoio a Saúde da Família (NASF), da região dos ARES "Cidade Aracy", a qual apresenta maior vulnerabilidade social. A cobertura total da população dos ARES “Cidade Aracy” atualmente é de 15.638 indivíduos nas cinco Unidades Saúde da Família, sendo essas: Aracy I, Aracy II, Presidente

Collor, Antenor Garcia e Petrilli Filho, tendo aproximadamente 800 pessoas com 60 anos ou mais sendo a maioria do sexo feminino (54% mulheres), (São Carlos, 2017).

3.4 Participantes

O estudo foi realizado com uma amostra de conveniência, composta por 76 homens e 114 mulheres, com idade igual ou superior a 60 anos, cadastrado no NASF da Aracy, a partir de uma lista fornecida pelas unidades.

a) Como critérios de inclusão:

- Ter idade igual ou superior a 60 anos;
- Ser cadastrado nas USFs dos ARES "Cidade Aracy" assistidas pelo NASF.

b) Critérios de exclusão:

- Apresentar comprometimento cognitivo grave, alteração grave de linguagem ou comunicação que o impediriam de responder os instrumentos de coleta de dados;
- Valores de TSH acima de 10 uUI/mL;
- Em uso de medicamentos como: anticonvulsivantes, glicocorticoides, opioides, fenasterida, estrogênios, androgênios, antiandrogênios, benzodiazepínicos.

3.5 Procedimentos para a coleta de dados

Inicialmente foi realizado contato com as equipes das Unidades de Saúde da Família para apresentação do projeto e solicitação de uma lista das pessoas cadastradas com idade igual ou superior a 60 anos. Com base nas listas, os idosos eram visitados em seus domicílios e convidados a participarem do estudo.

Após leitura e assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido, era agendada uma visita para a coleta dos dados. A coleta de dados foi realizada em duas etapas. A primeira etapa tinha como objetivo coletar informações sociodemográficas e de saúde dos idosos. Foi realizada por alunos do Curso de Graduação em Gerontologia da UFSCar previamente treinados. O protocolo de coleta de dados foi testado previamente e os instrumentos utilizados eram validados para uso no Brasil. O protocolo era composto por dez sessões que incluem uma

serie de instrumentos e medidas. Para esta pesquisa foram considerados os dados de caracterização sociodemográfica, avaliação cognitiva e de fragilidade.

A segunda etapa tinha como objetivo realizar a coleta de sangue para análise de biomarcadores sanguíneos. Então, uma nova visita era agendada para a coleta de material biológico. A coleta de sangue foi realizada por enfermeiros, previamente treinados e a análise do material biológico foi feita por um laboratório conveniado com a prefeitura. Para esta pesquisa foram considerados os dados para TSH, testosterona total e livre calculada, prolactina e estradiol.

A coleta de dados teve início em março de 2018 e término em agosto do mesmo ano. Os participantes receberam as devolutivas dos resultados das avaliações e dos exames em uma terceira visita domiciliar cujo objetivo era também agradecer a participação no estudo.

3.6 Instrumentos e medidas para a coleta dos dados

a) Caracterização sociodemográfica: Foi utilizado um instrumento para identificação dos idosos, sendo composto por informações pessoais como idade, sexo, estado civil e escolaridade.

b) Mini Exame do Estado Mental: Para a avaliação da cognição foi utilizado o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), que é um teste neuropsicológico para rastreamento da função cognitiva, criado por FOLSTEIN et al. (1975), e traduzido para o português pela primeira vez por Bertolucci et al. (1994). O MEEM utiliza a escolaridade dos avaliados para estabelecer a nota de corte. Este teste avalia a orientação temporal (cinco pontos), orientação espacial (cinco pontos), memória imediata – curto prazo (três pontos), atenção e cálculo (cinco pontos), memória e evocação (três pontos), linguagem – nomeação, repetição, compreensão e praxia, leitura e escrita – (oito pontos) e capacidade visuo-constructiva (um ponto). A pontuação abaixo da nota de corte é indicativa de alterações cognitivas. Para este estudo foi adotado os pontos de cortes do MEEM, segundo a escolaridade, conforme recomenda Brucki et al. (2003). Foram consideradas as seguintes notas de corte: 17 para analfabetos; 22 para aqueles entre um e quatro anos de escolaridade; 24 para aqueles cinco e oito anos de escolaridade, e 26 para os com nove anos ou mais de escolaridade.

c) Fenótipo de fragilidade (FRIED et al., 2001): A Fragilidade foi medida a partir dos cinco critérios adaptados do fenótipo descrito por Fried et al. (2001) sendo: (1) perda de

peso não intencional no último ano (auto relato se houve perda de peso de forma não intencional nos últimos 12 meses e quantos quilos); (2) fadiga indicada por respostas sempre ou quase sempre a qualquer um dos dois itens (7 e 20) da Center for Epidemiological Studies - Depression (CES-D); (3) baixa força de preensão, verificada pela média de três medidas consecutivas de força de preensão manual, em quilogramas força, por meio de um dinamômetro; (4) diminuição da velocidade da marcha indicada pela média de três medidas consecutivas do tempo que o cuidador gasta para percorrer 4,6 m no plano e; (5) baixa taxa de gasto calórico, segundo relato do entrevistado se tem feito menos atividades físicas no último ano, com resposta sim ou não. A presença de três ou mais das cinco características do fenótipo caracterizam o indivíduo como frágil e de um ou dois critérios caracterizam como pré-fragil. A ausência dos critérios caracteriza o idoso como não frágil/robusto.

d) Avaliação laboratorial dos hormônios sexuais: A coleta dos exames de sangue foi realizada, para a avaliação dos seguintes exames laboratoriais: TSH, Prolactina, Estradiol, Testosterona Total e Testosterona Livre Calculada, que foram dosados pelo método de quimioluminescência no período da manhã entre 08h00min e 11h00min horas. A testosterona livre foi calculada tendo como base a dosagem de SHBG e de testosterona total, empregando a fórmula de Vermeulen. O valor normal para este método é de 131 a 640 pmol/l, que se transforma pg/ml, dividindo-se o valor por 3,46741.

3.7 Procedimentos para análise dos dados

No processo de tratamento dos dados, após procedimento de coleta, as informações foram cegamente inseridas no software Excel 2010 (Microsoft Corp, Redmond, WA, EUA) por dois digitadores independentes. As análises estatísticas foram realizadas no SPSS versão 21.0 (IBM Inc., Chicago, IL, EUA).

O banco de dados foi dividido em dois representando individualmente participantes do sexo masculino e feminino. Consequentemente nos dois bancos, subgrupos foram criados em função das faixas etárias (60-69 anos; 70-79 anos; 80-89 anos). As informações demográficas, desempenho cognitivo, fragilidade e níveis hormonais foram reportados em média e desvio-padrão para os subgrupos.

As comparações entre os três grupos de idade foram realizadas pelo teste ANOVA *one-way* para amostras independentes com post hoc de Tukey (comparações entre apenas dois grupos). O nível de significância $p \leq 0,05$ foi considerado.

Para verificar a presença/ausência de correlações entre o desempenho cognitivo e nível de testosterona livre, e em seguida o nível de fragilidade com o nível de testosterona livre, nos participantes estratificados de acordo com sexo e faixa etária foi utilizado o Teste de Spearman. Os dados são apresentados em tabela, de acordo com a estratificação por sexo e faixa etária. A magnitude das correlações foi classificada de acordo com Levin, Fox e Forbe (2012), sendo fraca $<0,3$, moderada de $0,3$ a $0,59$, forte de $0,6$ a $0,9$ e perfeita $1,0$.

4. RESULTADOS

4.1 Caracterização sociodemográfica da amostra

A Tabela 1 apresenta as características sociodemográficas dos participantes do estudo. Foram 190 participantes, sendo 76 homens (40,0%) e 114 mulheres (60,0%).

Os homens tiveram média de 71,04 ($\pm 6,03$) anos de idade, 3,23 ($\pm 2,91$) anos de escolaridade, 72,6% eram casados ou viviam com companheiro e a renda familiar era de R\$2613,32 ($\pm 1321,44$). As mulheres tinham média de 70,68 ($\pm 6,07$) anos de idade, 2,71 ($\pm 2,82$) anos de escolaridade, 53,0% estavam casadas e a renda de seu núcleo familiar era de R\$1983,50 ($\pm 1262,04$). As análises mostraram que a média de anos de escolaridade dos participantes do sexo masculino era maior para o grupo mais jovem ($p=0,001$). Nesse mesmo grupo nota-se diminuição da proporção de casados no grupo mais idoso. Nas mulheres o nível escolar se manteve semelhante em todas as faixas etárias, porém também se nota um declínio das participantes casadas nos grupos mais velhos. Na Tabela 1 encontram-se os dados referentes às análises estratificadas por sexo e faixa etária.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica de homens e mulheres por faixa etária. São Carlos, 2018. (N=190).

	Homens (n=76)			P ¹	Mulheres (n=114)			P ¹
	60-69 (n=35) a	70-79 (n=33)b	80-89 (n=8)c		60-69 (n=58) a	70-79 (n=47)b	80-89 (n=9)c	
Demografia								
Escolaridade, média±dp, em anos.	4,43±3,16	1,97±1,97	3,00±2,82	, 001	3,19±3,170	2,21±2,34	2,22±2,77	, 194
Renda familiar, média±dp, em R\$	2608,47±15,04	2576,48±10,19	18, 61,75±87,05	, 571	1958,83±14,61	2036,97±90,95	1526,8540±62,33	, 448
Etnia								
Branços, n(%)	23(65,7)	11(33,3)	4(50,0)		26(44,8)	24(51,1)	5(55,6)	
Amarelos, n(%)	-	-	-		-	2(4,3)	-	
Mulatos/Pardos, n(%)	10(28,6)	10(30,3)	4(50,0)		20(34,5)	14(29,8)	2(22,2)	
Indígena, n(%)	-	3(9,1)	-		-	2(4,3)	-	
Pretos/Negros, n(%)	2(5,7)	8(24,2)	-		12(20,7)	4(8,5)	2(2,2)	
Missings, n(%)	-	1(3,0)	-		-	1(2,1)	-	
Estado civil								
Casados, n(%)	25(71,4)	26(78,8)	3(37,5)		35(60,3)	23(48,9)	3(33,3)	
Solteiros, n(%)	4(11,4)	1(3,0)	5(62,5)		5(8,6)	-	-	
Divorciado, n(%)	3(8,6)	2(6,1)	-		3(5,1)	6(12,8)	-	
Viúvo, n(%)	3(8,6)	4(12,1)	-		15(25,9)	18(38,3)	6(66,7)	

¹ANOVA one-way com Tukey Post hoc test. Homens - Escolaridade: a≠b; a=c; b=c.

4.2 Desempenhos cognitivos e níveis de fragilidade

A média de pontuação no MEEM nos homens foi de 23,11 ($\pm 4,90$) pontos e 31,6 % (n=24) deles estavam abaixo da nota de corte esperada, representando uma possível alteração no desempenho cognitivo. Nas mulheres foi de 22,22 ($\pm 3,72$) pontos e 39,5% (n=45) estavam abaixo da nota de corte na avaliação. Homens e mulheres mais jovens apresentaram desempenho cognitivo mais elevado quando comparado aos mais velhos para Capacidade Construtiva Visual. Nas mulheres o desempenho na orientação espacial também foi melhor para a faixa etária mais jovem. Para o nível cognitivo, os homens e as mulheres não obtiveram diferenças estatísticas significantes. A fragilidade foi identificada em 13,2% (n=10) dos homens e 18,4% (n=21) das mulheres, no entanto a ausência dos critérios de fragilidade (não frágil) foi semelhante em ambos os grupos (26,3% (n=20) para os homens e 27,2% (n=31) nas mulheres). Com relação aos critérios de fragilidade, a lentidão foi mais presente no sexo masculino (38,6%, n=28), já para as mulheres o critério fadiga foi o de maior prevalência (50,0%, n=43,9). Em ambos os grupos a prevalência de fragilidade e a ocorrência dos critérios do fenótipo são mais frequentes nos grupos etários maiores que 80 anos comparados aos grupos de 60 e 70 anos. A média na fragilidade aumenta conforme aumenta a idade para homens e para mulheres.

Tabela 2. Desempenho cognitivo e níveis de fragilidade de homens e mulheres por faixa etária. São Carlos, 2018. (N=190).

	Homens (n=76)				Mulheres (n=114)			
	60-69 (n=35) a	70-79 (n=33)b	80-89 (n=8)c	P ¹	60-69 (n=58) a	70-79 (n=47)b	80-89 (n=9)c	P ¹
Cognição								
Orientação Temporal, média±dp	4,49±1,09	4,27±1,08	4,63±0,74	, 726	4,50±0,88	4,55±0,88	3,56±1,23	, 133
Orientação Espacial, média±dp	4,57±±, 0,97	4,58±0,96	4,88±0,35	, 306	4,69±0,62	4,64±0,64	4,11±1,05	, 001
Memória Imediata, média±dp	2,83±0,56	2,94±0,24	3,00±0,00	, 029	2,78±0,56	2,87±0,44	2,89±0,33	, 154
Atenção e Calculo, média±dp	3,43±1,52	2,09±1,91	2,50±1,91	, 144	1,62±1,44	1,55±1,70	0,56±0,72	, 010
Memória de Evocação, média±dp	1,80±1,05	1,00±1,25	1,25±0,70	, 141	1,72±0,89	1,64±1,05	1,44±0,88	, 188
Linguagem, média±dp	7,03±1,52	6,39±1,36	6,75±0,88	, 465	6,88±1,39	6,72±1,13	6,44±1,33	, 869
C Construtiva visual, média±dp	049±0,50	0,24±0,43	0,00	, 000	0,41±0,49	0,36±0,48	0,11±0,33	, 000
MEEM, média±dp	24,63±5,23	21,52±4,62	23,00±2,00	, 280	22,60±3,31	22,34±4,01	19,11±3,58	, 399
Normal, n(%)	27(77,1)	18(54,5)	7(87,5)		41(70,7)	26(55,3)	2(22,2)	
Alterado, n(%)	8(22,9)	15(45,5)	1(12,5)		17(29,3)	21(44,7)	7(77,8)	
Fragilidade								
Critérios de fragilidade								
Baixo peso, n(%)	3(8,6)	9(27,3)	1(12,1)		7(12,1)	4(8,5)	-	
Fadiga, n(%)	11(31,4)	6(18,2)	4(50,0)		28(48,3)	18(38,3)	5(55,6)	
Preensão palmar*, n(%)	3(8,6)	8(24,2)	2(25,0)		5(8,6)	5(11,6)	3(33,3)	
Lentidão, n(%)	8(22,9)	16(48,5)	3(50,0)		15(25,9)	15(31,9)	3(33,3)	
Baixa Atividade física, n(%)	5(14,3)	14(42,4)	5(62,5)		19(32,8)	18(38,3)	7(77,8)	
Não frágeis, n(%)	14(40,0)	6(18,2)	-		17(29,3)	13(27,7)	1(11,1)	
Pré-frágeis, n(%)	18(51,4)	21(63,6)	7(87,5)		30(51,7)	27(57,4)	5(55,6)	
Frágeis, n(%)	3(8,6)	6(18,2)	1(12,5)		11(19,0)	7(14,9)	3(33,3)	

¹ANOVA one-way com Tukey Post hoc test. Homens. AC: a≠b; a=c; b=c. ME: a≠b; a=c; b=c. CCV: a=b; a≠c; b=c. MEEM: a≠b; a=c; b=c. Mulheres - MEEM: a=b; a≠c; b=c.

4.3 Níveis hormonais

A alteração nos níveis hormonais em geral foi baixa entre homens e mulheres. A alteração no TSH foi de 9,21% (n=7) nos homens e 15,78% (n=18) nas mulheres. Com relação ao sexo masculino, 9,2% (n=7) tinham alteração nos níveis de testosterona total e 14,9% (n=17) do sexo feminino estavam na mesma condição. Com relação à idade nota-se que os grupos mais novos apresentaram maior taxa de alteração no TSH, no entanto, a alteração na testosterona total aumentou com a idade. Nas mulheres, não houve diferença nos níveis hormonais, nos grupos de faixas etárias. Nos homens, os níveis de testosterona total foram menores nos idosos mais velhos em comparação aos mais novos. Houve diferença nos níveis de prolactina entre os grupos etários de 70-79 e 80-89, nos homens (Tabela 3).

Tabela 3. Níveis hormonais de homens e mulheres por faixa etária. São Carlos, 2018. (N=190).

	Homens (n=76)				Mulheres (n=114)			
	60-69 (n=35) a	70-79 (n=33)b	80-89 (n=8)c	P ¹	60-69 (n=58) a	70-79 (n=47)b	80-89 (n=9)c	P ¹
Hormônios								
TSH, média±dp, em uIU/ml	2,57±2,07	2,88±1,74	2,38±1,03	, 0394	3,16±1,80	2,81±1,78	1,89±1,36	, 658
Normal, n(%)	30(85,7)	31(93,9)	8(100)		47(81,4)	40(85,1)	9(100)	
Alterado, n(%)	5(14,3)	2(6,1)	-		11(18,6)	7(14,9)	-	
Prolactina, média±dp, em ng/ml.	9,09±3,92	10,83±5,03	6,00±2,33	, 034	9,22±7,45	10,1±11,22	7,22±3,19	, 380
Normal, n(%)	34(97,1)	22(66,7)	3(37,5)		48(82,8)	39(83,0)	9(100)	
Alterado, n(%)	1(2,9)	11(33,3)	5(62,5)		10(17,2)	8(17,0)	-	
Estradiol, média±dp, em pg/ml	41,31±20,32	46,91±28,15	40,25±24,30	, 297	23,76±20,34	29,98±20,89	8,78±5,56	, 025
Normal, n(%)	26(74,3)	22(66,7)	6(75,0)		52(89,7)	37(78,7)	9(100)	
Alterado, n(%)	9(25,7)	11(33,3)	2(25,0)		6(10,3)	10(21,3)	-	
Testosterona total, média±dp, em ng/dl	427,97±143,95	330,82±166,15	259,13±94,65	, 206	47,50±63,09	40,13±25,30	29,11±13,57	, 142
Normal, n(%)	33(94,3)	27(81,8)	5(62,5)		55(89,7)	42(82,2)	9(100)	
Alterado, n(%)	2(5,7)	6(18,2)	3(37,5)		3(10,3)	6(12,8)	-	
Testosterona Livre, média±dp, em pg/ml	70,06±23,86	67,15±60,06	35,88±18,20	, 712	7,64±12,96	5,47±3,86	3,44±2,60	, 085
Normal, n(%)	34(97,1)	32(97,0)	8(100)		38(66,1)	28(59,6)	8(72,7)	
alterado, n(%)	1(2,9)	1(3,0)	-		20(33,9)	19(40,4)	1(27,3)	

¹ANOVA one-way com Tukey Post hoc test. Homens - Prolactina: a=b; a=c; b≠c. Mulheres Estradiol: a≠b; b≠c.

4.4 Correlações entre testosterona com cognição e o nível de fragilidade

A Tabela 4 apresenta os dados de correlação referentes à testosterona total com o desempenho cognitivo e a testosterona total com o nível de fragilidade, dos idosos estratificados por sexo e faixa etária. Para os homens na faixa etária dos 80 anos ou mais foi identificada correlação negativa de fraca magnitude ($r=-0,910$ $p=0,00$) no domínio cognitivo Orientação Temporal, e correlação positiva de moderada magnitude ($r=0,740$ $p=0,03$) para o domínio memória e evocação. Para as mulheres dos 60 aos 69 anos de idade foi encontrada correlação positiva de fraca magnitude ($r=0,307$ $p=0,01$) para o domínio cognitivo de Atenção e Cálculo. Na faixa etária de mulheres com 80 anos ou mais foi encontrada correlação negativa de moderada magnitude ($r=-0,691$ $p=0,03$) para o domínio cognitivo Atenção e cálculo, e correlação positiva de moderada magnitude ($r=0,694$ $p=0,03$) para o domínio de linguagem. Em relação ao nível de fragilidade, foi encontrada correlação positiva ($r=0,647$ $p=0,05$) de moderada magnitude para as mulheres na faixa etária dos 80 anos ou mais.

Tabela 4. Correlações entre testosterona total com cognição e o nível de fragilidade (n=190), estratificados por sexo e idade. São Carlos, 2018.

Desempenho no MEEM X nível de testosterona	Participantes					
	Homens (n=76)			Mulheres (n=114)		
	60-69 anos	70-79 anos	80 anos ou mais	60-69 anos	70-79 anos	80 anos ou mais
Orientação Temporal r (p)	-, 207 (0,23)	-, 112 (0,53)	-, 910 (0,00) *	, 094 (0,48)	-, 048 (0,74)	-, 094 (0,81)
Orientação espacial r (p)	-, 079 (0,65)	-, 058 (0,75)	, 099 (0,81)	, 097 (0,46)	, 164 (0,27)	, 410 (0,27)
Memória Imediata r (p)	-, 315 (0,06)	-, 010 (0,95)	-	, 058 (0,66)	0,178 (0,23)	, 224 (0,56)
Atenção e calculo r (p)	-0,44 (0,80)	-, 009 (0,96)	-, 594 (0,12)	, 307 (0,01)	, 057 (0,70)	-, 691 (0,03) *
Memória de evocação r (p)	0,22 (0,19)	, 218 (0,22)	, 740 (0,03) *	-, 032 (0,81)	-, 019 (0,90)	, 361 (0,34)
Linguagem r (p)	-, 197 (0,25)	-, 216 (0,22)	, 133 (0,75)	, 041 (0,75)	-, 055 (0,71)	, 694 (0,03) *
C Construtiva visual r (p)	-, 071 (0,68)	, 035 (0,84)	-	-0,35 (0,79)	-, 036 (0,81)	-, 390 (0,30)
MEEM total r (p)	-, 125 (0,47)	-, 044 (0,80)	-, 420 (0,30)	, 191 (0,15)	, 035 (0,81)	1,00 (0,46)
Nível médio de Testosterona X Nível médio de fragilidade	-, 265 (0,12)	, 249 (0,16)	-, 321 (0,43)	-, 159 (0,23)	, 086 (0,56)	, 647 (0,05) *

Teste de correlação de Pearson *p significativo

A Tabela 5 apresenta os dados de correlação entre a testosterona livre calculada com o desempenho dos idosos no MEEM e a correlação entre a testosterona livre calculada e o nível de fragilidade. Todos os dados são apresentados de acordo com a estratificação por sexo e faixa etária. Houve correlação positiva de moderada magnitude ($r=0,323$ $p=0,05$) para os homens idosos de 60-69 anos no domínio cognitivo de memória e evocação. Entre as mulheres na faixa etária dos 60 aos 69 anos de idade, houve correlação positiva de fraca magnitude ($r=0,335$ $p=0,01$) para o domínio cognitivo de Atenção e cálculo.

Tabela 5. Correlação entre a testosterona livre calculada com o desempenho no MEEM e com o Nível de fragilidade (n=190), estratificados por sexo e idade. São Carlos, 2018.

Desempenho no MEEM X nível de testosterona livre	Participantes					
	Homens (n=76)			Mulheres (n=114)		
	60-69 anos	70-79 anos	80 anos ou mais	60-69 anos	70-79 anos	80 anos ou mais
Orientação Temporal r (p)	-, 174 (0,31)	, 037 (0,83)	-, 626 (0,09)	, 119 (0,37)	, 101 (0,49)	-, 164 (0,67)
Orientação espacial r (p)	-, 108 (0,53)	-, 069 (0,70)	-, 269 (0,51)	, 113 (0,39)	, 211 (0,15)	, 344 (0,36)
Memória Imediata r (p)	-, 190 (0,27)	-, 269 (0,51)	-	, 025 (0,85)	, 123 (0,40)	, 208 (0,59)
Atenção e calculo r (p)	, 251 (0,14)	015 (0,93)	-, 574 (0,13)	, 335 (0,01) *	, 102 (0,49)	-, 543 (0,13)
Memória de evocação	, 323 (0,05) *	-, 157 (0,38)	, 624 (0,09)	, 044 (0,74)	-0,32 (0,82)	, 339 (0,37)
Linguagem r (p)	-, 165 (0,34)	, 121 (0,50)	, 015 (0,97)	, 048 (0,72)	-, 104 (0,48)	, 548 (0, 12)
C Construtiva visual r (p)	-, 032 (0,85)	-, 119 (0,51)	-	-, 001 (0,99)	-, 023 (0,88)	-, 352 (0,35)
MEEM total r (Testosterona p)	, 009 (0,95)	-0,14 (0,94)	-, 459 (0,25)	, 236 (0,07)	, 072 (0,62)	, 208 (0,59)
Nível médio de livre X Nível médio de fragilidade						
	-, 021 (0,90)	, 016 (0,92)	-, 415 (0,30)	-, 152 (0,25)	, 126 (0,92)	, 567 (0,11)

Teste de correlação de Pearson *p significativo

5 DISCUSSÃO

5.1 Caracterização sociodemográfica

Os dados mostram que o perfil dos participantes se assemelha a outros estudos com idosos. Houve predomínio de mulheres, com média de idade de 70,68 (+_6,07) anos, casadas e com baixa escolaridade. Houve diferença na média de escolaridade dos homens, sendo maior para a faixa etária de 60-69 anos (média de 4,43 anos de estudo). A maioria dos participantes eram casados sendo o percentual maior de viúvas entre os longevos (66,7%). Esses dados nos mostram a influência do fator socioeconômico e cultural, principalmente para os que se encontram em regiões de alta vulnerabilidade social, e da questão de gênero, na educação dos idosos. (ALMEIDA et al.; 2015; CASTRO-COSTA et al., 2018; DEL LUCA et al., 2012; NUNES et al., 2015; SANTOS et al., 2013).

Realizando uma comparação, com outras regiões do país, através de um estudo realizado por Pereira (2015) e colaboradores, na área urbana de Canindé, no estado do Ceará, com 372 idosos de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 60 anos, não institucionalizados, também mostrou uma maior prevalência de mulheres (64%), a maioria dos idosos com idade entre 60 a 69 anos (51,9%), casados (53,5%), com ensino fundamental incompleto (51,9%) e a renda familiar de 1 a 2 salários mínimos.

5.2 Desempenho cognitivo e níveis de fragilidade

Com relação ao perfil cognitivo dos participantes, observamos que 31,57 % dos homens e 39,47% das mulheres, pontuaram abaixo da nota de corte no MEEM e como mostra a literatura, o desempenho cognitivo dos idosos foi melhor nas faixas etárias mais jovens. Houve diferença para o domínio Capacidade construtiva visual e no domínio orientação espacial para as mulheres.

Neri e colaboradores, também encontraram entre os idosos mais jovens, (60-69) anos, menor porcentagem de déficit cognitivo (18,2%), em comparação com os idosos mais longevos, de 80 anos ou mais. Uma pesquisa realizada na província de Hebei, na China, com 2601 participantes também observou pior desempenho cognitivo em idosos mais velhos e maior prevalência de Comprometimento Cognitivo Leve associado à idade mais avançada. Os autores

observaram declínio cognitivo em 21,3% dos participantes, sendo o comprometimento maior em homens do que em mulheres. A literatura tem mostrado desempenho cognitivo pior em mulheres quando comparado ao desempenho em homens idosos. A diminuição do número de neurônios, principalmente na região do hipocampo e as perdas neuroquímicas (colinérgicas e dopaminérgicas) que ocorrem com o envelhecimento, podem levar a um declínio na memória, com isso podemos observar um aumento do déficit cognitivo com a idade e em idosas mais velhas, uma vez que a sobrevivência entre elas é maior do que nos homens.

Os domínios capacidade construtiva visual e orientação espacial também apresentaram diferenças nas faixas etárias. A literatura tem mostrado diferenças em domínios cognitivos entre homens e mulheres (MORAES et al., 2010; NERI et al., 2013; XU S et al., 2014).

Para avaliar o risco de fragilidade nos idosos, foram usados em nosso estudo os critérios propostos por Fried e colaboradores. Os resultados mostraram que a maioria dos participantes era pré-frágeis, e a fragilidade é maior nas idades mais avançadas. Com relação aos critérios de fragilidade, a lentidão foi mais frequente nos homens e nas mulheres o critério de fadiga foi o mais prevalente. Segundo Austin e cols, o fato de pertencer ao sexo feminino, já é um fator de risco relacionado a fadiga em idosos. Vieira e cols avaliou o grau de fragilidade segundo o fenótipo de Fried, de 601 participantes, de ambos os sexos, com idade igual ou maior há 65 anos e como resultado, apresentou uma prevalência do sexo feminino entre os participantes (66,2%), e entre os idosos, um percentual de (8,7 %) de fragilidade e (46,3 %) de pré-fragilidade. Assim como outro estudo transversal, conduzido por Junior e colaboradores, com 316 idosos, com idade igual ou superior a 60 anos, residentes na zona urbana do município de Lafaiete Coutinho, BA, com baixo Índice de Desenvolvimento Humano (0,635). Eles encontraram prevalência de não frágeis em torno de 17,5%, pré-frágeis de 58,7% e de frágeis em torno de 23,8%.

Alguns estudos internacionais, como o estudo coorte, realizado no Japão, com 5852 idosos de ambos os sexos, com idade maior ou igual há 65 anos, que foram acompanhados por 2 anos, também mostrou uma maior prevalência de pré-frágeis, em torno de 54,1% enquanto de frágeis 12,5%. Com o envelhecimento, homens e mulheres apresentam diminuição da massa e da força muscular. Esse declínio se inicia a partir dos 40 anos, até os 70 anos de idade, podendo acarretar no idoso, diminuição na capacidade funcional, conseqüentemente atrofia do sistema muscular. Portanto, o resultado da nossa pesquisa, assim como a maioria dos estudos, mostrou que a fragilidade, aumenta com a idade. Uma pesquisa realizada na Itália, com pessoas

acima de 65 anos, mostrou maior prevalência de fragilidade e lentidão (dificuldade de marcha) entre os homens, divergindo do que está escrito na literatura, onde a frequência é maior entre as mulheres. Alguns estudos explicam que a fragilidade relacionada aos níveis de esteróides sexuais em mulheres idosas, não sofrem tantas alterações como nos homens, promovendo uma ação positiva, anabólica no tecido muscular e que poderiam de alguma forma explicar o nível elevado de fragilidade em homens. (ANDRADE et al., 2018; FECHINE; TROMPRIERI, 2012; JÚNIOR et al., 2014; RAVAGLIA et al., 2008; VIEIRA et al., 2013; YAMADA M, ARAI H, 2015).

5.3 Níveis hormonais

As alterações nos níveis hormonais em geral foram baixas para os participantes de ambos os grupos do nosso estudo. O TSH, por exemplo, encontrou-se alterado em 9,21% dos homens e 15,78% das mulheres. No entanto, o hipotireoidismo subclínico é comum em idosos e mais frequente no sexo feminino. O nosso resultado foi semelhante a um estudo transversal, realizado por Neves e Cols (2016), com 123 idosos, divididos em 3 grupos de faixa etária: 60-69 anos, 70-79 anos e maior que 80 anos e observaram que a maioria dos idosos estava com função tireoidiana dentro da normalidade. Segundo o Consenso sobre Doença Tireoidiana da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, os valores normais de TSH, variam de (0, 34-5, 60 uUI/mL). O aumento nos níveis de TSH parece ter um efeito cardioprotetor e não se sabe ao certo, como isso acontece. Portanto, o tratamento deve ser administrado a pacientes considerados de alto risco para doença cardiovascular (diabetes mellitus, disfunção diastólica ou hipertensão, aterosclerose e fumantes), com TSH >10mUI/L e para aqueles com anticorpos antitireoidianos e/ou achados positivos na ultrassonografia, que possam progredir para o franco hipotireoidismo. Níveis de TSH maiores que 10, estariam associados a um risco maior de comprometimento das funções cognitivas. Em nosso estudo os participantes com TSH maiores que 10 foram excluídos (DUARTE et al., 2015).

Hogervrost et al. (2008), por meio de um estudo multicêntrico, longitudinal e epidemiológico desenvolvido em seis centros da Inglaterra, incluindo o País de Gales, com objetivo de analisar a relação entre TSH e função cognitiva encontrou níveis mais baixos entre os idosos com hipotireoidismo subclínico (HSC).

Foram encontradas médias dos níveis de prolactina dentro da normalidade para os participantes, com diferenças nas faixas etárias, entre os homens. Geralmente os níveis de prolactina se encontram normais, tanto para os homens quanto para as mulheres idosas, entretanto na presença de valores aumentados, até 50 ng/ml, muitas vezes é considerado normal, podendo estar relacionado ao uso de medicamentos, principalmente antieméticos, anticonvulsivantes e antidepressivos ou até mesmo presença de hipotireoidismo. A maioria dos valores de estradiol nos idosos e seus respectivos grupos, não apresentaram alterações significativas, somente nas mulheres entre 80-89 anos, a média foi mais baixa (8,78+_ 5,56) pg/ml, em relação aos outros grupos, provavelmente pela idade avançada (CONSENSO NACIONAL SOBRE MENOPAUSA, 2017, YAMASHITA et al.2016).

Apesar de não ter havido diferença significativa entre os níveis de Testosterona total e as diferentes faixas etárias, tanto no sexo masculino quanto no feminino, os níveis séricos de Testosterona total diminuíram com a idade, principalmente acima de 80 anos. Não houve alteração significativa com relação aos níveis de Testosterona livre calculada entre as faixas etárias, provavelmente isso se deve a maior sensibilidade do exame, uma vez que utiliza a fórmula de Vermeullen, incluindo a dosagem de SHBG, importante globulina carreadora dos hormônios esteroidais, que aumenta com o envelhecimento, diminuindo os níveis de testosterona.

Os resultados encontrados na nossa pesquisa são similares a estudos encontrados na literatura (CONSENSO DAEM, 2013; CONSENSO NACIONAL SOBRE MENOPAUSA, 2017; CAETANO, 2017). O estudo realizado por Caetano (2017), embora com uma pequena casuística (60 homens), com idade igual e superior a 60 anos, também apresentou resultado semelhante, com relação à diminuição dos níveis séricos de TT, com o envelhecimento e em idosos mais velhos. Devemos levar em consideração que a idade média do referido estudo foi em torno de 70 anos.

Com relação às mulheres idosas, os níveis de TT e TL entre as diferentes faixas etárias, encontraram-se dentro da normalidade, não havendo alterações significativas entre as idades estabelecidas. O papel da menopausa sobre a produção de androgênios ainda não está totalmente esclarecido. Os níveis de androgênios podem aumentar em até 40% nos primeiros anos após a menopausa, uma vez que a diminuição dos estrogênios pode levar ao aumento do hormônio LH, que por sua vez estimula a produção de testosterona através do estroma ovariano. Ao mesmo tempo, elas continuam sendo produzidas pelas suprarrenais e a partir do hormônio

androstenediona, e pelo fato do hipoestrogenismo levar a diminuição da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) e conseqüentemente aumento da testosterona, portanto essa pode ser a razão pela qual encontramos tais resultados. (BERNARDES, 2017; GUIMARÃES, MOURA E SILVA, 2014).

5.4 Relação entre testosterona, cognição e fragilidade

Tanto para os idosos do sexo masculino, quanto feminino, não houve relação entre a TT e TL com o desempenho cognitivo. Caetano (2017) avaliando a capacidade cognitiva através do MEEM, de homens idosos, com idade variando entre 62 a 87 anos, e sua relação com os esteróides sexuais, apresentou um resultado semelhante ao nosso. Observou que a concentração de TT, não apresentou correlação com a pontuação do MEEM, somente entre os níveis de TT e a orientação espacial ($r= 0,23$; $p=0,04$), mas que não foi encontrada após uma análise multivariada. Outro estudo com uma casuística maior, duplo cego, placebo controle realizado nos USA, avaliou 308 homens na faixa etária igual e acima de 60 anos, com níveis de TT e TL baixos. Eles foram divididos em 2 grupos, sendo que o primeiro foi submetido a reposição com testosterona e o outro com placebo, por aproximadamente 36 meses. Apesar do aumento nos níveis séricos de TT e TL, naqueles que fizeram a terapia hormonal, a testosterona não apresentou nenhum tipo de interferência no resultado dos exames de avaliação cognitiva, portanto não havendo melhora nos respectivos domínios, em relação ao grupo controle. Resnick e cols (2017) avaliaram a relação entre testosterona e função cognitiva, em homens idosos, com baixos níveis de testosterona. Dos 492 participantes, 247 receberam reposição com testosterona e 245 placebos e os mesmos foram submetidos a diferentes avaliações, através de testes cognitivos, após 6 e 12 meses de tratamento e concluíram que não houve melhora significativa entre testosterona com a memória e as outras funções cognitivas. (CAETANO CCB, 2017; HUANG et al., 2016; RESNICK et al., 2017).

Os resultados da relação entre testosterona total e cognição mostraram que na faixa etária de 80-89 anos, houve correlação negativa de fraca magnitude ($r=0,910$; $p=0,00$), para o domínio cognitivo Orientação Temporal em homens e correlação negativa de moderada magnitude ($r=0,691$; $p=0,03$) para o domínio Atenção e Cálculo em mulheres. Nessa mesma faixa etária, ainda encontramos, correlação positiva de moderada magnitude, para o domínio Memória de Evocação ($r=0,740$; $p=0,03$) nos homens e o domínio Linguagem ($r= 0,694$

$p=0,03$) nas mulheres. Entre 60 a 69 anos também houve correlação positiva, de fraca magnitude ($r=0,307$; $p=0,01$) para o domínio Atenção e Cálculo em mulheres. Com relação à fragilidade, os níveis de TT apresentaram correlação positiva de moderada magnitude ($0,647$; $p=0,05$) em mulheres na faixa etária de 80-89 anos. Entretanto, esse mesmo resultado não permaneceu com relação à Testosterona Livre. Houve apenas correlação positiva de fraca magnitude ($0,335$; $p=0,01$) para o domínio de Atenção e Cálculo em mulheres e correlação positiva de moderada magnitude ($r=0,323$; $p=0,05$) para o domínio Memória e Evocação, em homens. Em ambos a prevalência ocorreu entre os idosos mais jovens, na faixa etária de 60-69 anos e não houve nenhuma correlação com a fragilidade em ambos os gêneros e faixas etárias. Esses dados nos fazem pensar que talvez a idade e não os níveis de testosterona estejam relacionados ao desempenho cognitivo em idosos, indo de encontro ao estudo de Neri e colaboradores já mencionados, em que os idosos entre 60-69 anos apresentaram menor declínio no desempenho cognitivo.

Há poucos estudos avaliando a relação entre níveis de testosterona e cognição em mulheres. Os efeitos colaterais como: aumento de acne, pelos e queda de cabelo, acabam limitando a sua aplicação. Um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, realizado por Kocoska- Maras e cols (2010) avaliaram cerca de 200 mulheres entre 50 e 65 anos, que entraram em menopausa naturalmente, por mais de um ano. Esse estudo faz parte de uma pesquisa chamada *Women's Health Clinicals da University Hospital*, cujo objetivo foi avaliar a relação entre os níveis de esteróides sexuais e a função cognitiva. As participantes foram divididas em três grupos e cada grupo foi submetido a um tipo de tratamento por 4 semanas e que consistia na reposição de estradiol, testosterona e placebo. A dosagem de TT, TL e Estradiol foram realizados antes e após o fim do tratamento, assim como a avaliação das seguintes funções cognitivas: fluência verbal, memória verbal e habilidade espacial. Não foram encontrados efeitos significativos do hormônio testosterona ou estradiol nos respectivos domínios, sendo assim, os resultados não reforçam a hipótese do uso desses hormônios para o incremento da cognição em mulheres idosas.

Outro estudo realizado por Henderson e colaboradores, avaliaram 643 mulheres saudáveis, que não estavam usando TH e que se encontravam há menos de seis e há mais de dez anos na menopausa. Foram submetidas à dosagem das medidas livres dos seguintes hormônios: Estradiol, Estrona, Progesterona, Testosterona Livre, SHBG e a realização de exames neuropsicológicos para avaliação da memória episódica verbal, função executiva e

cognição global. Análise de regressão linear ajustada por covariância foi realizada para cada domínio separadamente. Os resultados encontrados mostraram não haver associação entre esteróides e os escores cognitivos apresentados e os respectivos grupos de mulheres na pós-menopausa, com exceção do SHBG, que apresentou uma relação positiva com a memória verbal. Provavelmente em função do aumento que ocorre com o envelhecimento, com isso diminuindo sua ligação com o hormônio testosterona, podendo a mesma agir livremente nos receptores cerebrais ou provavelmente pela conversão da testosterona em estradiol, uma vez que, estudos vêm mostrando a possibilidade de uma associação entre os mesmos (KOCOSKAMARAS et al., 2011; HENDERSON et al, 2013).

Embora os níveis de testosterona total tenham apresentado relativa diminuição com a idade, principalmente nos idosos longevos, ela não esteve associada aos níveis de fragilidade determinados pelo teste de Fried, exceto para mulheres acima de 80 anos, onde houve correlação positiva de moderada magnitude. Os estudos transversais, observacionais e até mesmo longitudinais, têm mostrado a sua associação somente com a massa muscular, não incluindo portanto, a força muscular e a função física (CORONA et al., (2015).

A testosterona livre não apresentou alterações significativas nas diferentes faixas etárias e também não teve correlação com a fragilidade presente nos idosos. Portanto o resultado da nossa pesquisa vai de encontro ao Estudo Europeu do Envelhecimento Masculino (EMAS) que avaliou mais de 3000 homens com idades entre os 40 e os 70 anos, de acordo com a bioquímica e os sintomas sugestivos de deficiência androgênica e mostrou que 75% dos homens mantiveram níveis normais de testosterona na velhice. Embora seja comum afirmar que a testosterona diminui com a idade, evidências sugerem que há um pequeno declínio nos níveis de Testosterona entre 40 e 75 anos, em homens não obesos. De fato, mais de 80% dos homens manterão níveis normais de Testosterona até a velhice, sugerindo que o termo “hipogonadismo relacionado à idade” não é verdadeiro. Em decorrência do aumento de SHBG, secundário ao envelhecimento, pode ocorrer uma queda nos níveis de testosterona, e principalmente o seu aumento com a idade, esteja relacionado à maior prevalência de obesidade, DM2 e doença crônica nos idosos (HACKETT et al., 2017; KLONER et al., 2016; WU FC et al., 2010).

Um ensaio clínico, duplo cego, randomizado, foi realizado na Holanda e incluiu 237 idosos entre 60 e 80 anos (idade média 67 anos), com testosterona total abaixo do percentil 50 para a faixa etária (< 395; com média de 317ng/dL). Os participantes receberam placebo ou undecanoato de testosterona 80mg VO 12/12h por 6 meses. A avaliação de desempenho físico

foi realizada através de testes de marcha, força de preensão palmar, força isométrica de membros inferiores e questionário de atividades básicas da vida diária. Após 6 meses, os níveis de testosterona permaneceram inalterados no grupo tratamento e apresentaram discreto aumento no grupo placebo ($p < 0,001$). Quando comparado ao grupo placebo, o grupo que recebeu testosterona apresentou aumento de massa magra (1,2kg; IC95 0,7 a 1,7), diminuição da massa gordurosa (-1,3kg; IC95 -1,8 a -0,8) e diminuição de porcentagem de gordura corpórea (-1,7%; IC95 -2,1 a -1,1), entretanto nenhum efeito na força física. Em fevereiro de 2016, foi realizado por Synder e cols, o maior estudo duplo-cego de longo prazo controlado por placebo sobre terapia de reposição hormonal para homens com hipogonadismo. Foram 790 participantes, com idade igual ou superior à de 65 anos, e a duração do tratamento foi de até 12 meses. Foram submetidos aos testes de função sexual, função física e vitalidade. O resultado mostrou melhoras significativas na função sexual e melhora modesta no teste de caminhada, desempenho funcional, humor, depressão e fadiga, portanto não havendo alterações significativas entre os dois grupos (EMMELOT-VONK et al., 2008; SYNDER et al., 2016).

O envelhecimento desencadeia alterações no sistema neuromuscular, comprometendo mais os homens do que as mulheres, em virtude da maior quantidade de massa muscular em comparação á elas e pelo decréscimo dos níveis do hormônio testosterona, contribuindo para o aumento da concentração de massa gorda e diminuição de massa magra, o que poderia justificar a maior diminuição dos níveis de força em função da idade (HAREN et al., 2010).

Um estudo realizado por Huang e cols (2018) em 4 centros clínicos nos EUA, com um seguimento de 18 anos, avaliaram a presença de fragilidade em mulheres brancas, na menopausa natural e cirúrgica, com idade igual e superior a 65 anos, inscritas no estudo de Fraturas Osteoporóticas. As 541 participantes foram submetidas à dosagem de testosterona sérica e durante o seguimento, 22% foram ao óbito, 10,1 % se tornaram frágeis, 39,7 % pré-frágeis e 28,3% não frágeis. Embora as mulheres menopausadas cirurgicamente, apresentarem níveis séricos de testosterona séricas significativamente menores ($13,2 \pm 7,8$ ng / dl) do que mulheres na menopausa natural ($21,7 \pm 14,8$ ng / dl) ($p = 0,000$), elas não apresentaram maior risco de fragilidade após o ajuste para idade, índice de massa corporal e número de atividades instrumentais de deficiências da vida diária, mesmo após o uso de estrogênio.

Um estudo clínico randomizado avaliou 53 homens e mulheres desnutridos, residentes na comunidade, com idade > 65 anos da Austrália do Sul, Victoria e Nova Gales do Sul. O objetivo foi examinar se a testosterona e uma intervenção nutricional de alto teor calórico

podem reduzir os escores de fragilidade em pessoas idosas desnutridas. Um grupo recebeu undecanoato de testosterona oral e um suplemento de alto teor calórico (2108-2416 KJ / dia), enquanto o grupo controle recebeu placebo e suplemento de baixa caloria (142-191 KJ / dia). A fragilidade foi operacionalizada utilizando três índices de fragilidade (FI - lab, FI - *self-reporting*, FI - combinados) e o fenótipo de fragilidade. Não houve diferenças significativas nas mudanças nos escores de fragilidade em 6 ou 12 meses de acompanhamento entre os dois grupos de tratamento para todas as escalas. Uma testosterona e uma intervenção nutricional de alto teor calórico não melhoraram os níveis de fragilidade de idosos desnutridos (THEOU et al., 2016).

O número de pesquisas em mulheres, utilizando o hormônio testosterona, para avaliação da massa muscular e sua relação com a fragilidade, ainda é muito pequeno. Em virtude dos efeitos adversos, ela acaba sendo prescrita por pouco tempo. Como muitos estudos, associam a testosterona a outras substâncias, como por exemplo, os estrogênios, os seus resultados acabam ficando comprometidos. Na mulher apesar do declínio do hormônio testosterona entre os 43 e os 73 anos estarem relacionados com a massa e força muscular, ainda não está claro, qual o mecanismo fisiológico, capaz de manter o efeito anabólico (HAREN et al., 2010; WARLLAND et al., 2011).

O estudo apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo transversal e, portanto, a relação de causa e efeito das variáveis estudadas não é possível ser identificada neste tipo de delineamento. Os achados foram restritos a amostra estudada e não podem ser generalizados. O estudo foi realizado com idosos da comunidade, moradores em regiões de pobreza de um município do interior paulista. O número de participantes de 80 a 89 anos foi reduzido tanto para o grupo de homens e mulheres e em estudos futuros seria desejável incluir um número maior de participantes nesta faixa etária.

A principal contribuição deste estudo foi analisar a relação entre testosterona, cognição e fragilidade em idosos estratificados por sexo e faixa etária, incluindo os idosos longevos. O número de trabalhos publicados, envolvendo esse tema, ainda é muito restrito. A nossa pesquisa foi de extrema importância, pois incluiu participantes do sexo masculino e feminino, com diferentes idades e principalmente os mais velhos, acima de 80 anos.

6. CONCLUSÕES

Os resultados nos permitem concluir que quanto às características sociodemográficas o perfil dos participantes foi semelhante ao descrito na literatura, ou seja, mulheres idosas na faixa etária dos 60-69 anos, casadas e com baixa escolaridade. A maioria dos homens e mulheres participantes desse estudo apresentam desempenho cognitivo dentro do esperado e a maioria era pré-fragil. Os níveis de testosterona total nos homens e estradiol nas mulheres foram menores em idosos mais velhos, apesar de estarem dentro da normalidade.

Os resultados da relação entre testosterona total e cognição mostraram que houve correlação negativa tanto para o domínio Orientação Temporal em homens quanto para o domínio Atenção e Cálculo em mulheres na faixa etária dos 80 -89 anos e nesse mesmo grupo, houve correlação positiva para o domínio Memória de Evocação em homens e Linguagem para as mulheres. O domínio Atenção e Cálculo também mostrou correlação positiva em idosas mais jovens. Os dados avaliados entre a testosterona livre e o desempenho cognitivo, apresentaram correlação positiva somente no domínio Memória de Evocação em homens e Atenção e Cálculo em mulheres, na faixa etária de 60-69anos. Com relação à testosterona total e fragilidade, os dados mostraram correlação positiva para as mulheres longevas, entretanto não houve nenhuma correlação entre os níveis de testosterona livre e fragilidade, em homens e mulheres, nos diferentes grupos de idade pré-estabelecidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUSTIN, M.A.; BRESLOW J.L.; HENNEKENS C.H.; BURING J.E.; WILLET W.C.; KRAUSS R.M. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. JAMA 1988; 260(13): 1917-21.

ALMEIDA, A. V.; MAFRA, S.C.T.; SILVA, E.P.; KANSO, S. A. Feminização da Velhice: em Foco: as características socioeconômicas, pessoais e familiares das idosas e o risco social. Textos e Contextos. Porto Alegre, v, 14, n.1, p.115-131, 2015.

ANDRADE J.M.; DUARTE, Y.A.O.; ALVES L.C.; ANDRADE, F.C.D.; JÚNIOR, P.R.B.S.; LIMA COSTA, M.F.L.; ANDRADE, F.B. Perfil da Fragilidade em adultos mais velhos brasileiros-ELSI-BRASIL. Rev Saúde Pública, 5, Suppl, 2; 25 /out/2018.

BABANEJAD, S.; NAGHIDI, N.; HAERI ROHANI, S.A. (2012). Microinjection of dihydrotestosterone as a 5alpha-reduced metabolite of testosterone into CA1 region of hippocampus could improve spatial learning in the adult male rats. Iran J. Pharm. Res. 11, 661–669.

BACHMANN, G.; BANCROFT, J.; BRAUNSTEIN, G. et al. - Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. Fertil Steril 77: 660-665, 2002.

BEAUCHET, O. Testosterone and cognitive function: current clinical evidence of a relationship. European Journal of Endocrinology 155: 773–781 2006.

BERNARDES, V.S.P. Vivencias das mulheres na menopausa e alternativas para THS. 2017. https://coomum.rraap.pt/bitstream/1040026/20/811/bernardes_vanessa_sofia_pereira.pdf

BHASIN, S. Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. J Gerontol 58: 1002-8, 2003.

BIMONTE-NELSON, H.A.; SINGLETON, R.S.; NELSON, M.E.; ECKMAN, C.B.; BARBER, J.; SCOTT, T.Y. et al, Testosterone, but not nonaromatizable dihydrotestosterone, improves working memory and alters nerve growth factor levels in aged male rats. *Exp.Neurol* 2003 181 301–312. doi: 10.1016/S0014-4886(03) 00061-X

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 2013.

BRAUNSTEIN, G.D. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007; 88:1-17.

BROTTO, M.; ABREU, E.L. Sarcopenia: Pharmacology of Today and Tomorrow. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2012.

BRUCKI, S. M. D; NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, I. H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, v. 61, n. 3B, p. 777–781, 2003.

BULL, R.; DAVIDSON, W. A.; NORDMANN, E. (2010). Prenatal testosterone, visual spatial memory, and numerical skills in young children. *Learn. Individ. Differ.* 20, 246–250. doi: 10.1016/j.lindif.2009.12.002

BURGER, H. G. Androgen production in women. *Fertil Steril*, v. 77, n. 4, S3-S5, 2002.

CAETANO, C.C.B. Análise do desempenho das funções cognitivas com as concentrações séricas dos esteróides sexuais em idosos. Dissertação de mestrado. USP.2017.

CAHILL, L. Equal not equal the same: sex differences in the human brain. *Cerebrum* 2014:5.

CARDOSO, P. (2014). Hipogonadismo de Início Tardio. In F. Barros e R. Figueiredo (Org.). *Manual de Medicina Sexual: Visão Multidisciplinar*, p309-314.

CASTRO COSTA, E.C.; COSTA, M.F. L; SOUZA, P.R.B.; FERRI, C.P. Função Cognitiva entre adultos mais velhos: resultados do ELSI-Brasil. *Rev Saúde Pública*, vol.52 (suppl 2), São Paulo, 2018. Epub .set.2018

CELEC, P. et al On the effects of testosterone on brain behavioral functions. *Frontiers in neuroscience*. 9(12): 1-17, 2015.

CHERRIER, M. M.; MATSUMOTO, A. M.; AMORY, J. K.; JOHNSON, M.; CRAFT, S.; PESKIND, E.R., et al.(2007).Characterization of verbal and spatial memory changes from moderate to supraphysiological increases in serum testosterone in healthy older men. *Psychoneuroendocrinology* 32, 72–79.doi:10.1016/j.psyneuen.2006.10.008

COLLARD, R. M.; BOTER, H.; SCHOEVERS, R. A. (2012). Prevalence of frailty in community- dwelling older persons: a systematic review. *Journal American Geriatric Society*, 60, 1487-1492.

CONSENSO LATINO AMERICANO. Site: [www.slamsnet.org/static/OS_3358_CONSENSO LATINO AMERICANO-DAEM, 2013_ pt.pdf](http://www.slamsnet.org/static/OS_3358_CONSENSO_LATINO_AMERICANO-DAEM,2013_pt.pdf). Ano 2013. Consultado em 20 de junho de 2018.

CONSENSO NACIONAL SOBRE MENOPAUSA. Site: [www.spginecologia.pt/uploads/CONSENSO NACIONAL SOBRE MENOPAUSA, 26/05/2017](http://www.spginecologia.pt/uploads/CONSENSO_NACIONAL_SOBRE_MENOPAUSA,26/05/2017). Ano 2017. Consultado em 21 de junho de 2018.

CORONA, G.; GIAGULLI, V.A.; MASEROLI, E. et al. Suplementação de testosterona e composição corporal: resultados de um estudo de meta-análise. *Eur J Endocrinol*. Epub Nov 4 2015.

DEL LUCA, G.F.; SILVA, S.G.; THUMÉ, E; SANTOS, I.S.; HALLAL, P.C. Indicadores da Institucionalização de idosos: estudo de casos e controles. *Rev Saúde Pública* 2012; 46(1): 147-53.

DUARTE, G.C.; CENDOROGLIO, M.S.; ARAÚJO, L.M.Q.; FILHO, C.M.A. Association between increased serum thyrotropin concentration and the oldest old: what do we know? *Einstein (São Paulo)* vol.13 no. 1 São Paulo jan./mar. 2015. Epub 24-Mar-2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082015RW2874>

EMMELOT-VONK, M.H, VERHARR, H.J.; NAKHAI POUR HR, ALEMAN, A.; LOCK, T.M.; BOSCH, J.L.; GROBBEE, D.E.; VAN, D.E.R.; SCHOW, Y.T. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. JAMA. Feb 13; 299(6):634, 2008

ESPINOZA, S.E.; FRIED, L.P. Risk factors for frailty in the older adult. Clinics in Geriatric Medicine, United States, v.15, n.6, p.15-37, 2007.

FECHINE, B.R.A.; TROMPRIERI, N. O processo de envelhecimento: As principais Alterações que acontecem com o Idoso com o passar dos anos. Inter Science Place Revista Científica Internacional. Ed20. vol.1.p.115-121, 2012.

FERNANDES, C.E.; RENNÓ Jr., J; NAHAS, E.A.P.; MELO, N.R.; FERREIRA, J.A.S.; Machado, RB; Peixoto, S. Síndrome de insuficiência androgênica- critérios diagnósticos e terapêuticos. Rev. Psiq. Clín. 33 (3); 152-161, 2006

FERREIRA, L.S.; PINHO, M.S.P.; PEREIRA, M.W.M.; TEIXEIRA, A.P. Perfil cognitivo dos idosos residentes em instituições de longa permanência de Brasília-DF. Rev. Bras. Enferm, 2014, vol. 67, n.2, pp.247-251. ISSN 0034-7167.<http://dx.doi.org/10.5935/0034-7167.2014033>.

FERREIRA, V. N.; CHINELATO, R. S. C.; CASTRO, M. R.; FERREIRA, M. E. Menopausa: marco biopsicossocial, C. (2013).

FLOTTER, A. et al. Effects of combined estrogen, testosterone therapy on bone and body composition in oophorectomized women. Gynecological Endocrinology, v. 20, n.3, p.155-160, 2005.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini Mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res., v. 12, p. 189-198, 1975.

FONDA, S J; BERTRAND, R; O`DONNELL, A; LONGECOPE, C; MC KINLAY, JB. Age hormones and cognitive functioning among middle-age and elderly men: cross-sectional evidence from Massachusetts Male Aging Study. *Journals of Gerontology. Series A. Biological Sciences and Medical Sciences*. 2005; 60: 385-390.

FORTUNATO R S. ROSENTHAL D. CARVALHO DP. Abuso de esteróides anabolizantes e seu impacto sobre a função tireoidea. *Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]*. 2007; 51(9): 1417-1424. Disponível em <http://www.scielo.br>. Acesso em 13 Dez. 2011.

FRIED, L. P., TANGEN, C. M., WALSTON J., NEWMAN, A. B., HIRSCH, C., GOOTDIENER, J., BURKE, G. (2001). Frailty in Older Adults : Evidence for a Phenotype. *Journal of Gerontology: Medical*, 56(3), 146–157.

GLASER, R.; DIMITRAKAKIS, C. Testosterone Therapy in Women: Myths and misconceptions. *Maturitas*, v.74, p. 2; 64:1071-81. 30-234, 2013.

GREISING SM, BALTGALVIS KA, LOWE DA, WARREN GL. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64:1071-81.

GUAY AT. Screening for androgen deficiency in women: methodological and interpretive issues. *Fertil Steril*. 2002; 77:83-88.

GUIMARÃES, SERAFIM; MOURA, DANIEL SILVA, P. (2014). *Hormônios Sexuais. Terapêutica e suas bases farmacológicas* (6 edição, p. 539 á 545) Porto: Porto Editora.

HACKETT G, KIRBY M, EDWARDS D, JONES H T, REE S J, MUNEER. Declarações políticas do Reino Unido sobre deficiência de testosterona. 2017. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12901>

HAREN MT, SIDDIQUI AM, Ambrecht HJ et al. Testosterone modulates gene expression pathways regulating nutrient accumulation, glucose metabolism and protein turnover in mouse skeletal muscle. *Int J Androl* 2010

HARMAM SM, METTER EJ, TOBIN JD, PEARSON J, BLACKMAN MR; Baltimore Longitudinal Study of Aging: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clinical Endocrinol Metab.* 2001; 86: 724-31.

HENDERSON VW, St. JOHN JA, HODIS HN, MC CLEARY CA, STANCZYK FZ, KARIM R, et al. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 20290–5.

HOGERVROST E, HUPPERT F, MATTHEWS FE, BRAYNE C. Thyroid function and cognitive decline in the MRC Cognitive Function and Ageing Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33(7):1013-22.

HOWELL S, SHALET S: Testosterone deficiency and replacement. *Horm Res.* 2001; 56(Suppl 1): 86-92. <https://doi.org/10.1159/000357374>

HUANG G; WHARTON W; BHASIN S; HARMAN MS; PENCINA KM; LI PTZ; HALLY KA; ASTHANA S; STORER WT; BASARIA S. Effects of long-term testosterone administration on cognition in older men with low or low-to-normal testosterone concentrations: a prespecified secondary analysis of data from the randomised, double-blind, placebo-controlled TEAAM trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Published online July 1, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30102-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30102-4)

HUANG L, COVIELLO M.D.A, LA VALLEY M.P, ENSRUD K.E, CAULEY J.A, CAWTHON P.M, FREDMAN L. Menopausa Cirúrgica Risco de Fraqueza em Mulheres Idosas da Comunidade: Estudo de Fraturas Osteoporóticas. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Nov; 66 (11): 2172-2177. doi: 10.1111 / jgs. 15505. Epub 24 de setembro.2018

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2017). «Base de dados por municípios das Regiões Geográficas Imediatas e Intermediárias do Brasil». Consultado em 24 de abril de 2018

JANOWSKY, J. S. Thinking with your gonads: testosterone and cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 10, p. 77-82, 2006.

JANSSEN, I. et al. Muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J. Appl. Physiol.*, v. 89, p. 81-88, 2000.

JUDD HL, LUCAS WE, YEN SCS. Effect of oophorectomy on circulating testosterone and androstenedione levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 118:793-8. 8.

JUNIOR WMR; CARNEIRO JAO; COQUEIRO RS; SANTOS KT; FERNANDES MH. Pré-fragilidade e fragilidade de idosos residentes em município com baixo Índice de Desenvolvimento Humano. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, jul-ago.2014; 22(4); 654-61

KENNY, A.M. et al. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in nonobese women who are long-term users of estrogen-replacement therapy. *J Gerontol a Biol Sci Med Sci*, Washinton, D.C., n.5, v.58, p.436-440, mai. 2003.

KLONER RA, CARSON C 3, DOBS A, KOPECK S e MOHLER ER 3o. Testosterona e doença cardiovascular. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67 (): 545 - 557.

KOCOSKA-MARAS, L., ZETHREAU, N., RADESTAD, A. F., ELLINGSEN, T., VON SCHOULTZ, B., JOHANNESSEN, M. A randomized trial of the effect of testosterone and estrogen on verbal fluency, verbal memory, and spatial ability in healthy postmenopausal women. *Fertil. Steril* 2011; 95, 152-157. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.062

LABRIE F, ARCHER D, BOUCHARD C, CUSAN L, GOMEZ JL, GIRARD G, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause*. 2009; 16:897-906.

LABRIE F, LUU-THE V, BELANGER A, LIN S-X, SIMARD J, LABRIE C. Is DHEA a hormone? *Starling review*. *J Endocrinol* 2005; 187:169-96.

LEVIN J, FOX JR, FORBES DR, *Estatística para ciências humanas*. 11a ed. São Paulo: Pearson-Prentice Hall, 2012. 472p.

LINN, M. C., and PETERSEN, A. C. (1985). Emergence and characterization of sex differences in spatial ability: a meta-analysis. *Child Dev*. 56, 1479-1498. doi: 10.2307/1130467

- MACEDO M, GAZOLLA JM, NAJAS M. Síndrome da fragilidade no idoso: importância da fisioterapia. *Arq Bras Ciênc Saúde* 2008; 33(3):177-84.
- MAGGIO, M. et al. Sex hormones and sarcopenia in older persons. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v.16, p.3-13, 2013.
- MATSUDO, S. M. R & MATSUDO, V. K. A atividade física e o idoso. São Paulo: Manole, 2001.
- MELLON SH, GRIFFIN LD and COMPAGNONE NA. Biosynthesis and action of neurosteroids. *BrainRes Rev* 2001 21 3–12. doi:10.1016/S01650173 (01)00109-6
- MILLER, W. L., and AUCHUS, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr. Rev.* 32, 81–151. doi: 10.1210/er.2010-0013
- MOLLER, M. C., BARTFAI, A. B., and RADESTAD, A. F. (2010). Effects of testosterone and estrogen replacement on memory function. *Menopause* 17, 983–989. doi: 10.1097/gme.0b013e3181dc2e40
- MORADPOUR, F., NAGHIDI, N., and FATHOLLAHI, Y. (2006). Anastrozole improved testosterone-induced impairment acquisition of spatial learning and memory in the hippocampal CA1 region in adult male rats. *Behav. Brain Res.* 175, 223–232. doi: 10.1016/j.bbr.2006.08.037
- MORAES, E.N.; MORAES, F.L. & LIMA, S.P.P. (2010). Características Biológicas e Psicológicas do Envelhecimento. *Revista Médica de Minas Gerais*, 20(1): 67-73
- MORALES A, BUVAT J, GOOREN LJ, GUAY AT, KAUFMAN JM, KIM YC, et al: Endocrine Aspects of Men Sexual Dysfunction. In; Lue T, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, F. M(ed), *Sexual Dysfunctions in Men and Women- Second International Consultation on Sexual Dysfunction-Paris*, Health Publications. 2004; pp. 345-82.
- MORLEY JE, HAREN MT, KIM MJ, KEVORKIAN R, PERRY HM. Testosterone, aging and quality of life. *J Endocrinol Invest* 2005; 28:76-80

MORLEY JE, PERRY HM III Androgens and women at the menopause and beyond. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58A:409–418.

MORLEY JE, VELLAS B, VAN KAN GA, ANKER SD, BAUER JM, BERNABEI R, CESARI M, CHUMLEA WC, DOEHNER W, EVANS J, FRIED LP, GURALNIK JM, KATZ PR, MALMSTROM TK, MCCARTER RJ, GUTIERREZ ROBLEDLO LM, ROCKWOOD K, VON HAEHLING S, VANDEWOUDE MF, WALSTON J. Frailty consensus a call action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun; 14(6):392-7. doi: 10.1016/j.jamda. 2013.03.022.

NAMS. North American Menopause Society. Guia da Menopausa. Traduzido por: Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC). 7ª ed. ano 2013, 90-p. Disponível em: NASCIMENTO, C. M. et al. Estado nutricional e fatores associados em idosos do Município de Viçosa, Minas Gerais, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, v. 27, n. 12, p. 2409-2418. 2011

NATIONAL COLLABORATION CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH. 2015. Menopause: Full Guideline. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. (November). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598775>

NERI, A.L. et al. Metodologia e perfil sociodemográfico, cognitivo e de fragilidade de idosos comunitários de sete cidades brasileiras: Estudo FIBRA. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v.29, n.4, p.778-92, 2013.

NEVES CMFP, DEVEZA M, TEIXEIRA RJ. Hipotireoidismo subclínico em idosos na atenção primária: ênfase na prevenção quaternária. *Rev. Hospital universitário Pedro Ernesto*. Jul/set-2016. vol.15, N.3

NOWAK, N. T., DIAMOND, M. P., LAND, S. J., MOFFAT, S. D. (2014). Contributions of sex, testosterone, and androgen receptor CAG repeat number to virtual Morris water maze performance. *Psychoneuroendocrinology* 41, 13–22. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.003

NUNES BP; BATISTA SRR; ANDRADE FB; JUNIOR PRBS; COSTA MFL; FACHINI LA. Multimorbidade em indivíduos com 50 anos ou mais de idade: ELSI-BRASIL. *Rev Saúde Pública*, vol.52, supl.2. São Paulo. Epub Oct 25, 2018.

- OTTENBACHER, K.J. et al. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: A meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, Malden, USA, n.11, v.54, p.1666-1673, nov. 2006.
- PASQUALATTO, FÁBIO FIRMBACH, LUCON, ANTÔNIO M, HALLAK, JORGE et al. Riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal em homens idosos. *Revista do Hospital das Clínicas*. 2004; 59: 32-38.
- PEREIRA, D.S.; NOGUEIRA, J.A.D.; SILVA, C.A.B. *Rev. Bras. Geriatric. Gerontol*, Rio de Janeiro, 2015; 18(4): 893-908.
- POLOTSKY, H.N.; POLOTSKY, A.J. Metabolic implications of menopause. *Seminars in reproductive medicine*. n.5, v28 p. 426-34. 2010.
- RAVAGLIA, G.; FORTI, P.; LUCICESARE, A.; PISACANE, N.; RIETTI, E.; PATTERSON, C. (2008). Development of an easy prognostic score for frailty outcomes in the aged. *Age and Ageing*, 37(January), 161–166. <http://doi.org/10.1093/ageing/afm195>
- RENISCK, S.M.; MATSUMOTO, A.M.; STEPHENS-SHIELDS, A.J. Função cognitiva após o tratamento com testosterona. *JAMA* 2017; 317 (22): 2335-2336. doi: 10.1001 / jama.2017.5245
- ROCKWOOD, K. Frailty and its definition: a worthy challenge. *J Am Geriatric Soc* 2005; 53(6):1067-1070.
- ROLLAND, Y.; ONDER, G.; MORLEY, J.E. et al. Current and Future Pharmacologic Treatment of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2011; 27:423-447 42.
- ROOF, R. L.; HAVENS, M. D. Testosterone improves maze performance and induces development of a male hippocampus in females. *Brain*, 1992.
- ROUBENOFF, R.; HUGES, V. A. Sarcopenia: current concepts. *J. Gerontol. A Biol. Sc. Med. Sci.*, v. 55, p. 716-724, 2000.
- RUIGROK, A. N.; SALIMI-KHORSHIDI, G.; LAI, M. C.; BARON-COHEN, S.; LOMBARDO, M. V.; TAIT, R. J., et al. (2014). A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 39, 34–50. doi: 10.1016/j.neubiorev. 2013.12.004

SANTANA DO NASCIMENTO, R.A.; BATISTA, R.T.S.; ROCHA, S.; VASCONCELOS, L.R.C. Prevalência e fatores associados ao declínio cognitivo em idosos com baixa condição econômica: estudo MONIDI. *J.Bras. Psiquiatr.* 2015;64(3):187-92

SANTOS, A.A.; MANSANO-SCHLOSSER, T.C.S.; CEOLIM, M.F.; PAVARINI, S.C.L. Sono, Fragilidade e Cognição. *Rev Bras Enferm, Brasília* 2013 mai-jun; 66(3): 351-7.

SÃO CARLOS. Prefeitura Municipal de São Carlos. Disponível em: <www.saocarlos.sp.gov.br>. Acesso em: 02/08/2017.

SHIFREN, J.L. Sexual dysfunction in women: management. Up To Date on line; 2009. Available from: <http://www.uptodate.com>. Artigo recebido: 02/09/09.

SHRINIVAS-SHANKAR, U.; ROBERTS, S.A; CONNOLY, M.J., et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2): 639-50

SOARES, D. F. G.; RHODEN, E. L. Deficiência androgênica do envelhecimento masculino (DAEM) e terapia de reposição hormonal com testosterona (TRT). *Urologia contemporânea*, vol 18, num 3, Setembro, 2010. Disponível em: www.urologiacontemporanea.org.br. Acesso em: 13 de Agosto de 2012.

SOUZA, V. L; BORGES, M. F; VITÓRIA, C. M. S.; CHIAPETTA, A. L.M.L. Perfil das habilidades cognitivas no envelhecimento normal. *Rev. CEFA.* 2010, vol.12, n.2, pp.186-192. Epub Nov 20,2009.ISSN 1516-1846. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462009005000056>.

SYNDER, P.J.; BHASIN, S.; CUNNINGHAM, G.R.; et al. Pesquisadores de Ensaios de Testosterona. Efeitos do tratamento com testosterona em homens idosos. *N Engl J Med.* 2016; 374 (): 611 - 624.

THEOU, O.; CHAPMAN, I.; WIJAYARATNE, C.; PIANTADOSI, C.; LANGE, K.; NAGANATHAN, V.; HUNTER, P.; CAMERON, I.D.; ROCKWOOD, K.; VISVANATHAN, R. Can an Intervention With Testosterone and Nutritional Supplement Improve the Frailty Level of the Under-Nourished Older People? *J Frailty Aging* 2016; 5(4):247-252

UBUKA, T.; SON, Y. L.; TOBARI, Y.; NARIHIRO, M.; BENTLEY, G. E.; KRIEGSFELD, L. J., et al. (2014). Central and direct regulation of testicular activity by gonadotropin-inhibitory hormone and its receptor. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 5:8. doi: 10.3389/fendo.2014.00008

UDOFF, L.C. Androgen production and therapy in women. [Monograph on the Internet]. UpToDate online; 2009. Available from: <http://www.uptodate.com>.

VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; KAUFMAN, J. M.: A clinical evaluation of simple methods for estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol metab.* 1999; 84: 3666-72.

VIEIRA, G.A.C.M.; COSTA, E.P.; ROCHA, F.A.T.; et al. Avaliação da fragilidade em idosos participantes de um centro de convivência. *Rev Fund Care Online*. 2017 jan/mar; 9(1):114-121. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/21755361.2017.v9i1.114-121>

VIEIRA, R.A.; GUERRA, R.O.; GIACOMIN, K.C.; VASCONCE-LOS, K.S.S.; ANDRADE, A.C.S.; PEREIRA, L.S.M.; DIAS, J.M.D.; DIAS, R.C. Prevalência de fragilidade e fatores associados em idosos comunitários de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil: dados do Estudo FIBRA. *Cad Saúde Pública* 2013; 29(8):1631-1643

WALRAND, S.; GUILLET, C.; SALLES, J. et al. Physiopathological Mechanism of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med* 2011; 27:365-385

WORLD HEALTH ORGANIZATION. World Report on Ageing and Health. Geneva: WHO; 2015

WU, F.C.; TAJAR, A.; BEYNON, J.M. et al. Grupo EMAS. Identificação de hipogonadismo de início tardio em homens de meia-idade e idosos. *N Engl J Med*. 2010; 363 (): 123 - 135.

XU, S.; XEI, B.; SONG, M.; YU, L.; WANG, L.; AM, C.; ZHU, Q.; HUN, K.; ZHO, Y.; ZHANG, L.; DONG, L.; CHAE, N.; GAO, Y.; ZHANG, Q.; HANG, L. High Prevalence of Mild Cognitive Impairment in the Elderly: A Community Based Study Four Cities of the Hebei Province, China. *Neuroepidemiology* 2014; 42:123-130

XUE, Q.; BANDEEN-ROCHE, K.; VARADHAN, R.; ZHOU, J.; FRIED, L. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 2008, 63A (9): 984-990. [Acessado 2013 Abril 25]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18840805>

YAFFE, K.; LUI, L.Y.; ZMUDA, J.; CAULEY, J. Sex hormones and cognitive function in older men. *Journal of the American Geriatrics Society* 2002-50,707-712.

YAMADA, M.; ARAI, H. Predictive Value of Frailty Scores for Healthy Life Expectancy in Community-Dwelling Older Japanese Adults. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2015; 16(11):1002.e7.1002.e11

YAMASHITA, H.S.A.; GEORGE, F.; NEVES, F.; MASSABKI, J.O.P.; SOUZA, M.A.; FONSECA, A.M. Hiperprolactinemia: diagnóstico e tratamento. In: Baracat, Edmund Chada; Soares Júnior, José Maria (eds). *Condutas em ginecologia baseadas em evidências: protocolos assistenciais, clínica ginecológica*, Hospital das Clínicas - FMUSP. SÃO PAULO: Atheneu, 2016. P.389-400. Data: 2016

APÊNDICES

APÊNDICE I - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Ferramenta de Monitoramento de Níveis de Fragilidade em Idosos Atendidos na Atenção Básica de Saúde: Avaliação de sua Efetividade e Eficiência

Pesquisador: Marisa Silvana Zazzetta

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 66078017.3.0000.5504

Instituição Proponente: Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.424.616

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional e transversal, de abordagem quanti-qualitativa, na temática fragilidade e desenvolvimento de tecnologias de monitoramento neste âmbito. Para o desenvolvimento da tecnologia tomará uma das administrações regionais de saúde do município de São Carlos/SP, especificamente prospectando o envolvimento dos seguintes participantes: agentes comunitários de saúde (testarão a ferramenta e o aprimoramento dela), profissionais de saúde (contribuem com a etapa de avaliação da eficácia da ferramenta) e idosos (total de 183, junto aos quais intenciona-se aplicação de testes e questões, além de coleta de material biológico). Estudo é continuidade de outro anteriormente desenvolvido.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a usabilidade, efetividade e eficiência de uma ferramenta computacional para monitoramento de níveis de fragilidade em idosos atendidos na atenção básica de saúde.

Objetivo Secundário:

1. Evoluir o protótipo da ferramenta implementada, considerando seu projeto e decisões tecnológicas utilizadas no desenvolvimento, visando atender a diferentes cenários de uso, manutenção, hospedagem e potencial adaptação diante de novos requisitos identificados.
- 2.

Continuação do Parecer: 2.424.616

para levantar. Em relação à coleta de sangue há o risco de leve dor na região do braço no momento em que o sangue estiver sendo coletado, ou após devido a presença de alguma mancha roxa decorrente da punção da agulha. Todos os cuidados para a coleta de sangue serão observados como agulhas descartáveis e compressão do local para facilitar o estancamento do sangue. É importante esclarecer que toda a avaliação será realizada sob supervisão do pesquisador, porém, caso algumas dessas possibilidades ocorram, está garantida a suspensão imediata da entrevista, mediante manifestação do participante ou observação do entrevistador, com possibilidade de continuidade em outro momento ou finalização de sua participação, à critério do participante.

Benefícios:

Para o idoso, o benefício direto à participação está relacionado à avaliação em relação a fragilidade e processo de envelhecimento e à verificação da normalidade de exame sanguíneo, usufruir de uma ferramenta de monitoramento de fragilidade em idosos. Também obterá como benefícios indiretos a contribuição com o conhecimento científico para a área de Gerontologia. Vale destacar que, após as avaliações realizadas, caso seja identificado qualquer problema de saúde, a equipe do USF será comunicada e o participante será encaminhado (a) e acompanhado (a) pelo o serviço de saúde do município. Ao final da pesquisa, o idoso e a USF que frequenta terão uma devolutiva por escrito e em encontro específico, de suas condições de saúde. Para os profissionais da saúde, o benefício relacionado a participação será de forma indireta, dado que contribuirá com o avanço do conhecimento científico para a área de Gerontologia, especialmente com um sistema efetivo e eficiente de monitoramento para detectar risco de fragilidade em idosos que seja confiável, sensível, de baixo custo, acessível e que possa auxiliar a equipe de saúde da atenção básica na tomada de decisões, permitindo que os pacientes possam ter seguimento e monitoramento quanto aos níveis de fragilidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

-

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235	CEP: 13.565-905
Bairro: JARDIM GUANABARA	
UF: SP	Município: SAO CARLOS
Telefone: (16)3351-9683	E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 2.424.616

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram adequados conforme solicitação do Parecer de pendência.

Recomendações:

-

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram atendidas. Projeto Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_877804.pdf	10/11/2017 20:31:50		Aceito
Outros	CartaCEP.doc	10/11/2017 20:30:40	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DECLARACOESBIOREPOSITORIOEREGULAMENTO.doc	10/11/2017 20:29:27	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoUSPCoParticipante.pdf	10/11/2017 20:28:57	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	IdosoTCLE.doc	10/11/2017 20:28:27	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DECLARACAOanuencia.doc	10/11/2017 20:25:58	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	10/11/2017 20:24:43	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	FuncionarioTCLE.doc	29/08/2017 19:29:48	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	29/08/2017 19:12:28	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	17/03/2017 11:49:05	Marisa Silvana Zazzetta	Aceito
Declaração de	CARTAANUENCIAPREFEITURA.pdf	13/03/2017	Marisa Silvana	Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP

Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9883

E-mail: cephumanos@ufscar.br

Continuação do Parecer: 2.424.616

Instituição e Infraestrutura	CARTAANUENCIAPREFEITURA.pdf	10:57:05	Zazzetta	Aceito
------------------------------	-----------------------------	----------	----------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO CARLOS, 08 de Dezembro de 2017

Assinado por:
Priscilla Hortense
(Coordenador)

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235**Bairro:** JARDIM GUANABARA**CEP:** 13.565-905**UF:** SP**Município:** SAO CARLOS**Telefone:** (16)3351-9683**E-mail:** cephumanos@ufscar.br

APÊNDICE 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

DEPARTAMENTO DE GERONTOLOGIA

FERRAMENTA DE MONITORAMENTO DE NÍVEIS DE FRAGILIDADE EM IDOSOS ATENDIDOS NA ATENÇÃO BÁSICA DE SAÚDE: AVALIAÇÃO DE SUA EFETIVIDADE E EFICIÊNCIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (a) Sr (a) está sendo convidado para participar da pesquisa “Ferramenta de Monitoramento de Níveis de Fragilidade em Idosos Atendidos na Atenção Básica de Saúde: Avaliação de sua efetividade e eficiência”. Foi selecionado (a) por estar cadastrada como usuário em Unidades de Saúde da Família atendidas pelo Núcleo de Apoio a Saúde da Família (NASF) na região da antiga ARES “Cidade Aracy” e sua participação é voluntária. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os seus dados.

O objetivo do estudo é avaliar o uso, benefícios e precisão de um novo teste aplicado por meio de computador que pretende avaliar e monitorar a fragilidade, ou seja, os riscos para perda da saúde e do bem estar de idosos atendidos na atenção básica de saúde, identificando o grau destes riscos.

Sua participação consiste em responder a perguntas e realizar testes que investigarão a fragilidade, características sociodemográficas, condições clínicas de saúde, cognição, humor, equilíbrio, medo de cair, dor, funcionalidade, nível de atividade física, comportamento nutricional, risco de diabetes e doença renal, suporte social e necessidade de cuidado. A entrevista será de aproximadamente sessenta minutos e será realizada em sua casa. O preenchimento dos questionários traz a possibilidade de risco subjetivo, pois algumas perguntas podem remeter a algum desconforto, evocar sentimentos ou lembranças desagradáveis ou levar a um leve cansaço após responder os questionários ou cansaço físico após a realização do teste de marcha em que precisarão caminhar 4,6 metros e realizar o teste de força.

Também será necessário realizar coleta de sangue na Unidade de Saúde da Família que o Sr (a) já frequenta. A coleta de sangue será realizada em ambiente privativo por profissional habilitado em uma veia do braço usando luvas, máscara, agulha e seringa descartáveis, após serem tomados todos os cuidados para este tipo de procedimento. Os riscos que podem ocorrer referem-se a que nas primeiras horas poderá surgir, no local da punção, uma mancha roxa ou pequeno desconforto que deverá desaparecer em no máximo 3 a 4 dias. Algumas pessoas poderão sentir tonteira durante ou após o procedimento. Para minimizar esse acontecimento, você será orientado a permanecer sentado durante alguns minutos até que se sinta confortável para levantar. Em relação à coleta de sangue há o risco de leve dor na região do braço no momento em que o sangue estiver sendo coletado ou após, devido a presença de alguma mancha roxa decorrente da punção da agulha. Todos os cuidados para a coleta de sangue serão observados como agulhas descartáveis e compressão do local para facilitar o estancamento do sangue. Importante informá-lo que todos os procedimentos serão realizados juntamente com o entrevistador para minimizar os riscos, porém, caso algumas dessas possibilidades ocorram, o senhor (a) poderá optar pela suspensão imediata da entrevista.

Esse sangue será analisado em laboratório especializado para avaliar a sua saúde e identificar substâncias e proteínas específicas que podem estar relacionadas a fragilidade. O material de sangue ficará armazenado durante a vigência do projeto no Laboratório de Biologia do Envelhecimento, na UFSCar, podendo o prazo de armazenamento ser prorrogado, se existir o seu consentimento e se autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). As amostras serão utilizadas para atender aos objetivos desta pesquisa com previsão de utilização em investigações futuras dado que o conhecimento sobre o funcionamento de indicadores de doenças relacionadas à fragilidade do idoso poderá auxiliar no entendimento sobre as possíveis causas e na melhoria das formas de diagnóstico e tratamento desta condição. A importância de realizar essa avaliação completa é que elas contêm importantes informações sobre a sua saúde e os resultados serão usados para avaliar a precisão do novo teste desenvolvido, que será aplicado por um agente comunitário ou outro membro da equipe de saúde em visita.

Garantimos que suas respostas e resultados de exames serão tratados de forma anônima e confidencial. Estas informações poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos e poderão ter resultados divulgados em eventos, revistas e/ou trabalhos científicos, porém jamais

será revelado seu nome sendo que quando for necessário exemplificar determinada situação, sua privacidade será assegurada.

Caso haja algum desconforto durante a aplicação dos instrumentos ou na coleta de sangue, pedimos que nos informe para que possamos corrigi-lo, mas a qualquer momento e sem quaisquer ônus ou prejuízos o Sr (a) poderá retirar o seu consentimento em participar do estudo e ao depósito de suas amostras de sangue. Após as avaliações realizadas, caso seja identificado qualquer problema de saúde, a equipe da USF será comunicada e o (a) senhor (a) será encaminhado (a) e acompanhado (a) pelo o serviço de saúde do município. Ao final da pesquisa, o Sr (a) e a USF que frequenta terão uma devolutiva por escrito e em encontro específico, de suas condições de saúde.

O benefício direto relacionado à sua participação será a oportunidade de ser avaliado (a) em relação à fragilidade e processo de envelhecimento, à verificação da normalidade de exames sanguíneo e usufruir de uma ferramenta de monitoramento de fragilidade em idosos. Também obterá como benefícios indiretos a contribuição com o conhecimento científico para a área de Gerontologia.

O (a) Sr (a) não terá nenhum custo ou quaisquer compensações financeiras para participar desta pesquisa. Despesas decorrentes de sua participação, quando for o caso, serão ressarcidas. Caso o Sr (a) sofra algum dano decorrente da pesquisa seus direitos de recorrer a justiça para eventual indenização estão assegurados.

O (a) senhor (a) receberá uma via assinada deste termo, no qual consta o telefone e o endereço da pesquisadora responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre sua participação, agora ou a qualquer momento. Desde já agradecemos!

Prof.^a Dr.^a Marisa Silvana Zazzetta

Departamento de Gerontologia da UFSCar Tel.: (16) 3351-9628 e (16) 3306-6664 - São Carlos – SP

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar. Declaro também que concordo com a coleta, o depósito, o armazenamento e a utilização do material biológico humano (sangue) para investigações pertinentes com os objetivos desta pesquisa.

Em caso de pesquisas futuras vinculadas ao presente projeto de pesquisa manifesto:

(...) Necessidade de novo consentimento a cada pesquisa futura;

(...) Dispensa de novo consentimento a cada pesquisa futura.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da UFSCar, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP. Fone (16) 3351-8110. Endereço eletrônico: cephumanos@ufscar.br

São Carlos, ____ de _____ de ____.

Assinatura do Participante da Pesquisa