

CENTRO UNIVERSITÁRIO FEEVALE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUALIDADE AMBIENTAL
MESTRADO EM QUALIDADE AMBIENTAL

JAQUELINE BOHRER SCHUCH

**INVESTIGAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE FATORES GENÉTICOS E
AMBIENTAIS E SUA INFLUÊNCIA EM ESCORES DE MEMÓRIA**

Novo Hamburgo

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

JAQUELINE BOHRER SCHUCH

**INVESTIGAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE FATORES GENÉTICOS E
AMBIENTAIS E SUA INFLUÊNCIA EM ESCORES DE MEMÓRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Qualidade Ambiental
como requisito para a obtenção do título
de mestre em Qualidade Ambiental.

Orientador(a): Dra. Fabiana Michelsen de Andrade

Novo Hamburgo

2010

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Schuch, Jaqueline Bohrer

Investigação da interação entre fatores genéticos e ambientais e sua influência em escores de memória / Jaqueline Bohrer Schuch. – 2010.
108 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado em Qualidade Ambiental) – Feevale, Novo Hamburgo-RS, 2010.

Inclui bibliografia e apêndice.

“Orientador(a): Dra. Fabiana Michelsen de Andrade”.

1. Distúrbios da memória. 2. Memória na velhice. 3. Memória – Fatores hereditários e ambientais. I. Título.

CDU 616.89-

Bibliotecária responsável: Paola Martins Cappelletti – CRB 14/1087

**CENTRO UNIVERSITÁRIO FEEVALE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUALIDADE AMBIENTAL
MESTRADO EM QUALIDADE AMBIENTAL**

JAQUELINE BOHRER SCHUCH

**INVESTIGAÇÃO DA INTERAÇÃO ENTRE FATORES GENÉTICOS E
AMBIENTAIS E SUA INFLUÊNCIA EM ESCORES DE MEMÓRIA**

Dissertação de mestrado aprovada pela banca examinadora em 26 de fevereiro de 2010 no Centro Universitário Feevale, conferindo ao autor o título de mestre em Qualidade Ambiental.

Componentes da Banca Examinadora:

Prof^ª. Dr^ª. Fabiana Michelsen de Andrade (Orientadora)
Centro Universitário Feevale

Prof^ª. Dr^ª. Patrícia Ardenghi
Centro Universitário Feevale

Prof^ª. Dr^ª. Marilu Fiegenbaum
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Sérgio, e minha irmã, Alessandra pelo apoio e incentivo.

A minha amiga e orientadora Dr^a. Fabiana pela paciência e por dividir mais uma vez seus conhecimentos e seu tempo comigo.

A Vanessa, a Pâmela e a Jordana, alunas da Biomedicina, por me ajudarem na realização do trabalho.

A Regina, a Adriana, a Priscilla, a Fernanda, alunas da psicologia, e a Prof. Luciana Tisser pelo suporte nas avaliações psicológicas.

A todos, aqueles que me incentivaram a buscar novas conquistas e novas realizações, e a não desistir frente aos obstáculos.

RESUMO

Alterações da memória são uma das queixas mais freqüentes no envelhecimento. Assim, o objetivo do presente trabalho é analisar se fatores ambientais como o tabagismo, o consumo de álcool e práticas de atividades diárias, e polimorfismos genéticos da *APOE* e do *HTR2A*, possuem influência sobre os escores de memória a partir dos 50 anos. A amostra conta com 112 indivíduos da região do Vale dos Sinos, que foram entrevistados para fornecerem dados sobre o seu ambiente, e passaram por avaliações de memória. Além disso, foi coletado sangue venoso para as análises genéticas. Os escores de memória foram ajustados para idade, sexo e nível educacional através de regressão linear. Foram utilizados o programa SPSS versão 15.0 e INSTAT versão 3.06 para as análises estatísticas. Em relação ao gene *APOE*, indivíduos E*2E*3 apresentaram piores escores para a memória visual imediata e tardia em relação a homocigotos E*3E*3 ($p=0,01$; $p=0,02$). Não foi possível observar influência do gene *HTR2A* sobre os escores de memória. O consumo de cerveja após os 40 anos demonstrou uma influência positiva sobre os escores de memória verbal imediata ($p=0,03$) e tardia ($p=0,02$). Com relação à quantidade consumida, observou-se que o consumo de álcool em geral e de vinho foram benéficos para a memória verbal tardia ($p=0,01$; $p=0,01$). O consumo freqüente de cerveja foi associado positivamente com a memória verbal imediata ($p=0,001$) e tardia ($p=0,057$), e de forma negativa com a memória visual tardia ($p=0,05$). Quanto ao tabagismo, não foi observada nenhuma influência significativa sobre os escores de memória. Dentre as atividades diárias passivas avaliadas, o hábito de ouvir música após os 40 anos foi benéfico para a memória verbal imediata ($p=0,05$) e tardia ($p=0,007$), assim como a soma total de atividades passivas e o hábito de ver televisão foram positivamente relacionados com a memória verbal tardia ($p=0,008$; $p=0,018$). A diversidade de atividades passivas também foi benéfica para a capacidade de aprendizado ($p=0,004$). Entre as atividades intelectuais, o hábito de montar quebra-cabeça antes dos 40 anos e o hábito de pintar e desenhar após os 40 anos foram correlacionados negativamente com o aprendizado verbal ($p=0,04$; $p=0,04$). No entanto, ao analisar a intensidade relativa destas atividades, observou-se que a prática freqüente destas atividades, em detrimento de outras atividades intelectuais, está relacionada a piores escores de aprendizado verbal ($p=0,02$; $p=0,04$). Atividades físicas realizadas após os 40 anos foram correlacionadas positivamente com a memória verbal tardia ($p=0,01$), e especificamente a prática de dança e academia com o aprendizado verbal ($p=0,05$). A partir da análise de regressão linear, observou-se uma interação entre o gene da *APOE* e a diversidade de atividades passivas ($p=0,045$): portadores do alelo E*2, com índice de diversidade alto possuem escores de aprendizado verbal semelhantes à não portadores do alelo E*2 com diversidade igualmente alta. Os dados do presente trabalho demonstram importantes influências do ambiente sobre a memória, assim como o papel isolado e em conjunto com o ambiente do gene *APOE*, tornando clara a necessidade de mais investigações para replicar nossos dados em amostras maiores e de diferentes procedências.

Palavras-chave: memória, qualidade ambiental, apolipoproteína E, neurotransmissor serotonina

ABSTRACT

Memory changes are one of the most frequent complaints in aging. The aim of this study is to investigate whether environmental factors such as smoking, alcohol consumption and practices of daily activities, and genetic polymorphisms of *APOE* and *HTR2A*, have influence on the scores of memory from the age of 50. The sample includes 112 individuals from Vale dos Sinos, who were interviewed to provide data about their environment, and passed by assessment of memory. Furthermore, venous blood was collected for genetic analysis. The memory scores were adjusted for age, sex and educational level by linear regression. We used SPSS version 15.0 and INSTAT version 3.06 for statistical analysis. In relation to the *APOE* gene, individuals E*2E*3 showed lower scores for the immediate and delayed visual memory for homozygous E*3E*3 ($p=0,01$, $p=0,02$). There was no evidence of gene *HTR2A* influence on the scores of memory. The consumption of beer after 40 years showed a positive influence on the scores of immediate and delayed verbal memory ($p=0,03$, $p=0,02$). When the alcohol amount consumed was studied, we observed that alcohol consumption in general and wine have been beneficial for the delayed verbal memory ($p=0,01$, $p=0,01$). Frequent consumption of beer was positively associated with immediate and delayed verbal memory ($p=0,001$, $p=0,057$) and negatively with the delayed visual memory ($p=0,05$). As for smoking, there was no significant influence on the scores of memory. Among the daily passive activities evaluated, the habit of listening to music after 40 years was beneficial to the immediate and delayed verbal memory ($p=0,05$, $p=0,007$) and the total sum of passive activities and viewing habits TV was positively correlated with delayed verbal memory ($p=0,008$, $p=0,018$). The variety of passive activities is also beneficial to the learning capacity ($p=0,004$). Among the intellectual activities, the habit of puzzle assembling before the age of 40 and the habit of painting and drawing after 40 years were negatively correlated with verbal learning ($p=0,04$, $p=0,04$). However, when considering the relative intensity of these activities, it was observed that the frequent practice of these activities, in detriment of other intellectual activities, is related to worse scores in verbal learning ($p=0,02$, $p=0,04$). Physical activities after 40 years were positively correlated with delayed verbal memory ($p=0,01$), and specifically the practice of dance and fitness with verbal learning ($p=0,05$). From the linear regression analysis, there was an interaction between the *APOE* gene and the variety of passive activities ($p=0,045$): in the E*2 allele carriers with high diversity index scores, the verbal learning are similar to non-E*2 carriers with equally high diversity. The data from this study demonstrate important influences of the environment on memory as well as the role alone and in conjunction with the environment of the *APOE* gene, making clear the need for further research to replicate our data and in larger samples of different origins.

Key-words: memory, environmental quality, apolipoprotein E, neurotransmitter serotonin

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Classificação das memórias	14
Figura 2: Regiões do cérebro envolvidas na memória	16
Figura 3: Regiões do córtex cerebral	16
Figura 4: Esquema de genótipos encontrados para o polimorfismo do gene da <i>APOE</i> e tamanho dos fragmentos	48
Figura 5: Influência dos genótipos da <i>APOE</i> sobre a memória.....	57
Figura 6: Influência dos genótipos do <i>HTR2A</i> sobre a memória	57
Figura 7: Presença do consumo de álcool após os 40 anos X Escores de memória ajustados	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Descrição geral da amostra	53
Tabela 2: Características dos hábitos de vida e padrão de atividades pesquisados	55
Tabela 3: Frequências genotípicas da <i>APOE</i> e do <i>HTR2A</i> de acordo com a presença de déficit de memória	56
Tabela 4: Correlação entre consumo de álcool antes dos 40 anos e escores de memória ajustados	58
Tabela 5: Correlação entre consumo de álcool após os 40 anos e escores de memória ajustados	60
Tabela 6: Associação entre anos de tabagismo e escores de memória ajustados ..	61
Tabela 7: Comparação dos escores de memória ajustados entre fumantes, ex- fumantes e não fumantes	61
Tabela 8: Correlação entre quantidade de tabagismo antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados	61
Tabela 9: Correlação entre a prática de atividades passivas antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados	62
Tabela 10: Correlação entre a prática de atividades intelectuais antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados	63
Tabela 11: Correlação entre a prática de atividades físicas antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados	65
Tabela 12: Análise de regressão linear sobre os escores de aprendizado verbal ajustados	66

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
5-HT _{2A}	Receptor 2A do neurotransmissor serotonina
AAMI	Age-associated memory impairment
ApoE	Apolipoproteína E
<i>APOE</i>	Gene da apolipoproteína E
BAI	Inventário de ansiedade de Beck
BDI	Inventário de depressão de Beck
BSA	Albumina sérica bovina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
<i>HTR2A</i>	Gene do receptor 2A do neurotransmissor serotonina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MMSE	Mini-exame do estado mental
NIMH	National Institute of Mental Health
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
QI	Quociente de inteligência
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
RNA _m	RNA mensageiro
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Single nucleotide polymorphism
WAIS	Escala de inteligência Weschler para adultos
WMS-R	Escala de memória revisada de Weschler

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	01
OBJETIVOS	02
CAPÍTULO 1	03
1 EMBASAMENTO TEÓRICO	04
1.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL	04
1.2 A MEMÓRIA	06
1.2.1 Classificação da memória	10
1.2.2 Fisiologia da memória	14
1.3 ASPECTOS AMBIENTAIS E GENÉTICOS E A INFLUÊNCIA SOBRE A MEMÓRIA	17
1.4 FATORES AMBIENTAIS NA SAÚDE HUMANA	18
1.5 VARIÁVEIS AMBIENTAIS RELACIONADAS À MEMÓRIA	19
1.5.1 O nível educacional	20
1.5.2 O consumo de álcool	21
1.5.3 O tabagismo	23
1.5.4 Atividades físicas	24
1.5.5 Atividades sociais e de lazer	27
1.5.6 Atividades intelectuais	28
1.5.7 Gênero e hormônios	29
1.6 VARIABILIDADE GENÉTICA E SUA INFLUÊNCIA SOBRE A MEMÓRIA	31
1.6.1 A apolipoproteína E.....	32
1.6.2 O neurotransmissor serotonina	36
<i>1.6.2.1 Receptor 2A do neurotransmissor serotonina</i>	<i>37</i>
CAPÍTULO 2	41
2 METODOLOGIA	42
2.1 AMOSTRA	42
2.2 QUESTIONÁRIOS	43
2.3 AVALIAÇÕES PSICOLÓGICAS	43
2.3.1 Testes de memória	43
2.3.2 Testes de memória utilizados para a avaliação de critérios de exclusão	45
2.4 EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM	47
2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
CAPÍTULO 3	52
3 RESULTADOS	53
3.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA	53
3.2 INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS SOBRE OS ESCORES DE MEMÓRIA	55
3.3 INFLUÊNCIA DE CARACTERÍSTICAS AMBIENTAIS SOBRE OS ESCORES DE MEMÓRIA	57

3.3.1 Consumo de álcool e tabagismo	57
3.3.2 Padrão de atividades diárias: atividades físicas, intelectuais e passivas	62
3.4 INFLUÊNCIA DA INTERAÇÃO ENTRE FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS SOBRE OS ESCORES DE MEMÓRIA	66
CAPÍTULO 4	67
4 DISCUSSÃO	68
5 CONCLUSÕES	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
ANEXOS	91
ANEXO 1	92
ANEXO 2	95
ANEXO 3	96
ANEXO 4	97

INTRODUÇÃO

Alterações na memória da população em geral, e principalmente em idosos, têm alta incidência de queixas. O mecanismo de ação desta desordem ainda não está esclarecido, mas sabe-se que fatores genéticos, ainda não totalmente definidos, estão envolvidos nos processos metabólicos relacionados, e que as atividades diárias dos indivíduos modulam esses fatores (KHALSA, 1997).

A investigação da influência das variantes ambientais e de genes candidatos no desenvolvimento da desordem, como por exemplo, os genes ligados ao metabolismo de neurotransmissores, é uma importante ferramenta de estudo. Dentre as variantes ambientais investigadas, estão incluídos os hábitos de vida e a prática de exercícios físicos, dos indivíduos que desenvolvem ou não este déficit. Ainda procurou-se verificar se a influência destes genes candidatos é modulada pelos fatores ambientais investigados.

Este levantamento de dados é importante, porque informações acerca da população vêm demonstrando que o número de indivíduos com idade avançada tem aumentado a cada ano, assim como o número de indivíduos idosos que necessitam de cuidados médicos. Para melhorar a qualidade de vida destes indivíduos e prevenir futuras desordens fisiopatológicas, estudos voltados para a prevenção e para a investigação das variáveis que interferem no bem-estar da população fazem-se necessários.

A partir de estudos como este, espera-se encontrar associações entre o perfil individual de indivíduos acima dos 50 anos e o comprometimento da memória. Procura-se confirmar o papel do polimorfismo do gene da *APOE* sobre as alterações da memória em indivíduos da terceira idade, bem como encontrar novas associações com as demais variantes estudadas, sejam elas genéticas ou ambientais, e escores de memória.

OBJETIVOS

Objetivo geral:

- Determinar o papel de variantes genéticas selecionadas e de fatores ambientais sobre a variação em escores de memória.

Objetivos específicos:

- Investigar se há influência do polimorfismo no exon 4 do gene da *APOE* sobre os escores de memória;
- Investigar se há influência do polimorfismo T102C do gene do receptor 2A do neurotransmissor serotonina (*HTR2A*) sobre os escores de memória;
- Investigar a influência de atividades físicas, passivas e intelectuais sobre os escores de memória;
- Investigar se há influência do consumo de álcool sobre os escores de memória;
- Investigar se há influência do tabagismo sobre os escores de memória;
- Investigar se há interação entre estes fatores genéticos e ambientais sobre os escores de memória.

CAPÍTULO 1

1 EMBASAMENTO TEÓRICO

1.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

O envelhecimento é um processo natural da vida de todos os indivíduos, apesar disso, ainda é considerado pela ciência muito complexo. Pode ser conceituado como um processo dinâmico e progressivo, onde ocorrem desde modificações morfológicas, funcionais e bioquímicas tornando-o mais suscetível a fatores intrínsecos e extrínsecos que acabam por levá-lo a morte (NETTO, 1996).

O crescimento do número de indivíduos idosos é um fenômeno mundial e sem níveis precedentes, que se dá tanto em números absolutos quanto relativos. O aumento da expectativa de vida, e o decréscimo das taxas de fecundidade estão entre os principais fatores envolvidos neste crescimento. De acordo com o último censo demográfico realizado no país (2002), 8,6% da população brasileira correspondia a idosos, ou seja, um total de mais de 14 milhões de pessoas, sendo que Porto Alegre é a segunda capital com maior taxa de indivíduos idosos (11,8% da população total). Considerando vários fatores, é possível fazer uma projeção do crescimento populacional desta faixa etária. A estimativa é de que no final de 2020, quase 30 milhões de pessoas serão consideradas idosas (IBGE, 2008).

Em geral, apesar de haver um aumento mais significativo desta população em países da Europa e Norte-americanos, nações vizinhas a nossa também apresentam um aumento importante desta população, superando os números locais. A população de idosos no final da década de 90 em países como Chile, Argentina e Uruguai correspondiam de 13 a 17% da população geral (IBGE, 2002).

Uma característica importante desta população está ligada ao gênero. Os dados indicam que cerca de 55% da população é feminina, ou seja, para cada 100 mulheres idosas, havia, de acordo com o último censo, 81,6 homens idosos. Esta relação entre gênero e envelhecimento está vinculada a expectativa de vida, que em geral é maior nas mulheres do que nos homens, em aproximadamente 8 anos (IBGE, 2002). Outra característica marcante, é que a faixa etária acima dos 80 anos é a que mais cresce entre a população de idosos, que em

60 anos passou de 166 mil indivíduos para 1,8 milhões da população total (DE FREITAS et al, 2006).

Assim, principalmente a partir da segunda metade do século XX mais pesquisas têm focado esta etapa do desenvolvimento humano. Isto se deve principalmente devido ao aumento considerável da expectativa de vida populacional, o que trouxe novas perspectivas em relação à saúde humana e a busca de indicadores que auxiliem na qualidade de vida desta crescente população. A longevidade tem implicações importantes para a qualidade de vida, sendo relacionada a um aumento de incapacidades, tanto físicas, como sociais e mentais e o desenvolvimento destas, quando ocorre, não se dá de maneira uniforme entre a população, nos levando a crer que vários fatores estão relacionados ao aparecimento destas incapacidades (NETTO, 1996; DE FREITAS et al, 2006).

O indivíduo pode apresentar 3 formas distintas de envelhecimento, o envelhecimento normal, o saudável e o patológico (PARENTE et al, 2006). No envelhecimento normal, ocorrem doenças físicas e/ou mentais, bem como algumas limitações, que embora existam, são consideradas leves a moderadas e levam a mudanças parciais das atividades cotidianas. O envelhecimento saudável, também chamado de senescência, é considerado como a velhice com preservação da saúde e boa vitalidade, tanto física como mental, com funcionalidade semelhante a dos adultos jovens saudáveis. Já o envelhecimento patológico, ou senilidade, ocorre quando os danos se dão em maior intensidade, levando a deficiências funcionais importantes. Em geral estas deficiências são relacionadas a doenças crônicas e degenerativas (PARENTE et al, 2006, CANÇADO e HORTA, 2006).

Dentre todos os sistemas biológicos humanos, o sistema nervoso central (SNC) parece ser o mais comprometido com o processo de envelhecimento. Como este sistema é responsável por diversas ações, tais como funções biológicas internas, sensações, movimentos, funções psíquicas, cognição, dentre outras, uma série de funções acabam por ser alteradas (CANÇADO e HORTA, 2006).

Estudos sugerem que o tipo de envelhecimento está diretamente ligado ao perfil genético individual, e que fatores extrínsecos parecem influenciar a modulação de diversos genes, e não atuando isoladamente na etiologia de desordens e características próprias desta fase da vida. A influência de variáveis ambientais no desenvolvimento de patologias e

desordens neuropsiquiátricas desta faixa etária tem sido amplamente estudada, a fim de melhorar a qualidade de vida destes indivíduos.

Alterações na memória da população em geral, e principalmente em idosos, têm alta incidência de queixas. No entanto, a capacidade da memória percebida e a sua habilidade funcional são questões distintas e que merecem avaliação. Os indivíduos que apresentam clinicamente declínio de memória nem sempre são os mesmos que relatam as queixas (MCDOUGALL JR, BECKER, ARHEART, 2006). Os mecanismos de ação subjacentes ainda não estão esclarecidos, mas sabe-se que fatores genéticos, ainda não totalmente definidos, estão envolvidos nos processos metabólicos que desencadeiam essa desordem, e que as atividades diárias dos indivíduos modulam a capacidade de memória individual (KHALSA, 1997).

1.2 A MEMÓRIA

Dentre todas as funções cognitivas, a memória é considerada uma das mais importantes, pois é fundamental para o desenvolvimento da linguagem, da consciência de quem somos e do reconhecimento de pessoas e objetos (YASSUDA, 2006).

A memória, assim como várias funções humanas, sofre variados impactos no período do envelhecimento. Porém é importante salientar que embora se tenha impactos negativos, isto não ocorre sempre de maneira uniforme e devastadora. Ao contrário, geralmente os indivíduos se mantêm intactos neste período da vida, de maneira suficiente para que permaneçam independentes (ARGIMON e STEIN, 2005). Além disso, há grande variabilidade entre os indivíduos no que se refere à intensidade dos efeitos do envelhecimento na memória, especialmente por se tratar de uma característica multifatorial (YASSUDA, 2006).

O declínio da memória associado à idade foi mencionado e descrito pela primeira vez em 1986, por Crook et al, no National Institute of Mental Health (NIMH), e não é considerada uma condição patológica. Esta classificação foi atribuída para aqueles indivíduos que embora apresentassem declínio de memória, não apresentavam déficit significativo da memória, a

ponto de comprometer a independência, perda de memória ou que não desenvolveram patologias graves, como doença de Alzheimer.

Alguns critérios foram estabelecidos para o diagnóstico de declínio de memória associado à idade, do inglês, *age-associated memory impairment* (AAMI), listados a seguir:

- idade superior a 50 anos;
- ausência de demência;
- possuir intelecto suficiente para continuar produtivo;
- apresentar queixa de perda de memória progressiva;
- apresentar evidências objetivas de déficit de memória em testes específicos de desempenho.

Assim como foram descritos os critérios de inclusão para o AAMI, foram descritos critérios de exclusão, tais como a perda severa de memória, próximo à perda encontrada em pacientes com Alzheimer, outros tipos de demências conhecidas, como as demências vasculares, demência fronto-temporal, e a demência dos corpos de Lewy, além de algumas condições médicas e psiquiátricas que poderiam levar à diminuição de memória (CROOK et al, 1986), como ansiedade e depressão.

O declínio apresentado por estes indivíduos com AAMI é gradual em função do envelhecimento normal, sendo que a queixa de problemas na memória é muito comum na população acima dos 50 anos (KHALSA, 1997, YASSUDA, 2006). A persistência da boa memória pode ser vital para que o envelhecimento seja aproveitado, já que a memória está associada à autonomia e independência (YASSUDA et al, 2005). O início e o desenvolvimento deste declínio são extremamente variáveis, dependendo de uma série de fatores, que incluem nível educacional, de saúde e de personalidade individuais, além do nível intelectual e da capacidade mental dos indivíduos (CANINEU et al, 2006).

A memória pode ser caracterizada como a aquisição, o armazenamento e a evocação de informações. Cada um destes processos é importante para a formação da memória, independente da classificação utilizada para avaliá-la. O princípio da investigação sobre os mecanismos da memória data de mais de um século atrás, com Ebbinghaus e William James (IZQUIERDO e IZQUIERDO, 2004).

A habilidade de aprender algo considerado, no momento da aquisição, como uma informação nova, e então processar estas informações adquiridas para só então armazená-las na memória é parte do desenvolvimento normal do homem (LOMBROSO, 2004). As informações retidas devem ser mantidas pelo sistema de formação e consolidação da memória, e quando este é prejudicado, o desempenho diminui. Quando isto ocorre, a memorização das informações complexas pode não acontecer, por falta de comprometimento na organização da memória, que por si só trata-se de um sistema limitado e complexo (YASSUDA e ABREU, 2006). Este desempenho pode estar diminuído em situações de estresse, ansiedade, ou quando há competição pela atenção – em múltiplas tarefas (DE FREITAS et al, 2006).

Grande parte de todas as informações que formam a memória são adquiridas através dos sentidos, em situações cotidianas. Contudo, algumas memórias são formadas a partir de memórias já existentes, modificáveis ou não, através de processamentos internos do cérebro humano e recebem o nome de *insight* (IZQUIERDO e IZQUIERDO, 2004, CANÇADO e HORTA, 2006).

Apesar da quantidade e complexidade dos processos que envolvem sua formação, usamos praticamente as mesmas regiões do cérebro e mecanismos moleculares semelhantes para a construção de memórias distintas, exceto as áreas de linguagem (IZQUIERDO, 2002).

A primeira etapa para a formação da memória é a aquisição, também denominada aprendizagem, que começa por volta dos 2 a 3 anos de idade. Os indivíduos não são capazes de fazer ou comunicar aquilo que desconhecem, e é através desta importante etapa que realizamos as tarefas mais comuns do dia-a-dia, como caminhar, comer ou falar (IZQUIERDO, 2002). Alguns neurotransmissores estão comprometidos com esta etapa, sendo que um dos principais é o glutamato, um neurotransmissor excitatório. Outros estão envolvidos em ações modulatórias, como a dopamina, a serotonina, a acetilcolina e a noradrenalina (CANÇADO e HORTA, 2006).

O armazenamento é a consolidação da memória. Nossa memória individual necessita descartar o trivial e ao longo dos anos perdemos fatos, lembranças ou conhecimentos que não nos interessa. Este armazenamento de informações ocorre de maneira sistemática pelo cérebro, que através de mecanismos diversos é capaz de reconhecer, processar e separar as

informações de extrema importância daquelas que não serão mais utilizadas (IZQUIERDO, 2002). Considerando toda a informação sensorial captada, normalmente cerca de 99% dela é descartada pelo cérebro como sendo irrelevante. O ruído incessante do meio ambiente, a sensação do contato com as roupas, ou a pressão da cadeira em que se está sentado, são exemplos simples destas informações que são descartadas. Quando a informação é considerada importante, ela é “dirigida” para regiões do cérebro específicas onde podem provocar uma resposta motora imediata ou passar pelo processo de armazenamento da informação propriamente dito. A maioria desta informação é armazenada no córtex cerebral, sendo que as novas memórias são estocadas em associação direta com memórias semelhantes. O processo para a conversão da memória imediata em memória de curto ou longo prazo requer de 5 a 10 minutos, podendo durar 1 hora ou mais para que a memória se consolide por completo (GUYTON E HALL, 2006). Porém, outros autores afirmam que o cérebro requer pelo menos de 3 a 8 horas para que a memória de longo prazo se consolide, e que envolve vários processos metabólicos no hipocampo e em outras regiões cerebrais. Durante os primeiros minutos, ou até mesmo horas após a aquisição de informações, as memórias são suscetíveis a interferência de outras memórias, a drogas, a hipóxia, a intoxicação alcoólica, a convulsões, ao traumatismo craniano e a alguns tratamentos (revisado por IZQUIERDO, 2002).

A última etapa é a evocação de informações retidas, também chamada de recordação ou lembrança. Somente aquelas informações consideradas importantes e vitais e que por sua vez foram armazenadas são passíveis de serem lembradas. No momento em que for necessário evocar alguma informação ocorre uma reativação das redes sinápticas de cada memória específica. Quanto mais informações ou “dicas” forem dadas a respeito da memória a ser evocada, mais rápido e fácil ela será lembrada, por uma maior ativação destas redes neuronais (IZQUIERDO, 2002). Em alguns casos pode acontecer os chamados “brancos” da memória, que são déficits associados à evocação, e não afetam a memória consolidada, que permanece intacta, somente não podendo ser expressa. Estes eventos podem ocorrer devido a situações de estresse ou ansiedade excessiva, ou também serem causados pela atuação de glicocorticóides em excesso no hipocampo ou na amígdala basolateral (IZQUIERDO e IZQUIERDO, 2004).

A observação ao indivíduo é fundamental para a suspeita de alterações em sua memória. Pessoas que repetem idéias, colocações e histórias, ou se perdem em seu raciocínio,

bem como quando apresentam dificuldade na organização de uma idéia ou pensamento, ou em associar e adicionar informações novas podem estar apresentando alterações na construção da memória (SENNYEY e MAIA, 2005).

1.2.1 Classificação da memória

Há várias classificações em relação aos tipos de memórias formadas durante o processo de armazenamento e consolidação de informações. Porém, a maioria dos autores concorda que a análise das informações adquiridas está relacionada ao gerenciamento destes dados, que por sua vez, está ligado à memória de trabalho.

A memória de trabalho ou operacional está relacionada à determinação do contexto das informações, da percepção da realidade que nos rodeia, e se é necessário armazenar estas informações. Ou seja, através deste tipo de memória, avaliamos se os dados são pertinentes ou mesmo inéditos para os “arquivos” existentes. A memória de trabalho por si só não é capaz de produzir “arquivos” de memória, durando apenas alguns segundos, enquanto a informação é processada; também gera pouca ou nenhuma atividade bioquímica, diferindo dos outros tipos de memória existentes. Muitas vezes essa memória só dura o tempo suficiente para que se faça uso dela na solução de problemas, na tomada de decisões ou em questões mais simples de escolha como, por exemplo, a procura de um número telefônico e sua posterior discagem (IZQUIERDO, 2002, BERTOLUCCI, 2005, DE FREITAS et al, 2006).

Comparada com os demais tipos de memória, é considerada menos complexa, já que não produz “arquivos” e dura poucos segundos. É considerada a memória mais rápida em questão de duração, no entanto, é importante para a formação dos diversos tipos de memória existentes. No cérebro, o córtex cerebral é a região envolvida no processo de ativação desta memória, principalmente os núcleos da amígdala no lobo temporal, além do hipocampo (IZQUIERDO e IZQUIERDO, 2004, CANÇADO e HORTA, 2006).

Embora alguns autores afirmem que a memória de trabalho e a memória de curta duração sejam na verdade o mesmo tipo de memória, outros discordam. A memória de trabalho seria singular, distinta das outras memórias por não produzir nenhum tipo de arquivo,

ela somente avalia as informações. A memória de curta duração por sua vez, está diretamente relacionada à consolidação da memória, visto que é uma etapa anterior a formação da memória de longo prazo (IZQUIERDO, 2002, CANÇADO e HORTA, 2006). Outra linha de pesquisa sugere que a memória de trabalho seria um componente efetivo da memória de curto prazo (BADDELEY, 1992, YASSUDA, 2006, COWAN, 2008).

A memória de curta duração ainda não está totalmente compreendida, e pode ser caracterizada como a memória recente, capaz de reter informações por alguns minutos, somente o tempo necessário para que a memória de longa duração se consolide. Estende-se do início do aprendizado até 3 a 6 horas após o mesmo, e é regulada pelo hipocampo e por algumas regiões do córtex, principalmente por receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, noradrenérgicos e colinérgicos (IZQUIERDO e IZQUIERDO, 2004, CANÇADO e HORTA, 2006). Possui uma importante função, que é a de manter o indivíduo capaz de responder a estímulos ou condições variadas, através de uma cópia da memória a ser consolidada, enquanto esta ainda não está formada (IZQUIERDO, 2002).

Este tipo de memória depende da análise prévia das informações realizadas pela memória de trabalho. Para que ocorra a compreensão da linguagem oral e escrita a memória de curta duração é considerada essencial, mostrando que há uma influência mútua entre esta memória e a de longa duração. Ou seja, a informação adquirida, considerada importante, terá o mesmo conteúdo na memória de curta duração, como na de longa duração (IZQUIERDO, 2002). Esta memória difere em 2 aspectos principais da memória de longa duração, em relação à capacidade e à duração das informações (COWAN, 2008). A memória de curta duração, de acordo com a própria denominação, dura pouco tempo, de alguns minutos a poucas horas, já a memória de longa duração pode durar a vida toda (IZQUIERDO, 2002). De acordo com a capacidade, a memória de curta duração também é mais limitada que a memória de longa duração. Pode processar somente alguns itens ou informações ao mesmo tempo, por um tempo limitado. Após este período estes dados são descartados ou atravessam um processo em direção a consolidação da memória (YASSUDA, 2006).

A memória de longa duração ou tardia está principalmente relacionada à nossa capacidade de manter as informações já adquiridas, armazenadas por longos períodos de tempo, de dias a anos. Geralmente é mais estável e menos atingida pelo envelhecimento (IZQUIERDO, 2002, YASSUDA, 2006).

Este tipo de memória é modulado por receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e noradrenérgicos, assim como a memória de curta duração, em diferentes regiões do córtex e no hipocampo (CANÇADO e HORTA, 2006). Para o armazenamento desta memória, ocorrem alterações e mudanças estruturais nas sinapses, como bifurcações, alargamentos e estreitamentos (revisado por IZQUIERDO, 2002). Apesar do conceito de memória de longa duração ser antigo, ele é o mais aceito atualmente entre os pesquisadores da área.

A classificação das memórias pode ainda ser feito de acordo com o seu conteúdo, dividindo-se em memórias implícitas (procedimento) ou explícitas (declarativa). As memórias explícitas ainda se subdividem em memórias semânticas e episódicas (figura 1) (IZQUIERDO, 2002, BERTOLUCCI, 2005, YASSUDA, 2006, CANÇADO e HORTA, 2006, PARENTE et al, 2006).

As memórias implícitas são adquiridas de maneira automática, por hábito ou repetição e são principalmente relacionadas a conhecimentos contraídos na infância. Durante a vida adulta e em idosos a sua formação é mais prejudicada, visto que é durante a infância que o maior número de informações novas e comportamentais é adquirido. É dependente de atenção ou de um contato mínimo com o estímulo, manifestando-se através do desempenho, geralmente atividades motoras e sensoriais, não havendo acesso consciente ao conteúdo da informação (IZQUIERDO, 2002, YASSUDA, 2006, CANÇADO e HORTA, 2006, PARENTE et al, 2006).

Este tipo de memória pode durar um curto espaço de tempo ou muitos anos. Exemplos de memórias implícitas incluem saber andar de bicicleta, lavar pratos, escrever, falar, executar tarefas que dependem do treinamento repetitivo, diário e cuja aquisição é gradual (YASSUDA, 2006).

O cerebelo, o núcleo caudado e em alguns casos o hipocampo e parte do córtex, estão envolvidos na formação das memórias implícitas, que também são consideradas distintas da explícita por sofrerem pouca modulação das emoções e do ânimo. A substância negra presente no núcleo caudado é a principal via de modulação desta memória (IZQUIERDO, 2002).

As memórias explícitas são relacionadas aos fatos e eventos que vivenciamos, e ao conhecimento adquirido de forma consciente. Na idade adulta e na velhice este tipo de memória é mais afetado, havendo maior declínio de informações do que a memória implícita. Uma fração das memórias explícitas é denominada de memória semântica, e está correlacionada ao registro de informações lingüísticas, verbais, de conhecimentos gerais, de vocabulário, idiomas, significados, sem contexto temporal específico (IZQUIERDO, 2002, YASSUDA, 2006, CANÇADO e HORTA, 2006).

A memória episódica, outro subtipo da memória explícita, está relacionada com a capacidade de consolidar informações sobre eventos e fatos ocorridos e situá-los no tempo. Ligada às informações e experiências pessoais, chamada também de memória autobiográfica, parece ser mais sensível ao envelhecimento do que a memória semântica (YASSUDA, 2006, CANÇADO e HORTA, 2006). Comparando os dois subtipos de memória explícita, sabe-se que durante o envelhecimento a memória episódica tende a sofrer mais alterações e perdas que a memória semântica (PARENTE et al, 2006).

Este tipo de memória episódica pode ser classificada ainda de acordo com dois estilos distintos: a visual e a verbal. A memória episódica visual está envolvida diretamente na percepção do ambiente, estando relacionada à capacidade de recordar imagens, como símbolos, desenhos, fotos ou outros recursos gráficos. Já a memória episódica verbal consiste na capacidade de armazenar fatos ou eventos (WESCHLER, 2004). No presente estudo, a avaliação dos diferentes tipos de memória foi realizada a fim de se avaliar a memória episódica visual e verbal, tanto imediata quanto tardia, descritas acima. Além disso, foi avaliado outro tipo de memória que está envolvida na capacidade de aprendizado verbal, onde é examinada a capacidade do indivíduo de armazenar novas informações.

Entre as principais estruturas nervosas envolvidas na formação da memória semântica e episódica encontram-se o hipocampo e algumas regiões do córtex cerebral. Na modulação destas memórias estão envolvidas outras regiões do cérebro humano, como a amígdala, substância negra, o núcleo de rafe e o núcleo basal de Meynert (IZQUIERDO, 2002, CANÇADO e HORTA, 2006).

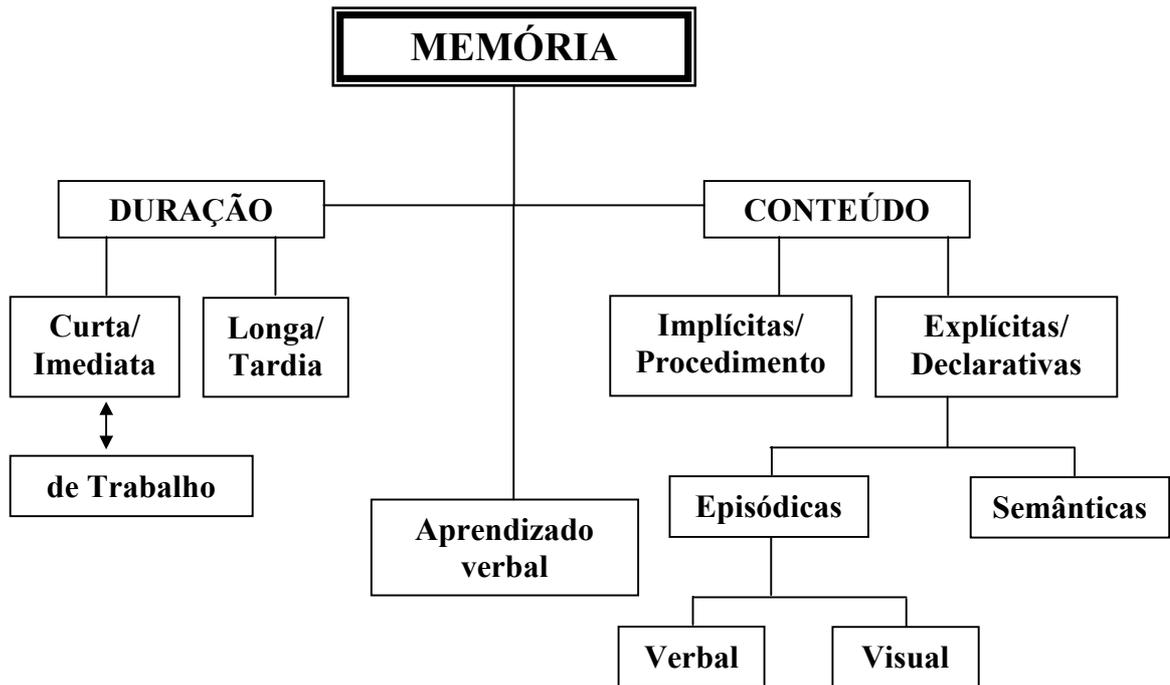


Figura 1: Classificação das memórias

1.2.2 Fisiologia da memória

O sistema nervoso central (SNC) é composto por cerca de 14 a 20 bilhões de células. As memórias são fabricadas por estas células nervosas, que denominam-se neurônios. Essas experiências são armazenadas em um circuito de neurônios e quando necessário, são evocadas pelas redes neuronais que produzirão a informação ou até mesmo por outras. A regulação da aquisição e/ou evocação se dá muitas vezes pelo nível da consciência e das emoções. Os prolongamentos (axônios) dos neurônios constroem redes, que desenvolvem assim a capacidade de comunicação entre si, fazendo uso da emissão de sinais elétricos. O segmento de um prolongamento de um axônio é chamado de dendrito e nele estão localizados os receptores para cada tipo de neurotransmissor. Existem pontos próximos entre os axônios e os dendritos que recebem o nome de sinapses (IZQUIERDO, 2002).

Os neurotransmissores são substâncias químicas produzidas e liberadas pela terminação nervosa do axônio. São eles que transferem a informação do axônio para dendrito. Nas células pós sinápticas, o neurotransmissor chega até seus respectivos receptores e interage

com eles, estimulando ou inibindo esta célula. São capazes de desencadear respostas teciduais, musculares ou glandulares, estimulando também a produção de enzimas e hormônios, e junto ao SNC regulam os movimentos e o comportamento (IZQUIERDO, 2002; CERESÉR e VIANNA, 2004).

As alterações na memória envolvem regiões específicas do cérebro, principalmente o córtex cerebral e o hipocampo. No córtex cerebral há uma grande quantidade de células nervosas, cerca de 10 milhões para cada 6cm². Além disso, o processamento do conhecimento adquirido através dos sentidos (audição, visão, olfato, tato e paladar) envolve uma rede de regiões menores, que compõe o córtex. Esta região do cérebro é localizada na parte externa dos dois hemisférios cerebrais (esquerdo e direito) (figura 2), e subdividido em lobos (frontal, parietal, temporal e occipital) (figura 3). O córtex está ligado intimamente não só à memória, mas também à linguagem e ao pensamento abstrato, sendo capaz de atuar junto com o hipocampo, na coordenação ou associação das informações sensoriais, evitando uma sobrecarga cerebral. É no hipocampo que se decide armazenar ou não uma memória, sendo ele o responsável por enviar as memórias para o armazenamento (KHALSA, 1997; KATZ e RUBIN, 2000). Outro local do cérebro também citado como responsável pela formação da memória é a amígdala, relacionada às memórias emocionais. Este local tem a função de, no momento da formação da memória, receber o impacto inicial de hormônios periféricos, como o cortisol e a adrenalina, liberados no sangue após emoção excessiva ou estresse. A ativação desta zona faz com que estas substâncias (cortisol e adrenalina) modulem as memórias (IZQUIERDO, 2002; LAMBROSO 2004).

O processamento da memória nos dois hemisférios cerebrais possui diferenças específicas. A memória verbal seria processada predominantemente nas estruturas do lobo temporal esquerdo, ao passo que a memória visual e a perceptiva seriam processadas, predominantemente, nas estruturas correspondentes do hemisfério direito. Porém, estas evidências são muito inconsistentes na literatura (revisado por WESCHLER, 2004).

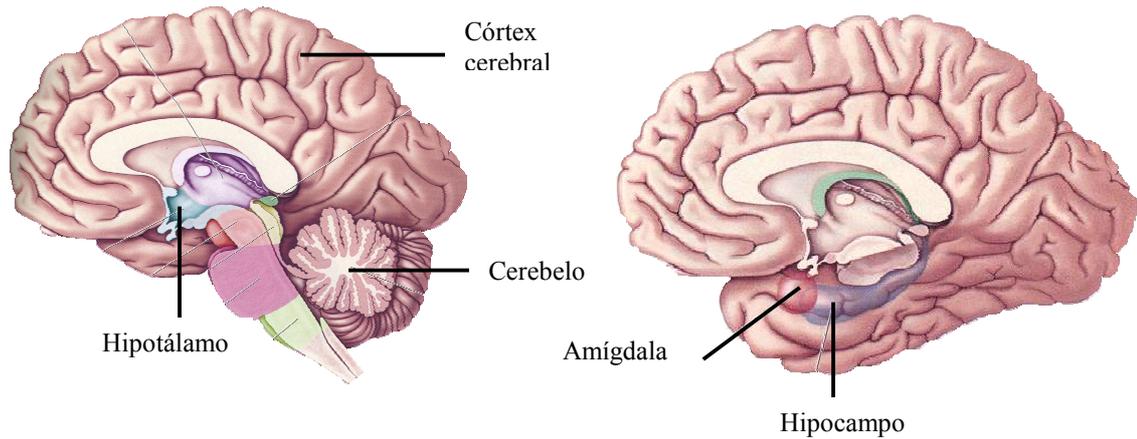


Figura 2: Regiões do cérebro envolvidas na memória (adaptado de Bear et al, 2006)

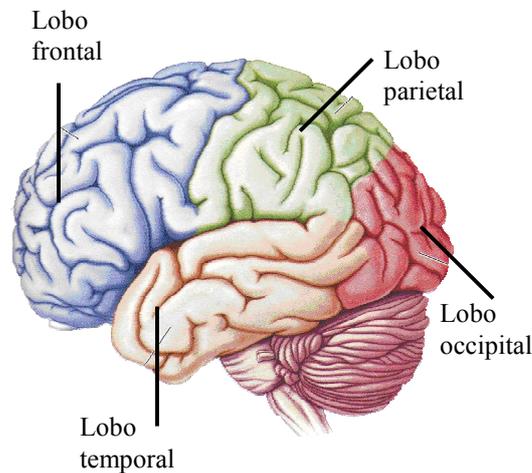


Figura 3. Regiões do córtex cerebral (adaptado de Bear et al, 2006)

O declínio mental que comumente ocorre na idade avançada, muitas vezes não resulta da morte constante de células nervosas, como grande parte da população imagina. Estudos como os de Stephen Buell, Dorothy Flood e Paul Coleman, da Universidade de Rochester, descobriram que em pessoas normais, o número de células nervosas não varia muito, mesmo na idade mais avançada. Segundo este estudo, é provável que o número de células nervosas vivas e funcionais que o indivíduo tem aos 20 anos, seja o mesmo quando chegar aos 70 anos (revisado por KATZ e RUBIN, 2000). A explicação para o declínio da memória e das funções cognitivas para alguns pesquisadores está nas conexões sinápticas. Acredita-se que no início da vida adulta, perdemos algumas dessas conexões devido à falta ou mau uso delas, que acabam definhando. Uma das principais causas da deterioração mental

associada à idade é o declínio significativo dos neurotransmissores em indivíduos idosos. Entre eles podem-se destacar a acetilcolina, a serotonina, a dopamina, a adrenalina, o glutamato e o GABA (KHALSA, 1997).

A reestruturação destas conexões, quando perdidas, se dá por processos de reparação. A plasticidade é o processo de reparação do SNC no homem. Como não é possível a reprodução de neurônios, o SNC necessita de uma estratégia diferente para seu adequado funcionamento. Este processo sugere que os neurônios maduros têm a capacidade de desenvolver e formar novas sinapses, sendo possível então a formação de novos circuitos sinápticos, significando maior capacidade de aprender e adquirir novos conhecimentos, de lembrar novos fatos, além de flexibilidade para desenvolver novas habilidades (CANÇADO e HORTA, 2006).

1.3 ASPECTOS AMBIENTAIS E GENÉTICOS E A INFLUÊNCIA SOBRE A MEMÓRIA

Em várias áreas da saúde têm-se procurado todos os possíveis fatores desencadeantes ligados à etiologia e desenvolvimento das mais variadas alterações do desempenho humano, seja ele comportamental, metabólico ou infeccioso. É amplamente aceito que tanto fatores genéticos quanto fatores ambientais contribuem para o desenvolvimento de características e patologias complexas da saúde humana (DEMPFLE et al, 2008).

Historicamente na psiquiatria e na psicologia, são avaliadas as variáveis ambientais e sua influência sobre a incidência e desenvolvimento de patologias e características. Nos últimos anos a ferramenta genética tem sido empregada como um componente de suporte na tentativa de esclarecer se o perfil genético do indivíduo pode ter influência no surgimento de transtornos psicológicos. A busca por identificar e correlacionar esses genes envolvidos no processo com variáveis ambientais é o novo caminho neste ramo de investigação (LIMA e FILHO, 2004).

A formação e o desenvolvimento da memória, bem como suas alterações, têm característica multifatorial e envolve variáveis ambientais, genéticas e de gênero. Apesar do

mecanismo de ação ainda não estar totalmente esclarecido, sabe-se que as atividades diárias dos indivíduos favorecem e/ou prejudicam a formação e consolidação da memória. Além disto, alguns outros fatores vêm sendo relacionados com a memória, como o tabagismo, o consumo de álcool, estresse, diabetes, alterações cardiovasculares e o polimorfismo da apolipoproteína E (KHALSA, 1997).

1.4 FATORES AMBIENTAIS NA SAÚDE HUMANA

O conceito de ambiente apresenta uma ampla magnitude. O ambiente sofre impactos de diversas áreas, sejam elas biológicas, químicas ou físicas. O homem faz parte do ambiente que habita e vive em contato diário com variáveis capazes de afetar seu ritmo normal. O impacto dessas variáveis está descrito em lei, e refere-se aos fatores que podem ou não afetar todo o ambiente ao nosso redor.

Segundo o Artigo 1º da Resolução 001, do CONAMA, de 23 de janeiro de 1986, considera “impacto ambiental qualquer alteração das propriedades físicas, químicas e biológicas do meio ambiente, causada por qualquer forma de matéria ou energia, ou resultante das atividades humanas que, direta ou indiretamente, afetam:

- A saúde, a segurança, e o bem estar da população;
- As atividades sociais e econômicas;
- A biota;
- As condições estéticas e sanitárias do meio ambiente;
- A qualidade dos recursos naturais.”

Esta resolução exemplifica que qualquer atividade ou evento que ocorra na saúde humana seja ela causada pelo próprio homem ou por outro fator do ambiente, é caracterizada como impacto ambiental (revisado por NAIME e GARCIA, 2004).

Segundo Rigotto (2003), as relações entre o ambiente e a saúde são dependentes uma da outra. A análise da aproximação entre a teoria e a prática na saúde ambiental e na dos homens depende da capacidade da sociedade em gerir a interação das atividades humanas

com os ambientes físicos e biológicos. Desde modo, esta interação é capaz de determinar a qualidade de vida e a suscetibilidade ao desenvolvimento ou não de determinadas patologias multifatoriais. Nas últimas décadas houve um avanço nas pesquisas, nas áreas de epidemiologia, e de relações entre saúde/doença e ambiente, porém ainda é necessário um maior número de estudos buscando correlações entre estes aspectos, visto que qualquer patologia multifatorial requer respostas à exposição ambiental e a variação encontrada na suscetibilidade de cada indivíduo em relação aos mais variados indicativos.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) desenvolveu em 1991, um questionário pontuando fatores que interferem na qualidade de vida. O questionário foi desenvolvido a partir da construção de 6 domínios diferentes, totalizando mais de 100 perguntas. Cada um destes domínios está relacionado a características e fatores que podem afetar a qualidade de vida, o domínio V é chamado de “Ambiente” e compreende 8 fatores, entre eles estão: segurança física, cuidados de saúde e sociais, oportunidades de adquirir novas informações e habilidades, recreação e lazer, ambiente físico (poluição, ruído, trânsito, clima).

Desta maneira, embora não se tenha um consenso para o termo meio-ambiente, organizações ligadas à saúde humana, e vários autores o definem de maneira ampla, abrangendo diversos fatores que podem, de maneira isolada ou a partir de interações, modificar a saúde do homem, de forma sutil ou mais acentuada.

1.5 VARIÁVEIS AMBIENTAIS RELACIONADAS À MEMÓRIA

Inúmeros estudos têm indicado que diferenças individuais no estilo de vida, na saúde e até mesmo no ambiente local podem influenciar o déficit de memória associado à idade. Diversas investigações têm encontrado forte associação positiva entre tarefas físicas, cognitivas e de atividade social com a performance da memória em indivíduos com idade avançada. Outros estudos apontam outras variáveis que podem estar ou não ligadas ao déficit de memória, como o consumo de álcool, o hábito de fumar e o uso de drogas.

1.5.1 O nível educacional

O nível de educação e os anos passados na escola são associados a desordens na memória na idade avançada. Grande parte das pesquisas que avalia o desempenho da memória relaciona os anos de estudo como um co-fator importante para o seu desempenho durante a vida adulta, utilizando este fator como ajuste para os escores encontrados, independentemente do teste aplicado. Os testes atualmente utilizados para a avaliação da memória são desenvolvidos para sua aplicação em indivíduos com diferentes níveis de educação, não sendo necessário nenhum conhecimento curricular prévio por parte destes indivíduos a serem testados para a conclusão das avaliações. Com isso o fato de possuir maior conhecimento adquirido ao longo dos anos de estudo não está relacionado à capacidade de completar as avaliações propostas.

Segundo Bäckman e Nilsson (1996), a educação no começo da vida afeta a performance da memória em estágios mais avançados da vida adulta, principalmente em relação a memória semântica. Em um estudo com população acima de 65 anos, observou-se que os indivíduos que apresentaram melhor performance da memória nos testes aplicados foram aqueles que apresentavam maior número de anos de estudo (HAAN et al, 1999). Outra investigação comparou três grupos de indivíduos de acordo com o grau de declínio cognitivo (sem declínio e dois grupos com diferentes graus), e apontou que no grupo de indivíduos sem declínio, encontrava-se uma maior proporção de pessoas com maior nível de escolarização, se comparado com os demais grupos (LAURIN et al, 2001).

Estudos piloto que buscam a aplicabilidade de testes cognitivos na população de diferentes regiões também salientam que o nível educacional está ligado ao desempenho das funções cognitivas e da memória. Dois estudos buscando avaliar o desempenho da população brasileira em relação ao teste de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test -RAVLT) foram aplicados por diferentes grupos. No estudo de Teruya et al (2009), onde foram avaliados grupo de adultos jovens e idosos, observou-se que a escolaridade apresentou relação positiva com os escores de memória, tanto para a memória imediata quanto para a memória tardia, porém em relação a aprendizagem não foi possível obter correlação significativa. O estudo de Malloy-Diniz et al (2007) apresenta resultados semelhantes: os indivíduos com idade acima dos 60 anos e com menor nível educacional obtiveram pior performance no teste proposto

comparando com aqueles de maior escolaridade. Além disto, quanto maior a diferença da escolaridade maior a diferença também na performance apresentada.

Avaliando diferentes testes, igualmente é observado melhor desempenho cognitivo por parte dos indivíduos com maior nível educacional. Analisando uma população brasileira do nordeste do país, observou-se que a partir da avaliação do teste Mini-Mental (MMSE), os indivíduos com mais de 8 anos de escolaridade tem menor redução na capacidade cognitiva na velhice, enquanto que os indivíduos com baixo nível de escolaridade apresentam sinais de declínio cognitivo precocemente (BRITO-MARQUES e CABRAL-FILHO, 2005). Em outro estudo recente, o nível educacional também foi relacionado com melhor performance da memória em indivíduos de diferentes etnias (MCDOUGALL JR, BECKER, ARHEART, 2006). Outros trabalhos em diversas populações têm encontrado o mesmo resultado, mostrando que a escolaridade no início da vida é um co-fator muito importante para o desempenho cognitivo e da memória na idade adulta, principalmente durante o envelhecimento.

1.5.2 O consumo de álcool

Algumas referências apontam que o consumo de álcool tem efeitos nocivos tanto imediatos quanto a longo prazo sobre o cérebro e o funcionamento neuropsicológico (TYAS, 2001). Por outro lado, alguns estudos apontam que o consumo moderado está ligado a diminuição do risco de demências e do declínio cognitivo. Tem-se sugerido que as propriedades antioxidantes dos flavonóides, presentes em bebidas como o vinho, podem ser benéficas para o funcionamento da memória, através de mecanismos de proteção ao dano oxidativo (POLIDORI, 2003), assim como o efeito destas substâncias sobre o aparelho vascular (MUKAMAL et al, 2001).

Espeland et al (2005), em um estudo somente com mulheres a partir de 65 anos, observaram que o aumento do consumo de álcool foi benéfico em relação ao desempenho no Mini-Mental, um teste globalmente conhecido que estima a função cognitiva. A análise considerou vários fatores, como idade, nível educacional, etnia, tabagismo, entre outros. Outra análise envolvendo mulheres, também realizada em 2005, demonstrou que o consumo

moderado, mas não excessivo, foi benéfico para a função cognitiva. Foi ainda analisado o consumo somente de um tipo de bebida alcoólica, no caso de vinho, e os resultados encontrados são semelhantes ao encontrado para o consumo de álcool em geral, sem definir o tipo (STAMPFER et al, 2005).

Um estudo de 2006 comparou indivíduos que não ingeriam álcool, indivíduos que na época ingeriam álcool, e aqueles que ingeriram no passado, mas não na época do estudo. Foi observado que indivíduos que já ingeriram ou ingerem álcool têm melhor desempenho no teste cognitivo aplicado do que aqueles que nunca beberam álcool. Sendo que aqueles que no passado, mas não atualmente, ingeriram álcool tiveram melhor performance cognitiva do que aqueles que ainda possuem este hábito (WRIGHT et al, 2006).

Peters et al, publicaram uma revisão sobre o consumo de álcool e seu efeito sobre a demência e o declínio cognitivo, apontando que o consumo baixo a moderado de álcool é associado com uma redução de até 38% do risco de demência inespecífica (2008a). Recentemente, foram publicados novos dados a respeito do consumo de álcool e a performance da memória. Observou-se que o consumo moderado, comparado com o não consumo de álcool foi benéfico para a memória, e que nenhum aumento de risco de pior desempenho nos testes cognitivos, foi encontrado entre os participantes que tem consumo elevado de bebida alcoólica (SABIA et al, 2009).

Apesar da existência de estudos que demonstram os benefícios do consumo de álcool para a memória e cognição, alguns trabalhos não encontraram nenhuma correlação entre este consumo e desordens cognitivas (ELWOOD et al, 1999; CERVILHA, PRINCE, MANN, 2000). Outros trabalhos correlacionam de maneira negativa o consumo de álcool, mesmo se este for moderado, com o desempenho nos testes cognitivos e em demências. Principalmente estudos com pacientes diagnosticados com Alzheimer, o consumo de álcool parece aumentar o risco de desenvolvimento da doença (TYAS, 2001). Huadong et al, também correlacionaram o consumo de álcool com pior desempenho cognitivo, no caso, na população idosa chinesa. Foi observado que o consumo de álcool, independente da quantidade, mas principalmente o consumo diário, foi prejudicial para a memória (2003). Em dependentes de álcool, estudos identificaram locais do cérebro com atrofia cerebral, e este dano estaria relacionado ao consumo de bebida alcoólica. As lesões ocorrem tanto na superfície cinzenta,

quanto na branca, e principalmente no lobo frontal, parte integrante do córtex frontal, responsável pela formação da memória (KRIL, HALLIDAY, 1999).

1.5.3 O tabagismo

Outro fator relacionado ao declínio cognitivo e a memória é o tabagismo. O usuário de produtos de tabaco é exposto continuamente a mais de 4 mil substâncias tóxicas, muitas delas cancerígenas, e esta exposição faz do tabagismo o mais importante fator de risco isolado de doenças graves e fatais. O hábito de fumar também representa um importante acelerador do processo de envelhecimento tanto diretamente pela formação de radicais livres quanto indiretamente pela facilitação de doenças nas quais o fumo é reconhecidamente um fator de risco (NUNES, 2006).

Porém o papel do tabaco sobre distúrbios neuropsicológicos ainda é muito discutido. Anstey et al (2007) em meta-análise de estudos prospectivos observaram que em comparação com populações que nunca fumaram, os indivíduos tabagistas apresentaram um risco 40% a 80% maior de demência e déficit cognitivo. O hábito de fumar também pode influenciar no risco de demência através de seus efeitos sobre outras condições médicas, tais como eventos coronários.

Em estudo de coorte multicêntrico desenvolvido na Europa, foi observado maior declínio cognitivo em idosos fumantes sem demência, em três dos quatro grupos participantes do estudo. A taxa de exposição ao tabaco foi também correlacionada com a cognição, ou seja, quanto maior o número de maços de cigarros/ano, maior o declínio cognitivo (OTT et al, 2004). Outro estudo observou que indivíduos que fumam mais de 20 cigarros/dia apresentam maior declínio da memória com o passar dos anos, comparando com não fumantes e com indivíduos que fumam menor quantidade de cigarros/dia (RICHARDS et al, 2003).

Outros trabalhos também demonstram que o consumo de tabaco está inversamente relacionado a memória, como os estudos de Sabia et al (2008). Foram comparados indivíduos que não fumam e indivíduos que atualmente fumam. Observou-se que a função cognitiva dos fumantes era pior comparada aos não fumantes. Os testes aplicados avaliaram memória,

capacidade de raciocínio, vocabulário, fluência semântica e fonética. Foram também analisados dados de ex-fumantes recentes, porém não foi encontrada nenhuma correlação com a memória, somente com as demais funções cognitivas. Outros trabalhos como de Sabia et al (2009), Reitz et al (2005), e Kalmijn et al (2002) encontraram a mesma associação entre o tabagismo e pior desempenho dos escores de memória avaliados.

Ainda existem controvérsias sobre a relação entre o consumo de tabaco e desordens neuropsicológicas. Os estudos recentes apontam que o consumo de tabaco está relacionado com aumento do risco de demência e de declínio cognitivo, especialmente o consumo atual. No entanto, alguns trabalhos não encontram nenhuma associação significativa entre o fumo, especialmente no consumo antigo, e a cognição (PETERS et al, 2008b).

Além disso, o consumo de tabaco foi relacionado por alguns poucos estudos, à proteção contra o declínio cognitivo e a demência. Uma forte associação entre o fumo e a doença de Alzheimer foi observada, onde o aumento do consumo esteve relacionado a uma diminuição do risco de desenvolvimento desta patologia (GRAVES et al, 1991). O efeito de uma possível proteção, contra desordens cognitivas, estaria ligado aos receptores nicotínicos agonistas. Estudos em ratos sugerem que a estimulação destes receptores poderia atrasar o progresso de doenças neurodegenerativas, através do bloqueio do processo de morte neuronal (SHIMOHAMA, 2009).

1.5.4 Atividades físicas

A atividade física em geral é considerada benéfica para a saúde humana e para a prevenção de diversas desordens e patologias, incluindo doenças coronarianas, infarto, diabetes mellitus e osteoporose (LAURIN et al, 2001). No entanto, a atuação da atividade física sobre o comprometimento cognitivo e sobre a memória em idosos, ainda não está estabelecida. Estudos propõem que a atividade física ativa alguns mecanismos que parecem estar relacionados ao cérebro e suas funções.

Um dos mecanismos está relacionado ao fluxo sanguíneo. Atividades físicas em geral, mas especialmente aquelas consideradas de intensidade moderada ou alta, aumentam o

fluxo sanguíneo cerebral, e conseqüentemente o volume de nutrientes (principalmente glicose) enviados até o cérebro (revisado por ETNIER et al, 1997). Estudos do período da década de oitenta, já demonstravam que o aumento da atividade cerebral está associado ao metabolismo de glicose. Por exemplo, a exposição à luz, aumenta o metabolismo de glicose no córtex occipital, que processa a informação visual, mudanças similares podem ser observadas em outras áreas do cérebro depois de tarefas cognitivas (REIVICH, ALAVI, 1983). No entanto, diferentes alimentos podem ter influência no funcionamento do cérebro, sem necessariamente ter a ver com metabolismo da glicose, estando relacionados a processos sinápticos ou na modulação de neurotransmissores.

Outro mecanismo proposto está justamente relacionado aos neurotransmissores. Algumas investigações têm correlacionado a atividade física aguda com o aumento de noradrenalina e seus precursores, de serotonina e de endorfinas. Avaliações em ratos mostram que o aumento dos níveis destas substâncias está associado a um melhor desempenho da memória (revisado por ETNIER et al, 1997).

Um terceiro mecanismo também foi proposto, onde através de estudos com animais, observou-se que a atividade física alterou parte da estrutura vascular do córtex cerebelar (revisado por ETNIER et al, 1997). O crescimento de novos vasos pode ser dependente de algumas substâncias, como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e do fator 1 de crescimento ligado a insulina (IGF-1). Estudos com ratos mostram que de acordo com o aumento de exercício maior a produção e liberação dessas substâncias (HILLMAN, ERICKSON, KRAMER, 2008). Além disso, a substância IGF-1 é considerada um fator neuroprotetor envolvido no crescimento e diferenciação neuronal (CARRO et al, 2001).

Laurin et al (2001) realizaram um estudo comparativo com indivíduos a partir de 65 anos, no qual avaliaram indivíduos saudáveis (sem comprometimento cognitivo), com declínio cognitivo (sem demência) e com demência. Observou-se que indivíduos saudáveis têm mais anos de estudo e praticam mais atividades físicas. Exercício de intensidade alta e moderada foram relacionados a menor risco de desenvolvimento de declínio cognitivo e doença de Alzheimer. Analisando separadamente por sexo, observou-se que somente nas mulheres houve uma diminuição do risco de comprometimento cognitivo a partir da prática de exercício regular. Houve diminuição de 50% do risco de declínio cognitivo entre mulheres

que praticam atividade física em relação aquelas que não praticam. Não foi observada nenhuma correlação na amostra masculina.

Uma avaliação somente com mulheres, encontrou a mesma correlação entre atividade física e cognição. Entre as atividades analisadas encontravam-se caminhada, corrida, natação, andar de bicicleta, dança aeróbica, alongamento e yoga. As atividades foram divididas em cinco percentis de acordo com a média de energia gasta, sendo que o 1º percentil está diretamente relacionado a menor energia gasta e o 5º, com maior energia gasta. Em todas as avaliações da memória observou-se que quanto maior a energia gasta, melhor é a performance cognitiva. Mulheres com a maior média de energia gasta tiveram uma diminuição de 20% no risco de comprometimento cognitivo, comparado com mulheres com menor média de energia gasta (WEUVE et al, 2004). Outro estudo, com acompanhamento de 10 anos, com homens europeus, não observou nenhuma distinção entre o desempenho cognitivo e a intensidade, alta ou baixa, das atividades físicas. Porém, homens que diminuíram a quantidade de exercícios realizados apresentaram um maior declínio cognitivo em relação aos homens que mantiveram suas atividades (VAN GELDER et al, 2004).

A relação entre atividade física e cognição foi pesquisada em indivíduos idosos brasileiros por Benedetti et al (2008). A amostra de voluntários foi escolhida aleatoriamente, em vários bairros de uma mesma cidade. A prática de atividade física foi determinada pelo tempo gasto em atividades na última semana de acordo com o questionário aplicado e os indivíduos que praticavam menos de 150 minutos de atividades físicas, incluindo a soma de todas as atividades (trabalho, tarefas domésticas, transporte e lazer), foram considerados sedentários. Grande parte dos idosos era sedentária no trabalho (quase 94% da amostra), e com relação a exercícios durante o lazer, cerca de 26% foram considerados ativos. Ao considerar todos os tipos de atividades propostas, passaram a ser considerados ativos 59,3% dos idosos. Houve associação entre demência e atividade física no lazer, onde indivíduos sedentários apresentaram uma chance de 2,74 de desenvolver demência em relação aos idosos ativos da amostra.

Estudos de revisão apontam o benefício da atividade física sobre a memória encontrado pela grande maioria dos artigos analisados. É crescente o número de publicações com estudos de intervenção randomizados, e os resultados apontam para o efeito positivo dessa associação entre diferentes aspectos da percepção e da cognição e o exercício físico em

peessoas idosas. Geralmente estudos com exercício corporal aeróbico apresentam melhores resultados em relação a benefícios à cognição. Vários trabalhos apontam que a prática de atividades físicas no início da vida adulta está relacionada com maior velocidade de processamento de informações e com diminuição do risco de déficit da memória. Porém, são necessários mais estudos focando a dose-resposta do exercício físico, ou seja, qual seria a quantidade de exercício necessária para provocar um efeito na performance cognitiva (KRAMER et al, 2005; ETNIER et al, 2006; HILLMAN, ERICKSON, KRAMER, 2008).

1.5.5 Atividades sociais e de lazer

Atividades sociais e ligadas ao lazer são comumente praticadas por indivíduos de todas as idades. Atualmente há um crescente interesse na prática dessas atividades relacionando a ausência das mesmas com transtornos neuropsicológicos, principalmente a demências na terceira idade. O envolvimento, mesmo que indireto, de alguma forma de estimulação intelectual, agiria na atuação destas atividades sociais sob progressão de demências e declínios cognitivos (LINDSTROM et al, 2002). Há alguns anos, principalmente sociólogos têm pontuado que atividades sociais apresentam efeitos sobre habilidades cognitivas e prolongam a vida, sendo que indivíduos isolados socialmente podem apresentar declínio cognitivo prematuro na velhice (FRATOGLIONI, PAILLARD-BORG e WINBLAD, 2004).

Dentre as atividades sociais e de lazer mais comumente praticadas está o hábito de assistir televisão. Porém são poucos os estudos que procuram ligar este tipo específico de atividade a desordens cognitivas. Em pacientes portadores da doença de Alzheimer, foi detectado que o hábito de assistir televisão é mais comum e freqüente do que em indivíduos sem demência. Este dado mantém-se, mesmo após os ajustes de gênero, ano de nascimento, escolaridade e renda. Neste mesmo grupo de estudo, foi observado que o grupo controle (indivíduos sem demência) pratica diversas atividades intelectuais e sociais, e que o tempo gasto com estas atividades, tanto intelectuais quanto sociais, é maior do que nos pacientes com doença de Alzheimer (LINDSTROM et al, 2002).

Em estudos com indivíduos acima dos 65 anos sem desordens neuropsicológicas aparentes, foi observado que atividades sociais diversas foram positivamente relacionadas à cognição. Atividades como a participação em grupos, integração social e atividades religiosas foram benéficas tanto para homens quanto para mulheres. Manter relações de amizade e ter amigos foram também correlacionadas positivamente, porém somente em mulheres (ZUNZUNEGUI et al, 2003). Em um grupo de idosos norte-americanos, foi demonstrado que uma maior quantidade de atividades sociais, tais como: manter contato com amigos através de telefone ou cartas, atividades religiosas e em grupos, quando são regulares, estão associadas a diminuição do risco de declínio cognitivo. Atividades específicas e isoladas não foram associadas significativamente com o declínio cognitivo (BASSUK et al, 1999).

Embora existam evidências de que a atividade social pode influenciar a cognição na idade adulta e na velhice, alguns estudos não têm encontrado nenhuma correlação. Tanto Aartsen et al (2002), como Hultsch et al (1999) não encontraram, nos seus respectivos trabalhos, influência direta das variadas atividades sociais analisadas sobre a cognição ou sobre a memória. Estes trabalhos demonstram que são necessários mais estudos focando esta classe de atividades e sua possível influência sobre a cognição em indivíduos adultos e idosos. Além disto, ainda é preciso avaliar essas atividades sobre diferentes aspectos, buscando o alcance funcional de cada atividade isolada sob a cognição.

1.5.6 Atividades intelectuais

A prática de atividades intelectuais e que envolvem a capacidade de raciocínio estão diretamente envolvidas na função cognitiva na vida adulta e na velhice, promovendo a saúde mental. Indivíduos que fazem uso dessas atividades durante a vida adulta frequentemente apresentam proteção quanto ao déficit cognitivo e a demência quando idosos. A relação de causa e efeito desta atividade no cérebro humano ainda não está esclarecida, mas sugere-se que a atividade intelectual crie uma “reserva” mental e proteja o cérebro do declínio cognitivo (ANDRADE e RADHAKRISHNAN, 2009).

Ao comparar indivíduos saudáveis e pacientes com doença de Alzheimer, foi observado que os indivíduos sem a doença praticavam mais atividades intelectuais, isto tanto

atualmente, quando na idade entre 20 e 30 anos, e depois entre 40 e 50 anos. A diversidade e a intensidade deste tipo de atividade também foram significativamente maiores no grupo saudável, demonstrando que a prática de atividades mentais pode estar relacionada à proteção contra a demência presente em doenças neuropsicológicas como a DA (FRIEDLAND et al, 2001). Por outro lado, estudos também apontam que a prática de atividades intelectuais parece estar relacionada com rápido declínio cognitivo em pacientes com DA. Entre indivíduos idosos de diferentes etnias foi observado que o tempo gasto em atividades intelectuais é correlacionado de forma negativa com a função cognitiva (HELZNER et al, 2007).

Estes resultados discordantes somente demonstram a necessidade de novas avaliações, em diferentes populações do papel da prática de atividades intelectuais e mentais sob a cognição humana. Trabalhos com populações sem desordens neuropsicológicas são escassos. A busca por encontrar variáveis que afetem diretamente a memória durante o envelhecimento é favorável e extremamente útil, principalmente com os dados atuais do inevitável envelhecimento populacional global.

1.5.7 Gênero e hormônios

Outro fator responsável por produzir diferenças no desempenho da memória parece ser o gênero. Estudos mostram que existem diferenças anatômicas e funcionais entre o cérebro masculino e o feminino, mostrando que é lógica a suposição de que homens e mulheres podem apresentar diferenças no desempenho de estudos neuropsicológicos (SCHLAEPFER et al, 1995). Estudos recentes têm encontrado diferenças entre os sexos e o desempenho em avaliações da memória de indivíduos saudáveis. Indivíduos do sexo feminino parecem ter melhor resposta nos testes que avaliam a memória verbal e a memória episódica do que homens. Já os indivíduos do sexo masculino parecem apresentar melhor performance em testes visuais do que as mulheres, embora alguns estudos demonstrem o contrário (revisado por HERLITZ e RECHNMAN 2008; ANDREANO e CAHILL, 2009).

Herlitz et al (1997), demonstraram que mulheres possuem uma resposta mais satisfatória quando se é avaliado a memória episódica verbal, do que homens. Porém o mesmo estudo não conseguiu encontrar correlações significantes entre outras formas de

memória e o sexo. Na avaliação realizada por Lewin, Wolgers e Herlitz, em 2001, foi observado que tarefas verbais são melhor desempenhadas por mulheres, do que por homens. Estes por sua vez tiveram melhor desempenho nas tarefas visuais, demonstrando maior habilidade visuo-espacial.

Um estudo envolvendo jovens universitários de ambos os sexos encontrou diferenças na performance da memória de acordo com o sexo. Mulheres obtiveram melhor desempenho no teste verbal de Rey e na avaliação da memória visual imediata e tardia do que os homens de mesma idade. A fase hormonal dos indivíduos também foi investigada: homens foram avaliados no início do dia (período com níveis mais elevados de testosterona) e a noite, (quando os níveis de testosterona estão mais baixos) e nas mulheres na fase menstrual e na fase lútea (logo após a ovulação). Observou-se que houve influência dos hormônios, tanto femininos quanto masculinos, no desempenho de acordo com os testes aplicados (DADÍN, SALGADO e FERNÁNDEZ, 2008). Tem-se sugerido que o principal hormônio envolvido nestas diferenças é o hormônio feminino estrogênio, e sua ação se daria diretamente no SNC, em regiões relacionadas à memória (TORRES et al, 2006).

Em relação à terapia de reposição hormonal, comum em mulheres durante a menopausa, vários estudos já foram realizados, focando esta característica e sua possível influência sobre a memória e a cognição. Estudos observacionais demonstram que o uso de terapia de reposição hormonal pode melhorar alguns aspectos da cognição, como a processamento de dados, a memória verbal e a atenção (LEBLANC et al, 2001; revisado por TORRES et al, 2006). Um estudo randomizado duplo cego com mulheres, observou que o uso dos hormônios estrogênio e progesterona, na terapia de reposição hormonal não influenciou positivamente a cognição. Além disso, foi observado um maior risco da presença de demência em mulheres que fizeram uso da terapia, em relação aquelas que fizeram uso de placebo (SHUMAKER et al, 2003).

Alguns estudos evidenciam que o hormônio estrogênio pode interagir com o neurotransmissor serotonina e afetar o humor e processos cognitivos em mulheres, principalmente no período da menopausa (LEBLANC et al, 2001; AMIN, CANLI, EPPERSON, 2005). Tratamentos com estrogênio em mulheres no período da menopausa apresentaram aumento da atividade do neurotransmissor serotonina (LIPPERT et al, 1996),

além de melhora na performance cognitiva de aprendizagem e memória verbal (HOGERVORST et al, 2000, LEBLANC et al, 2001).

Mais recentemente foi publicado um trabalho de intervenção envolvendo tratamento com estrogênio e depleção de triptofano (substância necessária para a produção de serotonina). Foram avaliadas tanto a memória verbal quanto a visual em mulheres no período da menopausa. As mulheres submetidas a uma supressão de triptofano, apresentavam escores mais baixos de memória verbal em relação aquelas sem a supressão. Apesar de não ter sido observado nenhum efeito sobre a memória visual, houve uma influência positiva do tratamento com estrogênio sobre a memória verbal. Após o tratamento com o estrogênio os escores, nos dois grupos, se equipararam (AMIN et al, 2006).

1.6 VARIABILIDADE GENÉTICA E SUA INFLUÊNCIA SOBRE A MEMÓRIA

As modificações da neuroquímica cerebral são os principais pontos de investigação para distúrbios que acometem indivíduos com alterações emocionais e comportamentais (LIMA e FILHO, 2004). Muitos trabalhos têm relacionado o aparecimento de deficiências cognitivas com polimorfismos genéticos. Porém a grande maioria dos trabalhos correlaciona seus achados com patologias graves que acometem indivíduos da terceira idade, como acontece com a doença de Alzheimer. Além disso, o número de estudos que focam a interação entre as variáveis genéticas pesquisadas e fatores ambientais e de qualidade de vida no desenvolvimento de desordens neuropsicológicas, como ocorre nas alterações da memória de indivíduos adultos e idosos saudáveis, é escasso nos atuais trabalhos publicados.

Alterações na memória não consideradas tão graves, que não colocam em risco direto a vida do indivíduo, mas que criam dificuldades de integralização, são pouco enfocadas pelos pesquisadores da área da neurologia e da genética. Desta maneira, principalmente nestas alterações a participação genética ainda não está totalmente esclarecida.

Alguns pesquisadores, como Bartrés-Faz et al (2001), deram início às pesquisas focando a associação entre o déficit de memória e a variabilidade genética. Foi encontrada relação entre os genótipos dos genes *APOE* e *APOC1* e a diminuição da memória associada à

idade. Outros estudos com o mesmo objetivo foram realizados nos anos seguintes, como os trabalhos de Serra-Grabulosa et al (2003), de Quervain et al (2003) e Reynolds et al (2006). Porém nenhum destes estudos investigou a interação entre as variáveis genéticas e o perfil ambiental dos indivíduos estudados.

O gene da *APOE* é um fator relacionado, por vários estudos, como tendo papel na alteração de memória de indivíduos da população em geral e na doença de Alzheimer (de Andrade, 2000; Bartrés-Faz et al, 2001; Serra-Grabulosa et al, 2003). Outros possíveis genes relacionados ao déficit de memória estão envolvidos no transporte de neurotransmissores e seus respectivos receptores.

1.6.1 A apolipoproteína E

No início da década de 70, dois pesquisadores detectaram que a apolipoproteína E (apo E) é o principal constituinte do VLDL (lipoproteínas de muita baixa densidade) (SHORE e SHORE, 1973). A partir desta descoberta, vários estudos envolvendo esta apolipoproteína têm sido publicados. A função desempenhada pela apo E tem sido amplamente relacionada ao metabolismo e transporte de lipídeos, a interação com receptores celulares no auxílio ao reconhecimento de lipoproteínas pelo fígado (revisado por WARDELL, SUCKLING e JANUS, 1982), estando também ligada a receptores nos fibroblastos e no músculo liso (revisado por RALL, WEISGROBER, MAHLEY, 1982). Sua ação depende da concentração encontrada no plasma, que varia de 3 a 60 mg/dL (revisado por MAHLEY et al, 1984).

Além disso, outros trabalhos relacionaram a variabilidade do gene *APOE* com algumas patologias ou desordens multifatoriais. Esta proteína já foi associada à variabilidade dos níveis circulantes de quilomícrons, de VLDL (UTERMANN, HEES, STEINMETZ, 1977), e de HDL (lipoproteínas de alta densidade), à reparação de lesão de tecidos (por exemplo, nos nervos periféricos), na imunorregulação e na modulação do crescimento e da diferenciação celular (MAHLEY, 1988). Mais recentemente Schaefer et al (1994) relacionou a *APOE* com a variabilidade nas concentrações de LDL, Wilson et al (1994) com o risco de desenvolvimento de doenças coronarianas, e Saunders et al (1993) com a doença de Alzheimer.

Esta proteína é sintetizada principalmente no fígado, e contém 299 aminoácidos em sua cadeia protéica. Também pode ser encontrada no baço, no rim, no líquido intersticial e em macrófagos. O segundo órgão com maiores quantidades de RNA_m do gene *APOE* é o cérebro, que secreta apoE para o transporte de lipídeos no fluido cérebro-espinhal (revisado por MAHLEY, 1988). Desta forma, auxilia na conservação da estrutura de microtúbulos dentro do neurônio, além de ajudar na transmissão neural. Estudos recentes mostram que o papel da apoE vai além, estando relacionada na resposta inflamatória e em mecanismos de reparo neuronal em casos de trauma cerebral. A expressão de alguns receptores de apo E nas células de Schwann demonstram contribuição da apoE na regeneração do nervo (revisado por NATHOO et al, 2003).

O gene codificante da apo E, denominado de *APOE*, está localizado no cromossomo 19q13, possui 4 exons, e forma um cluster com mais dois genes relacionados a desordens multifatoriais, *APOC1* e *APOC2*. O polimorfismo genético no exon 4 está relacionado ao surgimento de 3 alelos comuns e codominantes (E*2, E*3, E*4), e suas respectivas isoformas (E2, E3, E4) (revisado por WILSON et al, 2002). As 3 isoformas diferem por substituições de aminoácidos em um ou dois sítios distintos (posição 112 (*rs429358*) e 158 (*rs7412*)). ApoE3 tem uma cisteína na posição 112 e uma arginina na posição 158, enquanto que em ambos os sítios da apoE4 encontra-se o aminoácido arginina e na apoE2 o aminoácido cisteína. Além disso, a isoproteína apoE4 é mais básica, enquanto que a apoE2 é ácida (revisado por ZANNIS et al, 1982).

Muitos estudos já fizeram o levantamento das freqüências alélicas e genotípicas do gene *APOE* em diversas populações, em diferentes grupos de idade. Um dos primeiros estudos que demonstrou a variabilidade do gene *APOE* foi desenvolvido em 1982, investigando indivíduos neozelandeses. Observou-se que o alelo E*3 foi o mais freqüente (72%), seguido do alelo E*4 com 16% e do alelo E*2 com 12% (WARDELL, SUCKLING, JANUS, 1982). Na população brasileira, alguns estudos já foram publicados, e a freqüência alélica encontrada não difere muito deste estudo inicial. Fuzikawa et al (2007), encontraram freqüência de 80%, 13,5% e 6,5%, respectivamente, para os alelos E*3, E*4, e E*2, em uma população de idosos. Freqüência semelhante foi encontrada também por de Andrade et al (2000), em amostra aleatória de caucasianos, por Brandão et al (2004) no grupo controle, e por Garcia et al (2008) em indivíduos idosos.

O gene *APOE* possui importante papel no metabolismo de lipídeos, e vários estudos, com diversas populações, têm atualmente demonstrado que a presença do alelo E*2 está relacionada a níveis menores de colesterol total, da fração LDL e de triglicerídeos no sangue. Por outro lado, portadores do alelo E*4 apresentam freqüentemente concentrações mais altas destes mesmos lipídeos do que não portadores (DE ANDRADE et al, 2000; ABDOLLAHI et al, 2006, BENNET et al, 2007; RUIXING et al, 2008).

Além de seu papel sobre o metabolismo lipídico, a apolipoproteína E possui uma importante função neurobiológica. É uma das principais lipoproteínas encontradas no SNC e no cérebro, sendo produzida pelos astrócitos. Estudos *in vitro* tem revelado uma possível associação da apoE, mais especificamente da isoforma E3 prevenindo a formação de enovelados neurofibrilares, devido a afinidade e a ligação desta isoforma a proteína tau (STRITTMATER e ROSES, 1996). A isoforma E4 não possui esta afinidade, e além disso, é capaz de se ligar mais facilmente a proteína A β , que é resultante da clivagem anormal do precursor β -amilóide. Com isso há redução da solubilidade de A β , proporcionando mais facilmente a formação de placas senis (RUBINSZTEIN, 1995). A presença de enovelados neurofibrilares e placas senis no cérebro está ligada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, patologia relacionada a desordens neuronais.

Assim, o alelo E*4 é um alelo de suscetibilidade para doença de Alzheimer, reconhecido em várias populações, por vários autores, inclusive na população brasileira (DE ANDRADE et al, 2000). Além disto, diferentes estudos têm demonstrado a influência deste polimorfismo sobre o declínio cognitivo e queixas de memória. Van der Flier et al (2008) compararam o grupo controle com os demais grupos avaliados no estudo, e verificaram um aumento da freqüência do alelo E*4 em vários grupos distintos com diagnóstico prévio de déficit cognitivo (indivíduos com dificuldades de memória, com transtorno cognitivo leve, com doença de Alzheimer, com outros tipos de demências e com desordens psiquiátricas) comparado ao grupo controle do estudo. No grupo considerado controle, a freqüência do alelo E*4 foi de 15%, enquanto que no grupo com dificuldade de memória, ela foi de 22%. Porém em nenhum dos grupos analisados foi possível correlacionar a presença do alelo E*4 com baixos escores no teste aplicado, o MMSE.

Um estudo recente, envolvendo homens gêmeos com média de idade de 55 anos, investigou portadores e não portadores do alelo E*4 e alterações na memória episódica verbal e visual. Dentre 626 homens investigados, 189 eram portadores do alelo E*4, e apresentaram pior desempenho na memória episódica verbal, do que não portadores deste mesmo alelo. Em relação à memória episódica visual não foram encontradas diferenças entre os dois grupos (SCHULTZ et al, 2008). A memória episódica também foi avaliada em outro estudo envolvendo indivíduos noruegueses, com idade entre 70 e 74 anos, medida através do teste KOLT (Kendrick Object Learning Test). Mulheres portadoras do alelo E*4 tiveram pior performance no teste de memória proposto, comparando com mulheres não portadoras do alelo E*4. Entretanto em homens, só foi observado um pior desempenho na avaliação da memória em homozigotos E*4, comparando com os demais indivíduos (LEHMANN et al, 2006). Bartrés-Faz et al (2001a) acompanharam indivíduos idosos da Espanha com declínio cognitivo associado a idade e observaram que naqueles onde há presença do alelo E*4, a reprodução visual e a fluência verbal foram menores comparados com homozigotos para o alelo E*3. Portadores do alelo E*4 e heterozigotos E*2E*3 também apresentaram pior desempenho do que homozigotos E*3E*3, em relação ao teste Mini-mental (MMSE). Entre os indivíduos mais velhos da população estudada por O'Hara et al (1998), heterozigotos E*3E*4 tiveram pior performance na memória verbal tardia do que homozigotos para o alelo E*3. A amostra consistia de indivíduos entre 59 e 95 anos. Em relação aos outros testes realizados, medida de atenção, vocabulário, memória verbal imediata e memória espacial imediata, não foram observadas associações entre o genótipo da *APOE* e os escores obtidos pela população de estudo.

Outro estudo tentou determinar correlações entre indivíduos com dificuldades de memória e a concentração plasmática da apoE, a frequência do alelo E*4 e os escores do teste MMSE, comparando estas análises com o grupo controle. Não foi observada diferença entre os dois grupos na concentração de apoE, porém a frequência do alelo E*4 foi mais alta no grupo com dificuldade de memória, e através da análise de regressão logística foi observado que estes indivíduos têm 2,35 mais chances de terem dificuldades de memória (LAWS et al, 2002). O alelo E*4 também foi associado a piores escores nos testes para memória episódica no estudo envolvendo idosos (idade entre 65 e 85 anos) de Blasi et al (2009). O teste consistia de uma lista com 12 palavras, que deveriam ser repetidas logo após a aplicação e depois de alguns minutos, consistindo respectivamente, do registro e da recordação da informação. Para uma diferente análise foram divididos em 4 percentis os escores dos testes citados. Os

percentis com escores mais baixos foram mais freqüentes nos portadores do alelo E*4 comparando com não portadores. Esta análise serviu para comprovar que o alelo E*4 está associado com pior desempenho da memória episódica verbal em indivíduos idosos. Outro estudo demonstrou que a presença do alelo E*2 estaria relacionada como fator de proteção para o déficit de memória. Indivíduos com idade superior a 65 anos e sem evidências clínicas de demência foram analisados e observou-se que apesar da média dos escores de memória inicial ser semelhante, análises posteriores mostraram que a cada acréscimo de idade anual, portadores do alelo E*2 tinham aumento de 0,016 pontos, enquanto que homozigotos E*3E*3 apresentaram decréscimo de 0,022 pontos e portadores do alelo E*4, decréscimo de 0,073 pontos (WILSON et al, 2002).

De maneira aparentemente contraditória, um número menor de estudos demonstra que o alelo E*2 é mais freqüente nos indivíduos com declínio, e que o alelo E*3 por sua vez, é menos freqüente nesta população, enquanto a freqüência do alelo E*4 foi semelhante nos grupos com declínio e controle (BARTRÉS-FAZ et al, 2001b). Em indivíduos alcoólatras crônicos, a performance cognitiva foi melhor em heterozigotos E*3E*4 em relação a indivíduos E*2E*3. O desempenho foi mais satisfatório na memória visual e visuo-constructiva, e homozigotos para o alelo E*3 tiveram performance intermediária neste grupo de pacientes (BARTRÉS-FAZ et al, 2002).

Serra-Grabulosa et al (2003), investigando a morfologia cerebral, observaram que portadores do alelo E*4 têm menor volume do hipocampo esquerdo do que indivíduos homozigotos E*3E*3, e que esta diferença não é observada em portadores do alelo E*2. É interessante lembrar que o hipocampo é considerado uma das principais regiões do cérebro, junto com o córtex cerebral, na formação e funcionamento da memória.

1.6.2 O neurotransmissor serotonina

A serotonina foi descoberta no final da década de 1940 e desde então tem sido relacionada a variadas funções fisiológicas, comportamentais, sensoriais e motoras (ÖGREN et al, 2008). Está intimamente ligada à modulação do humor, da ansiedade e da depressão. Atua no músculo liso, na agregação plaquetária, no sistema de inibição da dor e no controle

motor somático (CERESÉR e VIANNA, 2004). Na última década, estudos têm relatado que modificações no mecanismo da transmissão deste neurotransmissor parecem estar conectadas as alterações cognitivas, e principalmente na consolidação da memória de curto e longo prazo e na aprendizagem (MENESES, 1999).

Este neurotransmissor também pode ser chamado de 5-hidroxitriptamina (5-HT), e é derivado do aminoácido triptofano. A síntese da serotonina pode ser controlada pela quantidade de triptofano disponível no fluxo extracelular que banha os neurônios serotoninérgicos. Este aminoácido provém unicamente da dieta, não sendo sintetizado pelo organismo humano (CERESÉR e VIANNA, 2004). Estudos envolvendo a depleção do triptofano têm demonstrado o importante papel deste e, conseqüentemente, da serotonina sobre os processos envolvendo a memória e linguagem. A redução dos níveis de serotonina no cérebro está associada com prejuízo nas funções da memória (AMIN et al, 2006; SAMBETH et al, 2007). No entanto, o aumento da atividade da serotonina e a ativação dos seus receptores também têm levado a resultados negativos sobre a memória, indicando que os efeitos da serotonina sobre a cognição são complexos e envolvem múltiplas variáveis com diferentes atuações (ÖGREN et al, 2008).

Os núcleos de rafe são os principais locais nos quais se encontram os neurônios serotoninérgicos. A partir destes núcleos são enviadas fibras que abrangem várias áreas do cérebro, como o hipotálamo, estruturas límbicas e o córtex cerebral (CERESÉR e VIANNA, 2004). O metabolismo da serotonina na amígdala indica que este neurotransmissor está envolvido na regulação de mecanismos neuronais, contribuindo para estrutura emocional da memória (MOLODTSOVA, 2008).

Existe um grande número de subtipos de receptores do 5-HT e seus locais de atuação são variáveis. De acordo com a literatura recente, existem sete famílias de receptores de 5-HT (5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇) e de seus respectivos subtipos (HOYER et al, 2004).

1.6.2.1 Receptor 2A do neurotransmissor serotonina

Os receptores 2A do neurotransmissor serotonina (5-HT_{2A}) estão localizados principalmente no córtex pré-frontal e em menor quantidade no hipocampo, duas regiões cerebrais envolvidas na formação da memória (REYNOLDS et al, 2006). Estudos têm demonstrado que há perda deste receptor nestas duas regiões cerebrais, ao longo do processo de envelhecimento. Foram comparadas as imagens obtidas através de ressonância magnética, de indivíduos com idades entre 20 e 69 anos, e observou-se declínio destes receptores ao longo da vida. A perda é de aproximadamente de 17% por década e inicia-se por volta dos 20 anos de idade, sendo que a partir dos 50 anos essa diminuição é menos acentuada (SHELLINE et al, 2002).

O bloqueio da classe de receptores 2A, em ratos, foi associado a um singelo benefício à memória, devido a uma reversão na consolidação desta associada com a disfunção de neurotransmissores (MENESES, 2003). Porém, no estudo de Lorke et al (2006) pacientes com doença de Alzheimer apresentaram uma redução na expressão deste receptor, resultando em perda neuronal, comparado com indivíduos sem a doença.

Estudos em ratos, voltados para a estimulação deste receptor através de drogas, demonstraram que o uso de drogas que estimulam o 5-HT_{2A} levam a efeitos prejudiciais na memória a curto e longo prazo (MENESES, 2007a). Já drogas antagonistas aos receptores 2A, parecem melhorar a memória de longo prazo, enquanto que para a memória de curta duração não foi observado nenhum efeito (MENESES, 2007b). Williams et al (2002), em estudos experimentais sugeriram que este receptor, em primatas, tem papel no desenvolvimento da memória espacial de trabalho.

O gene que codifica este receptor é denominado de *HTR2A*, está localizado no cromossomo 13q14-q21 (GENE-BANK, 2008), contém 2 íntrons e 3 exons. Dos 16 polimorfismos descritos, 9 localizam-se na região promotora. Na região codificante são encontrados 7 polimorfismos, sendo 5 não sinônimos (SANDERS-BUSH, FENTRESS, HAZELWOOD, 2003). Alguns polimorfismos já foram descritos na literatura, sendo os mais comumente estudados os SNP's (single nucleotide polymorphism) T102C, A-1438G e His452Tyr (SEGMAN et al, 2001). A maioria dos estudos tem relatado a influência destes sítios em doenças como a esquizofrenia (SEGMAN et al, 2001), depressão e outras doenças psiquiátricas (DU et al, 2000; ELEY et al, 2004).

O polimorfismo T102C (*rs6313*) no exon 1 do gene receptor 2A do neurotransmissor serotonina é silencioso, assim como muitos outros SNP's sinônimos que não acarretam, de forma direta, em alterações na estrutura da proteína formada. O efeito funcional deste polimorfismo poderia ser, portanto, um efeito indireto na expressão de receptores devido à alteração na eficiência na transcrição e tradução do RNA_m, ou por estar em desequilíbrio de ligação com outro polimorfismo presente na região próxima ao gene *HTR2A* (SANDERS-BUSH, FENTRESS, HAZELWOOD, 2003).

Estudos apontam que este SNP está em desequilíbrio de ligação com um dos polimorfismos da região promotora, o A-1438G. Em um estudo envolvendo pacientes com desordem do pânico e controles, os indivíduos homozigotos 102TT também foram homozigotos-1438AA, enquanto que homozigotos 102CC também foram homozigotos - 1438GG (SANDERS-BUSH, FENTRESS, HAZELWOOD, 2003; MARTÍNEZ-BARRONDO et al, 2005). A frequência, na população, do alelo comum (102T) é de cerca de 50%, e a presença do alelo 102C tem sido relacionada com um aumento do risco de esquizofrenia e com outros transtornos neuropsicológicos. Já o genótipo TT tem sido mais relacionado a desordens do sistema circulatório (JOBIM et al, 2008).

Recentemente foram desenvolvidos ensaios para determinar o efeito do alelo C e do alelo T sobre a expressão do RNA_m. Observou-se que a expressão do alelo C foi menor se comparada com o alelo a expressão do alelo T, o que pode contribuir com déficit de expressão do receptor naqueles indivíduos portadores do alelo C (POLESSKAYA, SOKOLOV, 2002).

Existe uma grande variação da frequência encontrada para o alelo raro do polimorfismo T102C em diferentes populações. Segundo Segman et al (2001), a frequência genotípica encontrada no grupo controle de israelenses, foi de 29,2%, 50% e 20,8 para os genótipos TT, TC e CC respectivamente. Frequências semelhantes foram encontradas por Choi et al (2005), que realizaram o estudo em indivíduos coreanos sem histórico de problemas psiquiátricos. Já quando um grupo de crianças e adolescentes finlandeses foi investigado, sem apurar os sintomas de depressão, as frequências genotípicas encontradas foram de 9,8% de TT, 44,7% para heterozigotos e 45,5% para CC (JOKELA et al, 2007), diferindo dos dados encontrados nos dois últimos estudos citados.

Um dos poucos trabalhos publicados com população brasileira e da região sul, mostra que a frequência encontrada difere dos demais trabalhos citados acima. Jobim et al (2008), observaram que na população acima dos 60 anos, a frequência de indivíduos heterozigotos para o polimorfismo *T102C* é de 31%, enquanto que homozigotos para o alelo T são 19% da população, e homozigotos CC, 50%. Na maioria dos estudos publicados, o genótipo mais freqüente é o heterozigoto, enquanto que para este estudo brasileiro, metade da população estudada é homozigota para o alelo C.

Estudos com o gene *HTR2A*, ainda precisam averiguar o papel da variabilidade genética deste receptor em atividades da memória, visto que o funcionamento inadequado deste neurotransmissor pode comprometer a resposta da consolidação da memória a curto e longo prazo. Alguns estudos em humanos têm buscado o papel da variabilidade deste receptor na memória, entretanto os polimorfismos estudados diferem daquele proposto neste trabalho. De Quervain et al publicou em 2003, um estudo envolvendo acadêmicos e não acadêmicos da Alemanha, sobre a relação entre o polimorfismo His452Tyr, e a memória episódica. Seus dados demonstraram indícios de que há uma influência deste SNP somente sobre a memória episódica tardia, em indivíduos alemães. Não foram encontrados, neste estudo, homozigotos para o alelo raro (Tyr/Tyr), mas observou-se que heterozigotos His/Tyr tiveram pior desempenho no teste recordativo de palavras do que homozigotos His/His. Este efeito foi observado tanto no grupo de acadêmicos como no de não acadêmicos. Outros autores encontraram o mesmo resultado, com indivíduos portadores do alelo tirosina (Tyr*) tendo pior desempenho na memória tardia verbal (Wagner et al, 2008).

CAPÍTULO 2

2 METODOLOGIA

2.1 AMOSTRA

A amostra inicial consta de 112 indivíduos com idade mínima de 50 anos, conforme os critérios de inclusão para o declínio da memória associado à idade, determinados pelo *National Institute of Mental Health* (NIMH) (Crook et al, 1986). Todos os voluntários receberam informação sobre o projeto de pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (anexo I) para a participação informando o contexto da pesquisa. Esse termo, assim como o projeto, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale, sob número 2.02.01.06.342 (anexo II). Este projeto, em desenvolvimento para a dissertação de mestrado está inserido no projeto “Análise da interação entre fatores ambientais e genéticos na suscetibilidade ao déficit de memória e à doença de Alzheimer”, na linha de pesquisa *Impacto Biológico*, do grupo de pesquisa *Saúde Humana e Ambiente*.

Todos os voluntários doaram 5 mL de sangue, por punção venosa, que foram condicionados em tubos com anticoagulante EDTA, e congelados até o procedimento de extração de DNA. As coletas de sangue foram realizadas no Laboratório de Biomedicina do Centro Universitário Feevale, no *campus 2*, e no posto de saúde da cidade de Nova Hartz, assim como as entrevistas e os questionários. Foi agendado um horário à parte para a entrevista onde foi avaliada a memória dos voluntários. Os testes psicológicos propostos no trabalho foram aplicados por alunas do curso de Psicologia, orientadas por professora da Instituição, a psicóloga Ms. Luciana Alves Tisser. O processamento do material (extração de DNA, PCR e genotipagem) foi realizado no laboratório de Genética e Biologia Molecular no Centro Universitário Feevale, no *campus 2*.

A seleção destes voluntários obedeceu a alguns critérios de exclusão, tais como: histórico de depressão ou de outras doenças de base como Alzheimer, traumas cerebrais, uso de qualquer medicamento psicotrópico, e medicamentos para a doença de Parkinson (Bertolucci, 2005). Estas informações foram coletadas através de um questionário sobre saúde, respondido pelo voluntário. Também foram excluídos voluntários que apresentassem depressão, ansiedade, estresse ou déficit cognitivo, avaliados por testes neuropsicológicos.

Através destes critérios, foram excluídos 23 indivíduos da amostra com algum déficit de memória, e 15 indivíduos da amostra sem déficit, totalizando 38 exclusões na amostra total.

2.2 QUESTIONÁRIOS

O primeiro questionário aplicado (anexo 3) consistiu de perguntas diretas sobre dados gerais do paciente, como o nome, idade, descendência, hábitos de tabagismo, consumo de álcool, grau de escolaridade e histórico clínico. O uso de medicamentos também foi registrado, sendo que indivíduos que fazem atualmente uso de qualquer medicamento psicotrópico (antiansiolíticos, sedativos, antidepressivos e antipsicóticos) e de extrato de *Ginkgo biloba* foram excluídos da amostra. Outro questionário (anexo 4), desenvolvido por Lindstrom et al (2005), é voltado para o padrão de atividades diárias de um indivíduo, dentro de dois períodos de vida distintos (adulto jovem e adulto acima dos 40 anos). As atividades são listadas e organizadas dentro de 3 grupos (passivas, intelectuais e físicas). As tarefas citadas são comumente realizadas no dia-a-dia dos mais variados indivíduos, e poderão dar uma noção do padrão de estimulação cognitiva dos voluntários.

2.3 AVALIAÇÕES PSICOLÓGICAS

2.3.1 Testes de memória

A escala de Memória-Revisada WMS-R (do inglês *Weschler Memory Scale-Revised*) é bastante utilizada internacionalmente para as avaliações de memória, principalmente se tratando da memória visual e verbal, e foi o instrumento escolhido para a avaliação da memória no nosso estudo. É realizado em duas partes, denominadas I e II. No teste de memória visual, se pretende verificar a capacidade de retenção de material visual, fazendo uso de desenhos geométricos impressos em cartões individuais. Cada um dos cartões é apresentado individualmente, por 10 segundos, para cada indivíduo. Solicita-se que ele reproduza a imagem em seguida (forma I, correspondendo à memória de curto prazo) e

novamente, depois de 30 minutos (forma II, correspondendo à memória de longo prazo). O teste de memória verbal (também denominado memória lógica) foi realizado para verificar a capacidade que cada indivíduo possui em reter o conteúdo de duas histórias. Cada uma destas histórias é lida oralmente pela pessoa responsável por realizar o teste, o examinador, de uma maneira pausada, e em seguida o indivíduo deve reproduzir o texto o mais fielmente possível (forma I, correspondendo à memória imediata). É solicitada nova evocação das mesmas histórias após 30 minutos (forma II, correspondendo à memória tardia) (WESCHLER, 1987, YASSUDA E ABREU, 2006).

Segundo a escala dos testes, foram computadas quatro medidas de memória, que consistiram da avaliação da memória imediata e tardia, para ambos os testes, de memória verbal e de memória visual. Conforme a tabela do manual do WMS-R, os dados finais de cada teste são transformados em desvios padrões para a média esperada em cada idade, e podem variar de -4 a $+4$. O déficit de memória é considerado somente quando os escores são abaixo de -1 , isto é, indivíduos que apresentam valores iguais ou abaixo de -1 , apresentam desordens na formação da memória específica ou da capacidade de aprendizagem avaliada (WESCHLER, 1987).

O teste de Rey (Rey Auditory-Verbal Learning Test - RAVLT) consiste em um teste de aprendizado verbal que tem por objetivo medir a memória recente, a aprendizagem verbal e a capacidade de armazenar novas informações. É um teste rápido e simples de administrar, e seu uso tem sido amplamente reconhecido na literatura neuropsicológica. Foi originalmente desenvolvido por Rey e posteriormente traduzido e adaptado por autores de vários países. No Brasil foi adaptado para a língua portuguesa, utilizando substantivos concretos de uma a duas sílabas. É um teste sensível às deficiências de memória encontradas em muitos grupos, sendo útil para o diagnóstico de distúrbios de memória (MALLOY-DINIZ et al, 2007).

A aplicação do teste, no nosso trabalho, foi realizada através de uma lista de 15 palavras, que foram oralmente repassadas ao indivíduo a ser examinado. Ele deveria pronunciar, não necessariamente na mesma ordem, todas as palavras das quais se lembra. Este procedimento foi repetido 5 vezes. Em todos os momentos o examinado teve que repetir o maior número de palavras lembradas possíveis. O escore obtido é a partir destas evocações, quanto maior o número de palavras que ele se lembrar, melhor é sua capacidade em

armazenar novas informações. Este escore é computado de acordo com a idade, da mesma maneira que os testes da bateria WMS-R.

2.3.2 Testes utilizados para a avaliação de critérios de exclusão

Outros procedimentos foram realizados para que se tenha uma análise do manejo destas novas informações, ou seja, se o indivíduo a ser avaliado tem condições de executar as tarefas propostas. Em casos onde ocorre a estimulação visual, a percepção e a associação das informações são extremamente importantes. A percepção depende da reconstrução, a partir de uma descrição tridimensional do estímulo, já a associação, ativa o conhecimento daquela imagem, despertando características acerca desta, como o lugar a que pertence, qual seu uso, etc. Lesões nas regiões responsáveis pelo reconhecimento, como o córtex cerebral, podem dificultar a análise destas avaliações (YASSUDA E ABREU, 2006). A preservação destas capacidades é necessária para a execução de algumas tarefas tais como, a cópia de figuras, montagem de objetos, seguir orientação de mapas, entre outras atividades (revisado por YASSUDA E ABREU, 2006).

A prova de Cubos que pertence a bateria de testes de WAIS-III é utilizada com frequência para a avaliação de habilidades visuais. Nesta avaliação o indivíduo deve reproduzir, utilizando o material disposto, blocos com superfícies vermelhas, brancas e vermelhas/brancas, figuras apresentadas através de cartões, ou através dos próprios cubos a partir de modelos executados pelo próprio examinador. Cada imagem é mostrada por 30 a 150 segundos, o teste é composto de 2 a 9 cubos, sendo que a pontuação máxima do teste é de 68 pontos (WESCHLER, 2004, YASSUDA E ABREU, 2006).

Outra avaliação realizada está relacionada às funções do vocabulário. Em geral, esta avaliação mantém-se estável ao longo do envelhecimento. A prova de vocabulário de WAIS-III é muito utilizada em idosos, para a avaliação da linguagem de acordo com o nível de escolaridade apresentado pelos mesmos indivíduos. A prova de vocabulário contém 33 itens, e a aplicação do teste é estritamente verbal. Palavras diversas são apresentadas individualmente, e o indivíduo a ser avaliado deve qualifica-las de acordo com o significado conhecido (sinônimo, característica exata, uso principal) mais próximo. A pontuação máxima

do teste é de 66 pontos, e dentre as palavras sugeridas no teste encontram-se: centavo, cama, navio, almoço, gerar, inverno, remorso, compaixão, confiança, dentre outras (WESCHLER, 2004, YASSUDA E ABREU, 2006). Quando integrado ao resultado da prova de cubos, descrita anteriormente, pode-se calcular uma estimativa do quociente de inteligência. Assim, ambas as avaliações, foram ministradas em todos os voluntários testados, com o objetivo de detectar déficit cognitivo (QI estimado inferior a 70).

O teste de Lipp pode avaliar se o indivíduo possui algum sintoma de estresse ou mesmo se está propenso a este. A aplicação do teste é rápida e é formado por 3 quadros referentes as fases do estresse: a fase de alerta, de resistência e de exaustão. A primeira fase corresponde aos sintomas das últimas 24 horas, a segunda fase dos sintomas do último mês e por fim a terceira fase com os sintomas dos últimos 3 meses. Cada afirmativa para a presença do sintoma foi assinalada no respectivo item, e depois somado. A interpretação do resultado seguiu-se conforme descrito pela bibliografia padrão (LIPP, 2000), e indivíduos enquadrados nas fases de resistência (3) e exaustão (4) foram excluídos da amostra.

Por último, foi realizado o teste de Beck, que está relacionado à avaliação de possíveis interferências de transtorno depressivo e de ansiedade na função da memória. Para detectar a presença destes transtornos são realizados o Inventário de Depressão de Beck (BDI) e o Inventário de ansiedade de Beck (BAI), que são questionários auto-aplicativos e validados no Brasil (CUNHA, 2001).

O BDI e o BAI são provavelmente a medida de auto-avaliação de depressão e de ansiedade mais amplamente utilizados tanto na pesquisa como na clínica. O inventário de depressão de Beck consiste de uma escala original onde constam 21 itens, que incluem desde sintomas até atitudes, com intensidades que variam de 0 a 3. Os itens referem-se a tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, auto-acusações, idéias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido. O Inventário de Ansiedade de Beck também consiste em 21 itens, incluindo sintomas presentes em quadros ansiosos. Todos os voluntários que somaram 20 pontos ou mais, ou seja, com o diagnóstico de transtornos de ansiedade ou de depressão através destes instrumentos, foram excluídos.

2.4. EXTRAÇÃO DE DNA E GENOTIPAGEM

A extração de DNA foi realizada a partir das amostras de sangue venoso, coletadas em tubos com anticoagulante EDTA e congeladas até a realização do procedimento. A metodologia é baseada naquela descrita por Lahiri e Nurnberger (1991).

A PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e a genotipagem das amostras para o polimorfismo genético da apolipoproteína E se deu através das orientações descritas por Maekawa et al (1995). Foram utilizados, para cada amostra de DNA: 21,5µL de água, 3µL de tampão (contendo, 1.5mM de MgCl₂, 10mM de Tris e 50mM de KCl), 1µL (15 pmol) de cada primer (P1: 5'ACA GAA TTC GCC CCG GCC TGG TAC AC 3' e P2: 5' TAA GCT TGG CAC GGC TGT CCA AGG A 3'), 0,2µL de dNTPs (250µM), 0,5µL (2.5 U) de Taq DNA polimerase e 1µL de amostra de DNA.

No termociclador o material foi desnaturado a 94°C por 5 minutos, seguido de 35 ciclos de 95° por 30 segundos, 60°C por 30 segundos, e 70°C por 1 minuto. Por fim uma extensão final de 70° por 5 minutos. Quando bem sucedida, a reação gera um produto de 244pb, que pode ser visualizado em gel de agarose 1%. Para a visualização da corrida de eletroforese foi utilizado o corante *Blue Green* e para o controle do tamanho adequado das bandas foi usado marcador de 100pb.

Para detectar o polimorfismo foi necessária reação de clivagem (Restriction Fragment Length Polymorphism – RFLP), utilizando a enzima de restrição *HhaI*, que possui especificidade pela seqüência 5' GCG*C 3'. A reação consistia de 3µL de água, 2,5µL de tampão, 1µL de BSA (albumina sérica bovina), 20µL de DNA amplificado (produto da reação de PCR), além de 1µL da enzima *HhaI*. A incubação ocorreu por 1 hora a 37°C, e os fragmentos foram detectados em gel de agarose 3,5% com Brometo de Etídeo, utilizando como corante o azul de bromofenol.

Devido à existência de sítios monomórficos para a enzima de restrição, e de dois sítios polimórficos, para este polimorfismo é possível visualizar até cinco diferentes tamanhos de banda, conforme a figura abaixo.

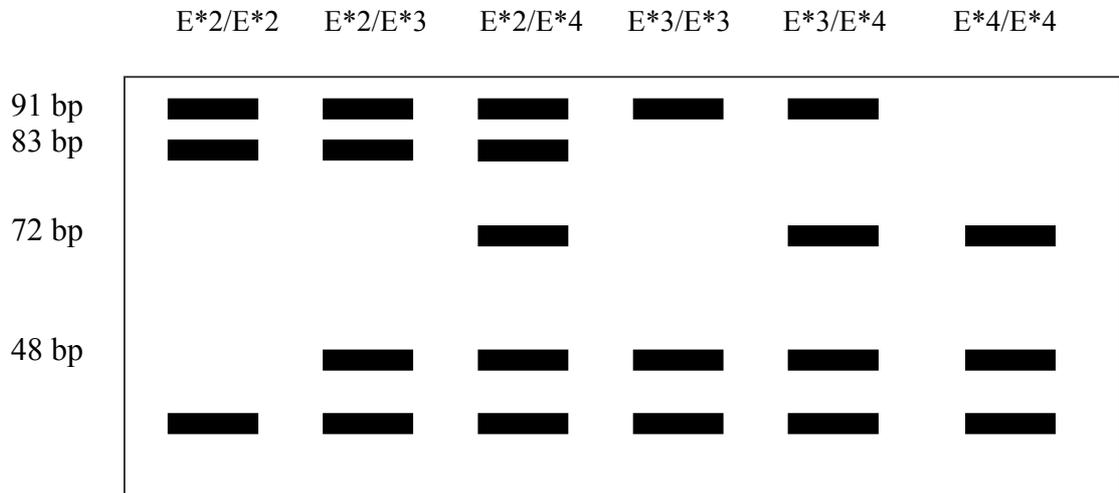


Figura 4: Esquema de genótipos encontrados para o polimorfismo do gene da *APOE* e tamanho dos fragmentos

A amplificação e a genotipagem do polimorfismo genético do receptor 5-HT_{2A} foi baseada na técnica descrita por Khait et al (2005). O volume total para a reação de PCR é de 25µL, contendo 17.8µL de água, 2.5µL de tampão (contendo, 1.5mM de MgCl₂, 10mM de Tris e 50mM de KCl), 1.0 µL de MgCl₂, 1µL (15 pmol) de cada primer (P1: 5' CAA GGT GAA TGG TGA GCA GAA A 3' E P2: 5' TGG CAA GTG ACA TCA GGA AAT AGT 3'), 0,2µL de dNTPs (250µM), 0,5µL (2.5U) de Taq DNA polimerase e 1µL de DNA da amostra.

No termociclador, ocorreram 40 ciclos de 94°C por 30 segundos, 54°C por 30 segundos e 72°C por 40 segundos, seguido por uma extensão final de 72°C por 4 minutos. O produto de PCR, de 342pb, foi digerido pela enzima de restrição *MspI*, a 37°C *overnight*. A reação de clivagem continha para cada amostra 3µL de água, 1,9µL de tampão, 2µL de *MspI* e 20µL do produto de PCR. O resultado da clivagem foi visualizado em gel de agarose a 2,5%, corado com *Blue Green*. O alelo 102C apresenta dois tamanhos de fragmentos, um de 126pb e outro de 216pb, e no alelo 102T o fragmento permanece de 342pb.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A associação entre os polimorfismos genéticos e os déficits de memória foi avaliada através de testes de χ^2 para analisar se as distribuições genotípicas e alélicas dos genes *APOE* e *HTR2A* variam entre os grupos com e sem déficit. Nesta abordagem, foram utilizados critérios de exclusão somente para a amostra que possuía algum déficit, enquanto a amostra com escores normais não teve nenhum indivíduo excluído.

A segunda abordagem estatística utilizada avaliou a memória de maneira quantitativa e, portanto, os critérios de exclusão foram também aplicados para indivíduos com escores normais de memória. Os cinco tipos de escores de memória foram ajustados através de regressão linear de acordo com nível educacional (em anos) e sexo. Para a memória verbal imediata, os valores também foram ajustados de acordo com a presença ou não de reposição hormonal em mulheres. Todos os valores ajustados possuem distribuição normal.

A relação entre os escores de memória ajustados e a variação genética foi testada através de teste t e do teste ANOVA, e o teste *post hoc* de Tukey foi utilizado quando necessário.

O tabagismo foi avaliado de diferentes maneiras: através de teste t, para a presença (atual ou ex-fumantes) ou não de tabagismo e sua influência sobre os escores de memória ajustados, e do teste ANOVA, para comparar os fumantes atuais, ex-fumantes e não fumantes. Além disso, foram realizadas correlações não paramétricas de Spearman para avaliar a influência de tempo de tabagismo (em anos) e da quantidade de maços de cigarro consumidos por dia (entre 20 e 40 anos e após os 40 anos), sobre os escores de memória ajustados.

A influência do tipo de álcool consumido sobre os escores de memória foi testada através de teste t. Os indivíduos foram classificados como não consumidores quando não relatavam nenhum consumo, e como consumidores quando relatavam qualquer quantidade consumida. Indivíduos não consumidores foram comparados com consumidores de cerveja, de vinho, e de ambos, através do teste t. Esta avaliação foi realizada tanto com relação ao consumo entre 20 e 40 anos, como após os 40 anos.

De acordo com o *Framingham Heart Study* (ELIAS et al, 1999), o consumo máximo de álcool da amostra é classificado como “moderado”, com exceção de dois indivíduos que relataram consumir atualmente mais de 28 copos por semana, e que foram excluídos da análise da influência do álcool. Após esta exclusão, foram realizadas correlações de Spearman para avaliar se a quantidade de álcool consumida está correlacionada com escores de memória ajustados. Estas análises também foram realizadas de acordo com o tipo de bebida alcoólica consumida (cerveja ou vinho), tanto com relação ao consumo entre 20 e 40 anos, como após os 40 anos.

Uma vez que a variação do número de horas relatadas para cada atividade investigada foi muito grande, para cada atividade foram excluídos aqueles indivíduos que relataram um número maior do que o valor de três desvios padrão acima da média. Após estas exclusões, as relações entre o número de horas gastas por semana para cada atividade e os escores ajustados de memória foram testadas pela correlação de Spearman.

De acordo com o autor da metodologia de investigação do padrão de atividades utilizada (Lindstrom et al, 2005), estes dados podem ser avaliados de três maneiras: 1) de acordo com a **intensidade**, 2) de acordo com a **diversidade**, e 3) de acordo com a **intensidade relativa**. A análise de **intensidade** das atividades pesquisadas avalia a quantidade de horas gastas semanalmente em cada atividade e o somatório de atividades passivas, intelectuais e físicas. A análise de **diversidade** está relacionada ao número de atividades da qual o indivíduo participa dentro de uma categoria de atividade, dividida pelo número total de atividades possíveis de serem realizadas naquela mesma categoria. Por exemplo, indivíduos que reportaram somente 2 atividades físicas, de 8 possíveis atividades, tem índice de diversidade de 0,25 ($2/8=0,25$). Já a análise de **intensidade relativa** das atividades consiste no total de horas gastas em um tipo de atividade, sejam elas passivas, intelectuais ou físicas, sob o total de atividades realizadas pelo indivíduo. O cálculo de intensidade relativa foi realizado também para algumas atividades específicas, como o objetivo de aprofundar o conhecimento sobre associações encontradas entre escores de memória e estas atividades.

A relação de todos estes parâmetros quantitativos e os escores de memória foi testada através de correlação não paramétrica de Spearman.

Para detectar possíveis interações entre as variáveis testadas, diferentes modelos de regressões lineares múltiplas foram utilizados, sempre inserindo as variáveis ajustadas de cada memória como variáveis dependentes. Foram testadas somente as interações das variáveis não genéticas que demonstraram influências significantes sobre algum escore de memória nos testes univariados, com as duas variáveis genéticas. Termos de interação foram inseridos em cada modelo de regressão, e a modelagem foi realizada através do método *backward stepwise*.

Assim, seis modelos de regressão foram avaliados, para as seguintes interações:

- consumo de álcool após os 40 anos, *APOE* e *HTR2A* sobre memória verbal imediata,
- consumo de vinho após os 40 anos, *APOE* e *HTR2A* sobre memória verbal imediata,
- consumo de cerveja após os 40 anos, *APOE* e *HTR2A* sobre memória verbal imediata,
- atividades passivas antes dos 40 anos, *APOE* e *HTR2A* sobre memória verbal tardia,
- atividades físicas após os 40 anos, *APOE* e *HTR2A* sobre memória verbal tardia,
- diversidade de atividades passivas após os 40 anos, *APOE* e *HTR2A* sobre a capacidade de aprendizado.

Toda a análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 15.0, com exceção da comparação de frequências alélicas e genóticas, com foi realizada por meio do teste χ^2 , através do programa INSTAT versão 3.06.

CAPÍTULO 3

3 RESULTADOS

3.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA

A amostra inicial contou com 112 indivíduos, e a descrição geral da amostra estudada está presente nas tabelas 1 e 2. É observado que 76,8% são mulheres, e destas, 30,6% fazem ou fizeram uso de reposição hormonal. Nesta tabela também é visto a média dos anos de estudo e dos escores para os 5 tipos de memória analisados. De acordo com os critérios de exclusão, as avaliações de BAI, BDI, LIPP e QI e o uso de psicotrópicos mostrados, são relativos as amostras excluídas da investigação final. Foram genotipados 103 amostras para o gene *APOE* e 92 amostras para o gene *HTR2A*. A frequência genotípica de ambos os genes estudados estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg, (*APOE* $p=0,41$; *HTR2A* $p=0,18$), sendo que a frequência encontrada para o alelo E*2 do gene *APOE* foi de 10,7% e para o alelo E*4 foi de 8,2%. Não foram encontradas amostras com genótipo E*2E*2 e E*4E*4 para o gene *APOE*. A frequência do alelo 102C do gene *HTR2A* foi de 58,2%.

Tabela 1. Descrição geral da amostra

Características	Média \pm DP/ n (%)
Idade (anos) ^a	62,2 \pm 7,5
Anos de estudo ^a	8,7 \pm 4,7
Sexo feminino ^b	86 (76,8)
Reposição Hormonal em mulheres ^b	27 (31,4)
Uso atual de psicotrópicos ^b	20 (18)

Parâmetros de memória	Escores ^a	Presença de déficit ^c
Verbal imediata	0,16 \pm 1,26	25 (22,3)
Verbal tardia	0,18 \pm 1,27	19 (17)
Visual imediata	0,15 \pm 1,38	25 (22,3)
Visual tardia	-0,03 \pm 1,26	28 (25)
Aprendizado verbal	-0,09 \pm 1,34	27 (24,1)

(continua)

Tabela 1. Descrição geral da amostra

Características	Média ± DP/ n (%)
Critérios de exclusão^b	
Diagnóstico de ansiedade	10 (8,9)
Diagnóstico de depressão	13 (11,4)
Diagnóstico de estresse	17 (19,1)
QI inferior a 70	3 (2,7)
<i>APOE^b</i>	
E*2/E*3	22 (21,4)
E*3/E*3	64 (62,1)
E*3/E*4	17 (16,5)
E*2	10,7%
E*4	8,2%
<i>HTR2A^b</i>	
TT	10 (10,8)
TC	57 (62)
CC	25 (27,2)
102C	58,2%

(conclusão)

^aMédia ± DP; ^bn (%); ^c 57 (50,9%) da amostra apresentou déficit em algum dos cinco tipos de memória

Na tabela 2 são visualizados os dados referentes ao tabagismo e ao consumo de álcool, na faixa etária dos 20 aos 40 anos, e na faixa etária após os 40 anos, além da média de horas semanais gastas nas atividades praticadas pelos indivíduos da amostra também nestes dois períodos de vida.

Tabela 2. Características dos hábitos de vida e padrão de atividades pesquisados

Características	Média ± DP/ n (%)	Antes dos 40 anos	Após os 40 anos
Tabagismo			
Hábito tabágico atual ^a			
Fumante	8 (7,1)		
Ex-fumante	33 (29,5)		
Anos de consumo de cigarro ^b	8,28 ± 13,14		
Quantidade de maços por dia ^b		0,4 ± 0,71	0,29 ± 1,04
Consumo de álcool			
Consumidores ^a		53 (47,3)	48 (57,1)
Quantidade (copos p/ semana) ^b			
Qualquer tipo		3,46 ± 8,03	3,26 ± 7,76
Cerveja		2,54 ± 7,39	1,93 ± 6,77
Vinho		0,63 ± 1,96	1,04 ± 2,24
Atividades (em horas p/ semana)^{b,c}			
Passivas		27,92 ± 19,66	34,40 ± 20,09
Intelectuais		16,49 ± 14,56	17,28 ± 13,21
Físicas		8,33 ± 9,51	6,23 ± 5,13

^an (%); ^bMédia ± DP; ^cindivíduos que relataram número de horas superior a 3 DP acima da média foram excluídos desta análise

3.2 INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS SOBRE A MEMÓRIA

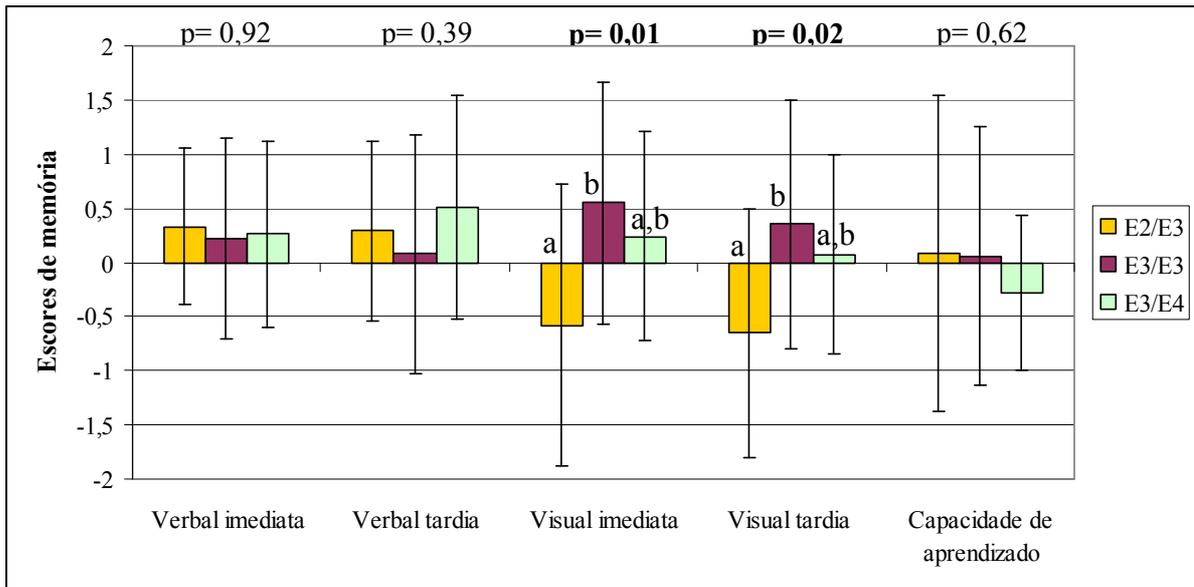
As frequências genótípicas para os dois genes estudados, de acordo com a presença de déficit nos 5 tipos de memória separadamente, encontra-se na tabela 3. Os dados demonstram que a frequência do genótipo E*2E*3 é significativamente maior no grupo com presença de déficit de memória visual imediata do que no grupo com escores de memória normal ($p=0,037$). Não foi encontrada nenhuma outra diferença de frequência de genótipos da *APOE* entre as amostras de outros tipos de déficits de memória. Os genótipos do gene *HTR2A*

foram homoganeamente distribuídos de acordo com a presença ou ausência de déficit. Quando as frequências alélicas dos dois genes foram comparadas, nenhum resultado diferente foi observado (dados não mostrados).

Quantitativamente, a avaliação de cada um dos tipos de memória foi analisada separadamente para os genótipos da *APOE* e do *HTR2A*. Comparando os 3 genótipos da *APOE* (E*2E*3, E*3E*3, E*3E*4), foi observado que indivíduos E*2E*3 possuem escores mais baixos de memória visual, tanto imediata quanto tardia, do que homozigotos para o alelo E*3 (respectivamente, $p=0,01$, $p=0,023$), conforme a figura 5. Não foi possível observar associação entre o genótipo do gene *HTR2A* e os escores de memória na população estudada (figura 6), nem mesmo quando homozigotos e heterozigotos para o alelo raro foram agrupados (dados não mostrados).

Tabela 3. Frequências genóticas da *APOE* e do *HTR2A* de acordo com a presença de déficit de memória

Genótipo	Tipo de memória									
	Verbal Imediata		Verbal tardia		Visual imediata		Visual tardia		Aprendizagem verbal	
	Normal	Déficit	Normal	Déficit	Normal	Déficit	Normal	Déficit	Normal	Déficit
<i>APOE</i>										
E*2E*3	21,7%	23,1%	19,7%	36,4%	17,1%	50,0%	17,9%	40,0%	21,7%	23,1%
E*3E*3	59,4%	61,5%	60,6%	54,5%	62,9%	41,7%	61,2%	53,3%	59,4%	61,5%
E*3E*4	18,8%	15,4%	19,7%	9,1%	20,0%	8,3%	20,9%	6,7%	18,8%	15,4%
p	0,957		0,397		0,037		0,122		0,957	
<i>HTR2A</i>										
TT	11,5%	16,7%	12,9%	9,1%	12,9%	9,1%	13,6%	7,1%	11,5%	16,7%
TC	59,0%	50,0%	58,1%	54,5%	58,1%	54,5%	57,6%	57,1%	60,7%	41,7%
CC	29,5%	33,3%	29,0%	36,4%	29,0%	36,4%	28,8%	30,1%	27,9%	41,7%
p	0,815		0,862		0,862		0,757		0,477	



*letras diferentes demonstram diferenças significantes entre os grupos, através do teste de Tukey

Figura 5. Influência dos genótipos da APOE sobre a memória

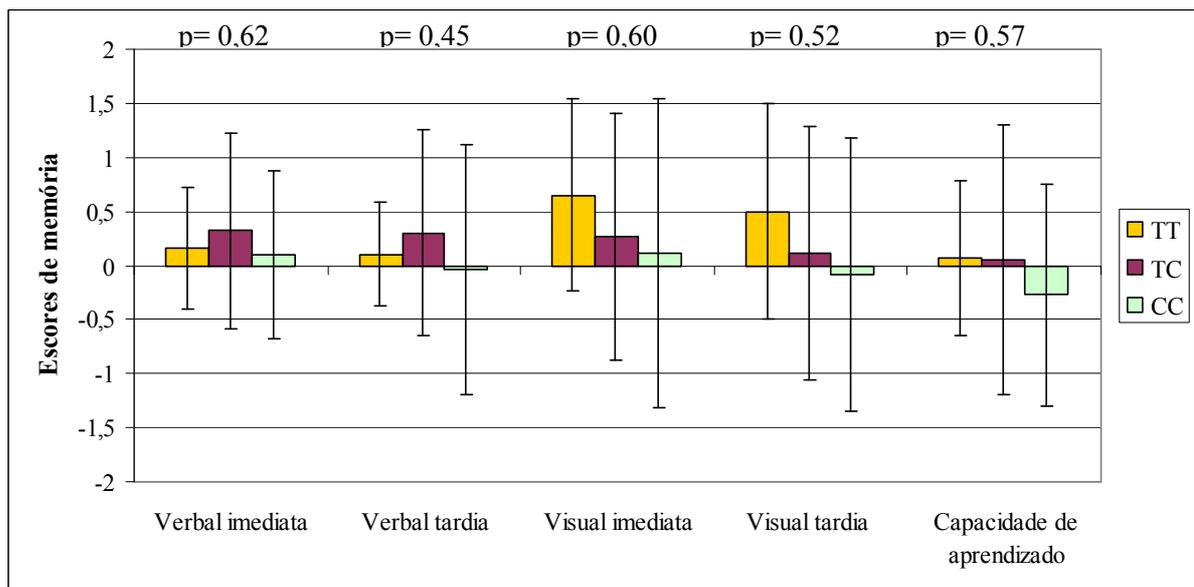


Figura 6. Influência dos genótipos do HTR2A sobre a memória

3.3 INFLUÊNCIA DE CARACTERÍSTICAS AMBIENTAIS SOBRE OS ESCORES DE MEMÓRIA

3.3.1 Consumo de álcool e tabagismo

A tabela 4 mostra as análises realizadas para avaliar a influência do consumo de álcool antes dos 40 anos sobre os escores ajustados de memória. Não foram observadas correlações entre o consumo, a quantidade ou o tipo de álcool consumidos, na fase de adulto jovem, e os escores encontrados para os diferentes tipos de memória (tabela 4). No entanto, o consumo de álcool após os 40 anos pôde ser relacionado com alguns tipos de memórias testados. Comparando indivíduos que consomem álcool e aqueles que não consomem atualmente, foi observado que o consumo de cerveja foi associado a melhores escores de memória verbal imediata e tardia ($p=0,03$; $p=0,02$, respectivamente) (figura 7). Ao analisar o consumo de álcool em geral e especificamente de vinho, não foi possível encontrar relação entre o consumo e os escores de memória.

Foram encontradas também correlações entre a quantidade de álcool consumida após os 40 anos e a memória (tabela 5). A quantidade de álcool consumida por semana foi positivamente correlacionada à memória verbal tardia ($p=0,01$). Ao avaliar o consumo separadamente por tipo de bebida, observou-se que tanto o hábito de consumo de cerveja quanto o de vinho são benéficos para este tipo de memória específica (respectivamente $p=0,001$; $p=0,01$). A influência benéfica do consumo de cerveja foi observada também sobre os escores de memória verbal imediata ($p=0,057$), porém em relação à memória visual tardia, o efeito do consumo de cerveja foi negativo ($p=0,053$) (tabela 5).

Tabela 4. Correlação entre consumo de álcool antes dos 40 anos e escores de memória ajustados

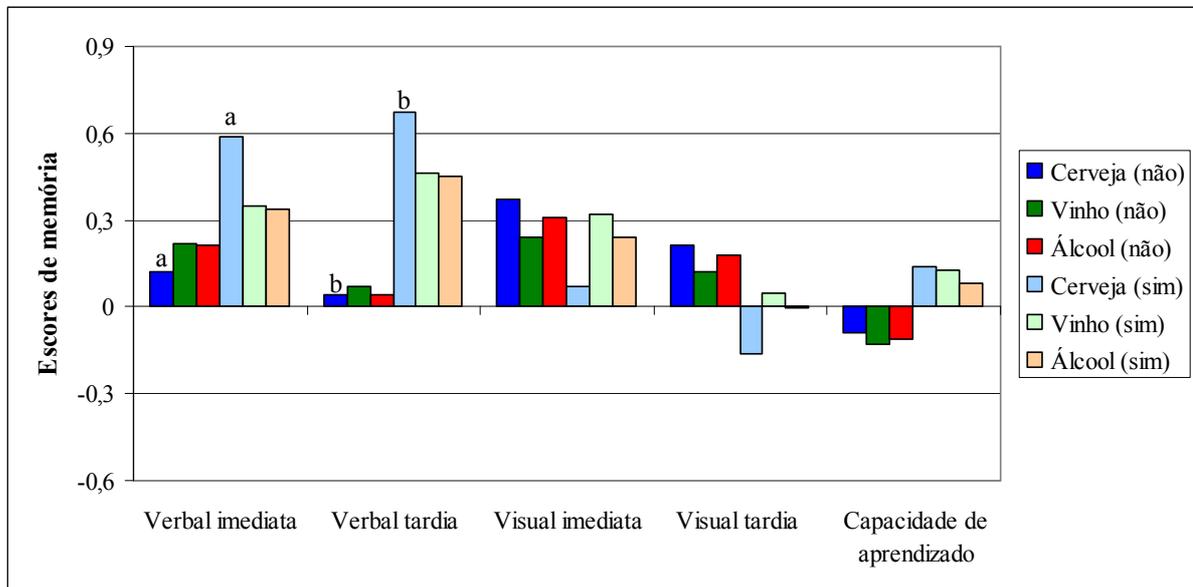
	rho	p
Quantidade de álcool ^a		
Memória verbal imediata	0,010	0,93
Memória verbal tardia	0,035	0,77
Memória visual imediata	-0,009	0,94
Memória visual tardia	-0,138	0,25
Aprendizagem verbal	0,196	0,10
Quantidade de cerveja ^a		
Memória verbal imediata	0,002	0,99
Memória verbal tardia	0,008	0,95
Memória visual imediata	0,030	0,80

(continua)

Tabela 4. Correlação entre consumo de álcool antes dos 40 anos e escores de memória ajustados

	rho	p
Quantidade de cerveja ^a		
Memória visual tardia	-0,028	0,82
Aprendizagem verbal	0,162	0,18
Quantidade de vinho ^a		
Memória verbal imediata	0,058	0,62
Memória verbal tardia	0,001	0,99
Memória visual imediata	-0,076	0,52
Memória visual tardia	-0,155	0,19
Aprendizagem verbal	0,157	0,18
		(conclusão)

^aCopos por semana



^ap=0,03; ^bp=0,02

Figura 7. Presença do consumo de álcool após os 40 anos X Escores de memória ajustados

Tabela 5. Correlação entre consumo de álcool após os 40 anos e escores de memória ajustados

	rho	p
Quantidade de álcool ^a		
Memória verbal imediata	0,302	0,01
Memória verbal tardia	0,056	0,64
Memória visual imediata	-0,002	0,99
Memória visual tardia	-0,096	0,42
Aprendizagem verbal	0,048	0,69
Quantidade de cerveja ^a		
Memória verbal imediata	0,369	0,001
Memória verbal tardia	0,224	0,057
Memória visual imediata	-0,168	0,16
Memória visual tardia	-0,228	0,053
Aprendizagem verbal	0,131	0,27
Quantidade de vinho ^a		
Memória verbal imediata	0,287	0,01
Memória verbal tardia	0,058	0,62
Memória visual imediata	0,053	0,66
Memória visual tardia	-0,055	0,64
Aprendizagem verbal	0,097	0,41

^aCopos por semana

O hábito de fumar foi avaliado sob diferentes perspectivas. A investigação da influência do tempo de tabagismo, no grupo de fumantes atuais, não demonstrou nenhuma associação significativa (tabela 6). O mesmo resultado não significativo foi observado quando tentamos comparar grupos de fumantes, ex-fumantes e não fumantes com os escores de memória (tabela 7). Quando fumantes atuais e ex-fumantes foram agrupados, ainda assim não foi encontrada nenhuma influência significativa (dados não mostrados). A quantidade de tabagismo também foi testada, porém novamente não foram observadas relações significativas entre as associações testadas (tabela 8).

Tabela 6. Associação entre anos de tabagismo e escores de memória ajustados

Anos de tabagismo	rho	p
Memória verbal imediata	-0,082	0,49
Memória verbal tardia	0,003	0,98
Memória visual imediata	-0,124	0,29
Memória visual tardia	-0,191	0,11
Aprendizagem verbal	-0,092	0,44

Tabela 7. Comparação dos escores de memória ajustados entre fumantes, ex-fumantes e não fumantes

	Fumantes ^a	Ex-fumantes ^a	Não fumantes ^a	p
Memória verbal imediata	0,05 ± 0,8	0,12 ± 1,1	0,35 ± 0,8	0,54
Memória verbal tardia	0,20 ± 1,0	0,02 ± 1,3	0,34 ± 0,9	0,50
Memória visual imediata	-0,61 ± 1,8	0,16 ± 1,2	0,38 ± 1,2	0,35
Memória visual tardia	-0,64 ± 1,5	-0,15 ± 1,0	0,25 ± 1,2	0,21
Aprendizagem verbal	0,56 ± 1,1	-0,25 ± 1,2	0,05 ± 1,2	0,41

^aMédia ± DP**Tabela 8. Correlação entre quantidade de tabagismo antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados**

	rho	p
Quantidade de tabagismo antes dos 40 anos		
Memória verbal imediata	-0,103	0,38
Memória verbal tardia	-0,025	0,83
Memória visual imediata	-0,123	0,30
Memória visual tardia	-0,166	0,16
Aprendizagem verbal	-0,083	0,48
Quantidade de tabagismo após os 40 anos		
Memória verbal imediata	-0,115	0,33
Memória verbal tardia	-0,043	0,72
Memória visual imediata	-0,090	0,45
Memória visual tardia	-0,180	0,12
Aprendizagem verbal	-0,106	0,37

3.3.2 Padrão de atividades diárias: atividades físicas, intelectuais e passivas

Na tabela 9, encontram-se as correlações testadas entre o número de horas gastas por semana com atividades passivas e os escores de cada tipo de memória testada. O hábito de ouvir música antes dos 40 anos foi associado diretamente com a memória verbal imediata ($p=0,05$) e tardia ($p=0,007$). Além disto, nesta época de vida, quanto mais horas gastas com atividades passivas, melhores os escores de memória verbal tardia ($p=0,008$). Dentre as atividades praticadas depois dos 40 anos, um maior número de horas assistindo televisão foi relacionado com melhores escores de memória verbal imediata ($p=0,018$).

Tabela 9. Correlação entre a prática de atividades passivas antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados

Atividades passivas	Verbal imediata		Verbal tardia		Visual imediata		Visual tardia		Aprendizado verbal	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Antes dos 40 anos										
Assistir televisão	0,07	0,56	0,15	0,21	0,20	0,09	0,12	0,33	0,07	0,56
Ouvir música	0,23	0,05	0,31	0,007	0,09	0,42	0,10	0,38	0,02	0,90
Falar ao telefone	-0,05	0,67	0,13	0,29	-0,03	0,79	-0,20	0,09	-0,18	0,12
Ir á igreja	-0,01	0,93	-0,9	0,46	0,04	0,74	-0,01	0,97	0,16	0,16
Reunir-se com amigos	0,09	0,47	0,03	0,83	-0,05	0,67	0,06	0,63	-0,02	0,85
Σ atividades passivas	0,21	0,08	0,31	0,008	0,08	0,48	0,04	0,75	0,04	0,77
Após os 40 anos										
Assistir televisão	0,28	0,02	0,21	0,07	0,14	0,24	0,13	0,28	0,17	0,13
Ouvir música	0,003	0,98	0,13	0,30	-0,10	0,39	-0,04	0,74	0,10	0,39
Falar ao telefone	-0,12	0,33	0,007	0,95	0,06	0,61	-0,09	0,46	0,05	0,66
Ir á igreja	-0,01	0,91	0,09	0,43	-0,06	0,63	-0,08	0,50	0,14	0,24
Reunir-se com amigos	0,15	0,21	0,05	0,66	0,21	0,07	0,14	0,24	0,21	0,08
Σ atividades passivas	0,12	0,30	0,19	0,11	-0,04	0,53	0,07	0,54	0,12	0,30

As correlações das atividades intelectuais com os escores de memória podem ser visualizadas na tabela 10. A prática de montar quebra-cabeças antes dos 40 anos teve correlação inversa com a capacidade de aprendizado verbal ($p=0,04$). Dentre as atividades praticadas após os 40 anos, somente o hábito de pintura e desenho foi correlacionado com os

escores de memória. Quanto mais horas gastas neste tipo de atividade piores os escores de capacidade de aprendizado ($p=0,04$). Para tentar explicar a direção contrária à esperada entre estas duas atividades e a capacidade de aprendizado verbal, foram analisadas a intensidade relativa destas atividades em relação à soma das atividades intelectuais realizadas. Valores altos deste parâmetro demonstram alta intensidade relativa da atividade e, portanto, denotam que o voluntário dedica a maior parte das horas de atividades intelectuais especificamente a esta atividade. Já valores baixos de intensidade relativa demonstram que em comparação com o somatório de atividades intelectuais, o voluntário pratica pouco esta atividade específica. Observou-se que tanto a intensidade relativa do hábito de montar quebra-cabeças ($\rho=-0,290$; $p=0,02$) quanto do hábito de pintura e desenho ($\rho=-0,252$; $p=0,04$) foram correlacionadas negativamente com a capacidade de aprendizado. Assim, indivíduos que praticam freqüentemente estas duas atividades, em detrimento de outras atividades intelectuais, possuem piores escores de aprendizado verbal ajustados.

Tabela 10. Correlação entre a prática de atividades intelectuais antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados

Atividades intelectuais	Verbal imediata		Verbal tardia		Visual imediata		Visual tardia		Aprendizado verbal	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Antes dos 40 anos										
Ler	0,09	0,47	0,19	0,12	0,04	0,71	0,01	0,93	0,03	0,80
Quebra-cabeças	-0,04	0,76	-0,03	0,81	-0,16	0,18	-0,19	0,11	-0,24	0,04
Palavras-cruzadas	0,08	0,48	0,08	0,52	0,08	0,53	0,03	0,81	-0,10	0,41
Tocar instrumento	0,08	0,52	0,14	0,24	-0,17	0,14	-0,11	0,33	-0,13	0,28
Pintar, desenhar	-0,03	0,78	0,05	0,71	0,19	0,11	0,19	0,10	-0,04	0,72
Artesanato	-0,01	0,93	-0,10	0,42	0,14	0,25	0,16	0,17	-0,15	0,21
Trabalho com madeira	0,01	0,96	-0,06	0,64	0,05	0,65	0,10	0,41	0,12	0,31
Reparos em casa	0,05	0,68	-0,07	0,54	0,03	0,82	0,003	0,98	0,07	0,55
Escrever cartas	-0,06	0,62	0,02	0,90	0,04	0,76	-0,05	0,70	0,12	0,30
Jogar cartas	0,13	0,28	0,12	0,30	0,005	0,97	0,03	0,83	-0,04	0,72
Jogar jogos de tabuleiro	-0,10	0,38	-0,10	0,37	0,06	0,59	0,001	0,99	-0,05	0,67
Crochê, tricô	-0,19	0,10	-0,12	0,34	0,10	0,38	0,11	0,35	-0,05	0,66
Σ atividades intelectuais	0,006	0,96	0,009	0,94	0,04	0,74	0,05	0,68	-0,01	0,092

(continua)

Tabela 10. Correlação entre a prática de atividades intelectuais antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados

Atividades intelectuais	Verbal imediata		Verbal tardia		Visual imediata		Visual tardia		Aprendizado verbal	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Após os 40 anos										
Ler	0,07	0,57	0,17	0,15	-0,02	0,85	-0,02	0,86	-0,02	0,90
Quebra-cabeças	0,02	0,86	-0,01	0,92	0,12	0,32	0,11	0,33	-0,10	0,38
Palavras-cruzadas	0,17	0,16	0,21	0,08	0,05	0,70	0,11	0,33	0,12	0,23
Tocar instrumento	0,02	0,89	-0,08	0,50	0,05	0,66	0,10	0,39	-0,4	0,76
Pintar, desenhar	0,01	0,93	-0,20	0,10	-0,02	0,84	0,07	0,54	-0,24	0,04
Artesanato	0,10	0,38	0,07	0,57	-0,07	0,56	0,002	0,99	-0,03	0,79
Trabalho com madeira	-0,02	0,90	-0,03	0,81	-0,04	0,73	0,001	0,99	-0,05	0,65
Reparos em casa	0,06	0,60	0,08	0,50	-0,04	0,72	-0,17	0,16	0,02	0,84
Escrever cartas	-0,08	0,51	-0,15	0,20	-0,04	0,75	-0,09	0,46	0,001	0,99
Jogar cartas	0,09	0,45	0,01	0,96	-0,08	0,48	-0,02	0,86	0,11	0,34
Jogar jogos de tabuleiro	-0,02	0,90	-0,15	0,19	-0,07	0,57	-0,06	0,59	0,05	0,70
Crochê, tricô	0,10	0,40	0,04	0,74	0,03	0,80	0,08	0,49	0,15	0,19
Σ atividades intelectuais	0,09	0,46	0,09	0,46	0,06	0,60	0,08	0,50	0,15	0,20
(conclusão)										

A prática de atividades físicas realizadas antes dos 40 anos não demonstrou correlações significativas com os escores de memórias avaliados (tabela 11), porém os dados apontam para uma tendência positiva entre a memória verbal tardia e as horas totais gastas com atividades físicas neste período de vida ($p=0,07$). Dentre as atividades praticadas após os 40 anos, observou-se que o exercício em academias e a prática de dança são benéficos para a capacidade de aprendizado verbal ($p=0,05$). De mesmo modo, a soma de atividades físicas praticadas é diretamente correlacionada a memória verbal tardia ($p=0,01$).

Tabela 11. Correlação entre a prática de atividades físicas antes e após os 40 anos e escores de memória ajustados

Atividades físicas	Verbal imediata		Verbal tardia		Visual imediata		Visual tardia		Aprendizado verbal	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
Antes dos 40 anos										
Jogar futebol, vôlei	0,14	0,23	0,09	0,44	0,10	0,39	0,04	0,75	-0,09	0,48
Academia, dança	-0,16	0,19	-0,09	0,46	0,11	0,36	-0,08	0,49	0,06	0,64
Esportes com raquete	0,10	0,42	0,17	0,15	-0,14	0,23	-0,06	0,61	-0,08	0,52
Andar de bicicleta	0,10	0,41	0,07	0,59	0,001	0,99	-0,03	0,82	0,02	0,87
Golfe, boliche	0,16	0,17	0,18	0,12	-0,12	0,30	-0,18	0,13	0,05	0,65
Jardinagem	-0,06	0,65	0,005	0,96	-0,03	0,77	0,03	0,78	0,04	0,72
Correr, nadar	-0,08	0,49	-0,13	0,27	-0,01	0,97	-0,01	0,91	0,05	0,68
Caminhar	0,04	0,76	0,14	0,23	0,21	0,07	0,10	0,42	0,01	0,93
Σ atividades físicas	0,13	0,27	0,22	0,07	-0,06	0,63	-0,08	0,50	0,02	0,88
Após os 40 anos										
Jogar futebol, vôlei	0,07	0,53	0,05	0,70	-0,05	0,67	-0,09	0,43	0,10	0,39
Academia, dança	-0,06	0,59	0,06	0,61	0,05	0,70	-0,05	0,65	0,23	0,05
Esportes com raquete	0,13	0,26	0,19	0,10	-0,09	0,43	-0,11	0,33	-0,07	0,93
Andar de bicicleta	0,11	0,34	0,03	0,82	0,09	0,47	0,10	0,42	-0,02	-0,84
Golfe, boliche	0,13	0,28	0,17	0,15	0,04	0,72	-0,07	0,57	0,04	0,71
Jardinagem	-0,04	0,75	-0,002	0,99	0,07	0,54	0,04	0,72	-0,22	0,07
Correr, nadar	0,18	0,13	0,20	0,10	-0,10	0,38	-0,07	0,58	0,04	0,75
Caminhar	-0,05	0,68	0,03	-0,83	-0,03	0,80	-0,03	0,08	0,16	0,18
Σ atividades físicas	0,18	0,15	0,30	0,01	-0,06	0,63	-0,18	0,14	0,16	0,18

A diversidade das atividades dentro de cada uma das três classes também foi analisada, no entanto somente a pontuação obtida com a diversidade de atividades passivas atuais mostrou-se significativa. Esta correlação demonstrou que quanto maior o número de atividades passivas praticadas, melhores são os escores da capacidade de aprendizado verbal ($\rho=0,334$; $p=0,004$) (dados não mostrados).

A intensidade relativa dos três grupos de atividades praticadas (passivas, intelectuais, físicas) também não evidenciou nenhuma correlação com os escores de memória testados (dados não mostrados).

3.4 INFLUÊNCIA DA INTERAÇÃO ENTRE FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS SOBRE OS ESCORES DE MEMÓRIA

Foram testados três modelos de regressão linear para o consumo de álcool após os 40 anos, no entanto não foi possível observar interações entre as variáveis testadas e os escores de memória. Além disso, foram realizados mais três modelos com enfoque no padrão de atividades diárias, e o modelo de diversidade de atividades passivas atuais demonstrou interação significativa entre o índice de diversidade e o genótipo da *APOE* ($p=0,045$, Tabela 12). Para indivíduos não portadores do alelo E*2, a variação do índice de diversidade de atividades passivas não alterou expressivamente a capacidade de aprendizado, porém entre os portadores do alelo E*2 apesar de apresentaram escores mais baixos da capacidade de aprendizado, quando o índice de diversidade é maior, os escores de aprendizado são semelhantes aos não portadores de E*2 ($p=0,045$).

Tabela 12. Análise de regressão linear sobre os escores de aprendizado verbal ajustados

	Constante	beta	p
	-0,641		
Presença de E*2		-2,37	0,062
Índice de diversidade de atividades passivas		0,679	0,305
E*2 x diversidade de atividades passivas		3,0	0,045

Equação de regressão para a presença de E*2: $y = -3,01 + 3,68$ (índice de diversidade); Equação de regressão para a ausência de E*2: $y = -0,64 + 0,68$ (índice de diversidade)

Os modelos restantes realizados para avaliação de atividade físicas e passivas e suas interações com os polimorfismos genéticos não demonstraram interações significantes.

CAPÍTULO 4

4 DISCUSSÃO

A quantidade de estudos que avalia desordens neuropsicológicas e principalmente a memória tem aumentado e ganhado importância, em especial aqueles que focam indivíduos com doença de Alzheimer e doenças cerebrovasculares. Muitos trabalhos têm investigado fatores que possam interferir no aparecimento e desenvolvimento destas doenças. Em relação à memória, têm sido investigados fatores que possam estar associados a desordens ou alterações cognitivas, sendo que alguns fatores têm sido frequentemente associados a essas alterações, como a idade, o fator educacional e a prática de exercícios físicos. Porém ainda não há trabalhos que avaliem a interação entre estes fatores de vida e polimorfismos genéticos e sua possível influência sobre a memória.

Os resultados deste trabalho mostram que as frequências genótípicas e alélicas do gene da *APOE* são semelhantes àquelas encontradas na população de diversos países (FIZUKAWA et al, 2007; RUIXING et al, 2008). O alelo E*3 é encontrado mais comumente e os alelos E*4 e E*2 têm frequência bem menor e estão relacionados ao aparecimento de diversas patologias. Em comparação com outras amostras brasileiras investigadas (DE ANDRADE et al, 2000; BRANDÃO et al 2004), nossos dados demonstram uma pequena diferença entre as prevalências dos alelos raros, pois têm sido detectado que o alelo E*4 é mais frequente que o alelo E*2. O fato de em nossa amostra o alelo E*2 ser ligeiramente mais comum do que o E*4 (10,7% X 8,2%) pode refletir o ainda pequeno tamanho amostral avaliado.

Neste trabalho observamos que indivíduos com genótipo E*2E*3, comparados com homocigotos E*3E*3 possuem piores escores na memória visual imediata. Outro estudo observou dados semelhantes: ao analisar portadores do alelo E*2 e compará-los aos demais genótipos encontrados, foi observado que os escores de memória visual, tanto imediata quanto tardia foram piores nestes indivíduos de origem espanhola (BARTRÉS-FAZ et al, 2001b).

O polimorfismo da *APOE* é relacionado a múltiplas doenças e alterações do metabolismo humano e frequentemente a presença do alelo E*4 é associada a alterações deletérias. Esta variante é considerada um alelo de suscetibilidade para a doença de Alzheimer, inclusive em populações do sul do Brasil (DE ANDRADE et al, 2000) e para a

presença de déficit cognitivo e de memória (VAN DER FLIER et al, 2008). Este alelo também está relacionado a piores escores de memória em indivíduos saudáveis (O'HARA et al, 1998; SCHULTZ et al 2008). No entanto, nossos dados não confirmaram esta associação, e portadores do alelo E*4 obtiveram escores de memória semelhantes aos demais genótipos.

A frequência alélica do gene *HTR2A* foi semelhante à encontrada na maioria dos estudos, com presença semelhante para ambos os alelos T e C (JOBIM et al 2008). Porém as frequências genotípicas se mostraram ligeiramente diferentes: embora a maioria das amostras seja de heterozigotos (SEGMAN et al, 2001; CHOI et al, 2005), a pequena frequência de homozigotos TT no nosso estudo (11%) não é muito comum (JOKELA et al, 2007). Comparando com outro estudo publicado com amostra de origem da região sul do Brasil, observou-se que apesar de existir concordância entre a frequência alélica, a frequência genotípica diferiu. Nesta amostra, Jobim et al (2008) detectaram a frequência de homozigotos CC como 50%, que foi considerada alta pelos próprios autores, enquanto que nossos dados demonstram uma prevalência de 27% para este genótipo, um valor mais semelhante aos números encontrados em estudos com outras populações de coreanos e espanhóis (CHOI et al, 2005; MARTÍNEZ-BARRONDO et al, 2005). Apesar do gene *HTR2A* já ter sido relacionado à variação da memória (QUERVAIN et al, 2003; WAGNER et al, 2008), o polimorfismo T102C ainda não foi objeto de estudo deste tipo de análise em outros trabalhos. Neste trabalho, não foi possível correlacionar os diferentes genótipos do polimorfismo T102C do gene *HTR2A* com os escores de memória.

O tabagismo tem sido considerado, dentre os hábitos de vida pesquisados, fator de risco para diversas doenças e acelerador do processo de envelhecimento (NUNES, 2006). Estudos recentes têm demonstrado que o consumo atual de tabaco está relacionado a piores desempenhos da memória, ou ao aumento de risco para desenvolvimento de demências e déficits cognitivos (SABIA et al, 2008; ANSTEY et al, 2007). A quantidade de cigarros fumados também tem sido relacionada a piores escores de memória, assim como o tempo de exposição ao tabaco. Ott et al, (2004) observou que indivíduos com vários anos de fumo, e que fumavam mais cigarros, apresentavam piores escores nos testes de memória aplicados. Enquanto isso, alguns autores afirmam que o tabaco pode apresentar um efeito protetor para o aparecimento e desenvolvimento de alterações da memória, principalmente em casos de demência (GRAVES et al, 1991), e outros trabalhos ainda não conseguiram encontrar nenhum papel do tabagismo sobre a memória (PETERS et al, 2008b). Em relação ao nosso estudo, não

foi possível correlacionar os escores de memória encontrados com o hábito do tabagismo, com o tempo ou com a quantidade de cigarros fumados. Esta ausência de correlações encontradas pode ser explicado pelo fato do pequeno número de indivíduos presentes na amostra que possuem o hábito de fumar atualmente (somente três indivíduos), ou pode realmente ser o resultado da ausência de influência deste hábito sobre a memória.

O consumo de álcool também tem sido amplamente discutido e avaliado em relação à etiologia de demências e alterações cognitivas. Em nossa amostra, o consumo de indivíduos que consomem álcool é classificado no máximo como “moderado”, e foi possível observar que este tipo de consumo após os 40 anos, mas não o consumo anterior, influencia a performance da memória de maneira positiva. Indivíduos que consomem atualmente cerveja apresentaram melhores escores de memória verbal imediata e tardia quando comparados com não consumidores, estando de acordo com outros estudos já publicados. Espeland et al (2005), e Stampfer et al (2005) observaram que indivíduos que consomem álcool apresentam escores de memória melhores do que aqueles que não consomem. Wright et al (2006) além de ter encontrado mesma relação entre consumo de álcool e memória, observou que o consumo passado também pode influenciar os escores de memória atuais. Somente Stampfer et al (2005) analisaram o consumo individual de bebidas alcoólicas e observaram que o consumo de vinho influencia positivamente os escores de memória analisados.

Nossos dados também mostram que a quantidade de bebida alcoólica possui influência sobre os escores de memória no início do envelhecimento: quanto maior o consumo de vinho, melhores os escores de memória verbal tardia; além disso, o consumo freqüente de cerveja está relacionado a melhores escores de memória verbal imediata e tardia. A maioria dos estudos não investiga os tipos de bebida separadamente, e quando o faz, geralmente são analisadas a influência do vinho sobre a memória, principalmente devido aos seus componentes, dentre eles, os flavonóides. Os flavonóides são conhecidas substâncias antioxidantes, capazes de prevenir danos oxidativos e problemas vasculares, que estão diretamente envolvidos no aparecimento de demências. Desta maneira, o consumo de vinho vem sendo relacionado com proteção (POLIDORI et al, 2003) e com melhores escores de memória no envelhecimento (STAMPFER et al, 2005).

A quantidade de álcool consumida, mais especificamente de cerveja também traz riscos a memória de acordo com os dados encontrados no estudo. De acordo com as análises,

apesar do efeito benéfico da cerveja sobre a memória verbal, o consumo também prejudica a memória visual tardia. Alguns trabalhos encontraram efeitos deletérios do consumo de bebida alcoólica sobre a memória, no entanto, não concordam quanto ao tipo de memória que é mais afetada (HUANDONG et al, 2003).

Outro fator investigado pelo presente trabalho é a prática de atividades diversas. Dentre as atividades ditas passivas citadas no trabalho encontram-se o hábito de ver televisão, ouvir música e reunir-se com amigos, porém a classificação destas atividades não segue um padrão e podem encontrar-se agrupadas de maneiras diferentes. Um exemplo disto seria a variável comunicação com amigos através de cartas, enquanto alguns autores consideram como uma prática social e passiva, outros autores a incluem como uma atividade intelectual (BASSUK et al, 1999; LINDSTROM et al, 2005). No entanto, estes mesmos autores, dentre outros, concordam que a prática de atividades sociais e intelectuais é benéfica para indivíduos em geral, e que entre indivíduos sem demência e sem déficit cognitivo sua frequência e intensidade é maior. Nossos dados demonstram que o hábito de ouvir música na idade de adulto jovem está diretamente relacionado a melhores escores de memória verbal imediata e tardia após os 50 anos, e que quanto mais horas gastas em atividades passivas e/ou sociais neste mesmo período de vida, melhores os escores de memória verbal tardia. Outros trabalhos têm encontrado resultados semelhantes quanto à prática de atividades sociais em geral (LINDSTROM et al, 2005). Bassuk et al (1999) e Zunzunegui et al (2003), além terem apresentado um resultado semelhante ao encontrado em nosso estudo, quanto às atividades passivas em geral, detalhou que a prática de encontros sociais com amigos também está relacionada a melhor desempenho da memória, um dado que não pôde ser corroborado por nossa pesquisa.

Dentre as atividades passivas praticadas após os 40 anos, somente o hábito de ver televisão foi associado com melhores escores de memória verbal imediata. Apesar de ser uma prática comum na população mundial, não existem outros trabalhos que apontam se o hábito de assistir televisão pode ser benéfico ou não para a memória de indivíduos saudáveis durante o envelhecimento. Somente Lindstrom et al (2005) observou que em indivíduos com doença de Alzheimer, o hábito de ver televisão após os 40 anos era mais frequente, do que no seu grupo controle. Este resultado vai de encontro ao que encontramos e, portanto, fazem-se necessários mais estudos nesta área, principalmente entre indivíduos saudáveis e sem demência.

Tem sido sugerido que as atividades intelectuais realizadas durante toda a vida podem estar relacionadas às desordens neuropsicológicas na velhice. Embora a relação destas atividades com o cérebro humano ainda não esteja esclarecido, sugere-se que este tipo de atividade possa criar uma reserva mental, que protege o cérebro quanto aos danos do envelhecimento (ANDRADE e RADHAKRISHNAN, 2009). Em nosso estudo, avaliamos 12 diferentes atividades ditas como intelectuais baseadas no critério desenvolvido por Lindstrom et al (2005). O hábito de montar quebra-cabeças antes dos 40 anos foi correlacionado negativamente com a capacidade de aprendizado verbal, assim como a prática de pintura e desenho. Uma vez que não existem trabalhos na literatura que mostram a interação entre estas práticas específicas e a memória, é impossível realizar comparações com dados já publicados. Nossos dados não demonstram influência do somatório das horas gastas em atividades intelectuais em geral, sejam passadas ou atuais, sobre a memória. Alguns estudos mostram que a prática de atividades intelectuais em geral é favorável para a memória e para a demência (FRIEDLAND et al, 2001), entretanto há outros trabalhos que afirmam o oposto. Helzner et al (2007) observou que em indivíduos com a doença de Alzheimer, a prática de atividades intelectuais não favoreceu seus quadros de demência, e contribuíram para um rápido declínio cognitivo nestes pacientes. Torna-se claro a necessidade de mais estudos na área, para que possam ser replicadas estas e outras metodologias a fim de responder a real influência da prática destas atividades sobre a cognição e sobre a memória.

As atividades físicas são consideradas importantes e essenciais para a saúde do homem. Sua influência sobre o cérebro ainda não está bem entendida, e algumas hipóteses apontam para o papel deste tipo de atividade sobre o fluxo sanguíneo. A prática de atividades físicas estimula o fluxo sanguíneo cerebral, que por sua vez é capaz de levar nutrientes e ativar diversas substâncias que auxiliam no correto funcionamento deste órgão, além de sua própria proteção.

Os somatórios das horas gastas em atividades físicas em geral, tanto passadas como atuais, foram correlacionados diretamente com melhores escores de memória verbal tardia. Neste caso não foram avaliadas a intensidade do exercício físico praticado, no entanto, existem estudos que observam que atividades com intensidade baixa (WEUVE et al, 2004), moderada e alta (LAURIN et al, 2001) podem igualmente favorecer a cognição e a memória. Avaliando separadamente as atividades consideradas, observou-se que indivíduos que

utilizam um número maior de horas freqüentando academia ou praticando dança atualmente obtiveram melhores resultados na capacidade de aprendizado verbal. Novamente, é complicado correlacionar esta atividade em especial com os demais estudos publicados na área, visto que é escasso o número de publicações que indicam a influência de cada atividade separadamente. No estudo de Weuve et al (2004), a dança aeróbica foi avaliada no somatório de atividades físicas realizadas pelas mulheres do estudo, porém não foram realizadas análises individuais para esta atividade específica.

Os índices de diversidade criados para avaliação da variedade do padrão de atividades analisado, demonstraram que quanto maior a diversidade de atividades passivas atuais, melhor os escores da capacidade de aprendizado verbal. Friedland et al (2001) realizou análise semelhante ao comparar indivíduos com doença de Alzheimer e um grupo de indivíduos controles. Observou-se que no grupo controle a diversidade de atividades diárias era maior do que no grupo com doença de Alzheimer. Essa correlação foi observada tanto para atividades passivas, quanto intelectuais e físicas. Não existem estudos que investiguem essa interação em indivíduos saudáveis, e ainda são poucos os que fazem este tipo de análise mesmo em indivíduos com patologias conhecidas.

As interações entre gene e ambiente testadas, mostraram que os escores de memória sofrem influência tanto de polimorfismos genéticos quanto de hábitos de vida, e que a interação dessas variáveis também é relacionada com a memória. Indivíduos não portadores do alelo E*2 apresentam melhores escores de capacidade de aprendizado verbal, enquanto que portadores deste alelo apresentam piores escores. No entanto, quando a diversidade de atividades passivas após os 40 anos em portadores do alelo E*2 é maior, os escores da capacidade de aprendizado se equiparam aos escores obtidos pelos indivíduos não portadores do alelo E*2, demonstrando um papel protetor deste hábito de vida.

Apesar da existência de trabalhos que detectam tanto a influência do gene da *APOE* quanto das atividades diárias sobre a memória, não há, até o presente momento, estudos que avaliem a influência da interação entre estes fatores e a memória em indivíduos no início do envelhecimento. Portanto, nossos dados necessitam ser replicados em amostras maiores e com outras composições genéticas e influências ambientais.

Deste modo, os resultados encontrados sugerem a importância que diferentes fatores apresentam sobre os escores de memória em indivíduos saudáveis. Grande parte dos dados observados enquadram-se aos resultados obtidos em diferentes estudos com diversas populações, confirmando sua influência sobre a memória e a cognição. No entanto, uma limitação apresentada pelo trabalho e que pode estar diretamente relacionada aos resultados obtidos é o pequeno tamanho amostral analisado. Contudo, como ainda são escassos os estudos desenvolvidos no Brasil com esta temática, estes dados devem ser replicados em estudos posteriores e com maior número de indivíduos avaliados, a fim de se confirmar a influência destas variantes examinadas.

5 CONCLUSÕES

O gene *APOE* parece estar relacionado a alterações de memória, especialmente em portadores do alelo E*2 que apresentaram piores escores de memória visual, tanto imediata como tardia. Portadores deste alelo que apresentam maior índice de diversidade de atividades passivas atuais, possuem escores de aprendizado verbal semelhantes a não portadores do alelo E*2 com índice de diversidade idêntico.

Apesar de estudos demonstrarem a influência do gene *HTR2A* sobre diferentes escores de memória, o polimorfismo T102C deste gene no nosso estudo não apresentou influência significativa sobre os escores de memória avaliados. São necessárias mais investigações a respeito de polimorfismos genéticos do *HTR2A*, principalmente do SNP T102C, em diferentes populações para confirmar a ausência da sua influência sobre a memória humana.

Nossos dados correlacionam vários hábitos e atividades diárias que estão fortemente relacionados a variação dos escores de memória. Alguns fatores são repetidamente associados por outros estudos, como é o caso do consumo de álcool. No presente trabalho, o consumo moderado de álcool foi correlacionado a melhores escores de memória verbal, no entanto, escores de memória visual foram prejudicados.

Quanto ao consumo tabágico, não foi observada influência deste hábito sobre os escores de memória. Há duas possibilidades prováveis para este resultado, o baixo número de indivíduos fumantes presentes na amostra, ou a ausência da influência deste hábito sobre a memória.

As atividades diárias praticadas pelos indivíduos ao longo da vida podem influenciar seus escores de memória no início do envelhecimento. Através dos dados e resultados obtidos com o estudo, nota-se que é importante não só a prática de atividades passivas/sociais, intelectuais e físicas como também a diversidade destas atividades. E o foco excessivo em algumas atividades, teoricamente benéficas, pode ser prejudicial para os escores de memória, se houver prejuízo no exercício de outras atividades.

Assim, estes dados sugerem que novo enfoque na questão de avaliação da memória deve ser realizado, observando o padrão de atividades também em outras populações, principalmente no papel individual e em conjunto que variadas atividades possuem sobre a memória. Além disso, a crescente investigação de fatores genéticos pode contribuir para a avaliação da influência conjunta entre estes polimorfismos e hábitos de vida, vislumbrando no futuro formas personalizadas e individuais de intervenções e seus efeitos sobre memória humana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARTSEN M.J. et al. Activity in older adults: cause or consequence of cognitive functioning? A longitudinal study on everyday activities and cognitive performance in older adults. **Journal of Gerontology**, 57:153-162, 2002.

ABDOLLAHI M.R. et al. Integrated single-label liquid-phase assay of APOE codons 112 and 158 and a lipoprotein study in British Women. **Clinical Chemistry**, 52: 1420-23, 2006.

AMIN Z. et al. Estradiol and tryptophan depletion interact to modulate cognition in menopausal women. **Neuropsychopharmacology**, 31:2489-2497, 2006.

AMIN Z., CANLI T., EPPERSON C.N. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. **Behavioural and Cognitive Neuroscience Reviews**, 4:43-58, 2005.

ANDRADE C., RADHAKRISHNAN R. The prevention and treatment of cognitive decline and dementia: an overview of recent research on experimental treatments. **Indian Journal of Psychiatry**, 51:12-25, 2009.

ANDREANO J.M., CAHILL L. Sex influences on the neurobiology of learning and memory. **Learning and Memory**, 16:248-266, 2009.

ANSTEY K. J. et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. **American Journal of Epidemiology**, 166: 367-378. 2007.

ARGIMON I.L.L., STEIN L.M. Habilidades cognitivas em indivíduos muito idosos: um estudo longitudinal. **Cadernos de Saúde Pública**, 21: 64-72, 2005.

BÄCKMAN L., NILSSON L.G. Semantic memory functioning across the adult life span. **European Psychologist**, 1:27-33, 1996.

BADELLEY A. Working memory. **Science**, 255: 556-559, 1992.

BARTRÉS-FAZ D. et al. MRI and genetic correlates of cognitive function in elders with memory impairment. **Neurobiology of aging**, 3:215-219, 2001a.

BARTRÉS-FAZ D. et al. APOE and APOC1 genetic polymorphisms in age-associated memory impairment. **Neurogenetics**, 3:215-219, 2001b.

BARTRÉS-FAZ D. et al. Relation of Apo E and ACE genes to cognitive performance in chronic alcoholic patients. **Addiction Biology**, 7:227-233, 2002.

BASSUK S.S., et al. Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. **Annals of Internal Medicine**, 131:165-173, 1999.

BEAR M.F. et al. **Neuroscience: Exploring the brain**, 2ª edição, Baltimore, Editora Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

BENEDETTI T.R.B. et al. Atividade física e estado de saúde mental de idosos. **Revista de Saúde Pública**, 42:302-307, 2008.

BENNET A.M. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. **Journal Of the American Medical Association**, 298:1300-1311, 2007.

BERTOLUCCI P.H.F. Capítulo 5: Demencia. *In*: Ortiz K.Z., et al.. **Distúrbios neurológicos adquiridos**. 1ª Edição, Barueri, Editora Manole, 2005.

BRANDÃO A.C. et al. Polimorfismo genético da apolipoproteína E na doença arterial periférica. **Jornal Vascular Brasileiro**, 3:317-322, 2004.

BRITO-MARQUES P.R., CABRAL-FILHO J.E. Influence of age and schooling on the performance in a modified mini-mental state examination version. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, 63:583-587, 2005.

CANÇADO F.A.X., HORTA M.L. Capítulo 19 – Envelhecimento Cerebral. *In*: DE FREITAS E.V., et al.. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2ª edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2006.

CANINEU P.R. et al. Capítulo 24: Transtorno cognitivo leve. *In*: DE FREITAS E.V., et al.. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2ª edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2006.

CARRO E. et al. Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. **The Journal of Neuroscience**, 21:5678-5684, 2001.

CERESÉR K.M., VIANNA M.R.M.R. Neurotransmissores. *In: Kapczinski F. et al. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. 2ª edição, Porto alegre, Editora Artmed, 2004.

CERVILHA J.A., PRINCE M., MANN A. Smoking, drinking, and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 68:622-626, 2000.

CHOI J.H. et al. The association between the T102C polymorphism of the HTR2A serotonin receptor gene and HDL cholesterol level in Koreans. **Journal of Biochemistry and Molecular Biology**, 38:238-242, 2005.

COWAN N. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? **Progress in Brain Research**, 169: 323-338, 2008.

CROOK T. H., et al. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change-report of a National Institute of Mental Health work group. **Developmental Neuropsychology**, 2: 261-276, 1986.

CUNHA, J.A. **Manual da versão em português das Escalas de Beck**, 1ª Edição, São Paulo, 2001.

DADÍN C.O., SALGADO D.R., FERNÁNDEZ E.A. Natural sex hormone cycles and gender differences in memory. **Actas Españolas de Psiquiatria**, 37:68-74, 2008.

DE ANDRADE F.M., et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with plasma lipids and Alzheimer's disease in a Southern Brazilian population. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 33:529-537, 2000.

DE BLASI S. et al. *APOE* polymorphism affects episodic memory among non demented edery subjctcs. **Experimental Gerontology**, 44:224-227, 2009.

DE FREITAS E.V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2ª edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2006.

DE QUERVAIN D.J.F. et al. A functional genetic variation of the 5-HT2A receptor affects human memory. **Nature Neuroscience**, 6:1141-1142, 2003.

DEMPFLE A. et al. Gene-environment interactions for complex traits: definitions, methodological requirements and challenges. **European Journal of Human Genetics**, 16:1164-1172, 2008.

DU L. et al. Association of polymorphism of serotonin 2A receptor gene with suicidal ideation in major depressive disorder. **American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics**, 96:56-60, 2000.

ELEY T.C. et al.. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. **Molecular Psychiatry**, 9:908-916, 2004.

ELIAS P.K. et al. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. **American Journal of Epidemiology**, 150:580-589, 1999.

ELWOOD P.C. et al. Smoking, drinking, and other life style factors and cognitive function in men in the Caerphilly cohort. **Journal of Epidemiology and Community Health**, 53:9-14, 1999.

ESPELAND M.A.; et al. Association between reported alcohol intake and cognition: results from the women's health initiative memory study. **American Journal of Epidemiology**, 161: 228-238, 2005.

ETNIER J.L. et al. The influence of physical fitness and exercise upon cognitive functioning: a meta-analysis. **Journal of Sport & Exercise Psychology**, 19:249-277, 1997.

ETNIER J.L. et al. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. **Brain Research Reviews**, 52:119-130, 2006.

FRATOGLIONI L., PAILLARD-BORG S., WINBLAD B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. **The Lancet**, 3:343-353, 2004.

FRIEDLAND R.P. et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 98:3440-3445, 2001.

FUZIKAWA A.K. et al. Apolipoprotein E polymorphism distribution in an elderly Brazilian population: the Bambuí Health and Aging study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 40:1429-1434, 2007.

GARCIA A.N. et al. APOE-e4 polymorphism and cognitive deficit among the elderly population of Fernando de Noronha. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, 66:298-302, 2008.

Gene Bank, Site Nacional Center for Biotechnology Information (NCBI), Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>>, acessado em 02 de junho de 2008.

GRAVES A.B. et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM risk factors research group. **International Journal of Epidemiology**, 20:48-57, 1991.

GUYTON A.C., HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 11^a edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2006.

HAAN M.N. et al. The role of *APOE* e4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. **Journal Of the American Medical Association**, 281:40-46, 1999.

HELZNER E.P. et al. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. **Archives of Neurology**, 64: 1749-1754, 2007.

HERLITZ A., REHNMAN J. Sex differences in episodic memory. **Association for Psychological Science**, 17:52-56, 2008.

HERLITZ, A., et al. Gender differences in episodic memory. **Mem Cogn**, 25: 801-11, 1997.

HILLMAN C.H., ERICKSON K.I., KRAMER A.F. Be smart, exercise your heart? Exercise effects on brain and cognition. **Neuroscience**, 9:58-65, 2008.

HOGERVORST E. et al. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta analysis. **Neuroscience**, 101:485-512, 2000.

HOYER D. et al. International Union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). **Pharmacological Reviews**, 46:157-203, 2004.

HUADONG Z. et al. Study of the relationship between cigarette smoking, alcohol drinking and cognitive impairment among elderly people in China. **Age and Aging**, 32:205-210, 2003.

HULTSCH D.F. et al. Use it or lose it: engaged lifestyle as a buffer of cognitive decline aging? **Psychology and aging**, 14:245-263, 1999.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Perfil dos idosos responsáveis pelos domicílios no Brasil**. Rio de Janeiro, 2002.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Projeção da população do Brasil por sexo e idade – 1980 – 2050: Revisão 2008**. Rio de Janeiro, 2008.

IZQUIERDO I., IZQUIERDO L.A. Neurobiologia da memória. *In*: Kapczinski F. et al. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. 2ª Edição, Porto Alegre, Editora Artmed, 2004.

IZQUIERDO I. **Memória**. 1ª Edição, Porto Alegre, Editora Artmed, 2002.

JOBIM P.F.C. et al. The polymorphism of the serotonin-2A receptor T102C is associated with age. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, 41:1018-1023, 2008.

JOKELA M. et al. Serotonin receptor 2A gene and the influence of childhood maternal nurturance on adulthood depressive symptoms. **Archives of General Psychiatry**, 64:356-360, 2007.

KALMIJN S. et al. Cigarette smoking and alcohol consumption in relation to cognitive performance in middle age. **American Journal of Epidemiology**, 156: 936-944, 2002.

KATZ L.C., RUBIN, M. **Mantenha seu cérebro vivo: exercícios neuróbicos para ajudar a prevenir a perda de memória e aumentar a capacidade mental**. 1ª edição, Rio de Janeiro, Editora Sextante, 2000.

KHAIT V.D. et al. Association of serotonin 5-HT_{2A} receptor binding and the T102C polymorphism in depressed and healthy caucasian subjects. **Neuropsychopharmacology**, 30:166-172, 2005.

KHALSA D.S. **Longevidade do cérebro**. 13ª edição, Rio de Janeiro, Editora Objetiva, 1997.

KRAMER A.F. et al. Fitness, aging and neurocognitive function. **Neurobiology of Aging**, 26:124-127, 2005.

KRIL J.J., HALLIDAY G.M. Brain shrinkage in alcoholics: a decade on and what have we learned? **Progress in Neurobiology**, 58:381-387, 1999.

LAHIRI D.K., NURNBERGER J.I. A rapid non-enzimatic method for preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, 19:5444, 1991.

LAURIN D. et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. **Archives of Neurology**, 58:498-504, 2001.

LAWS S.M. et al. *APOE-ε4* and *APOE -491A* polymorphisms in individuals with subjective memory loss. **Molecular Psychiatry**, 7:768-775, 2002.

LEBLANC E.S. et al. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and metaanalysis. **Journal Of the American Medical Association**, 285:1489-1499, 2001.

LEHMANN D.J. et al. Apolipoprotein E ε4 and impaired episodic memory in community-dwelling elderly people: a marked sex difference: The Hordaland Health Study. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 77: 902-908, 2006.

LEWIN C., WOLGERS G., HERLITZ A. Sex differences favoring women in verbal but not in visuospatial episodic memory. **Neuropsychology**, 15:165-173, 2001.

LIMA I.V.M., FILHO H.P.V. Genética dos transtornos psiquiátricos. *In*: Kapczinski F. et al. **Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos**. 2ª edição, Porto Alegre, Editora Artmed, 2004.

LINDSTROM H.A. et al.. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. **Brain and Cognition**, 58:157-165, 2005.

LIPP M.E.N. **Manual do inventário de sintomas de stress para adultos de Lipp**. Editora Casa do Psicólogo, São Paulo, 2000.

LIPPERT T.H. et al. Serotonin metabolite excretion after postmenopausal estradiol therapy. **Maturitas**, 24:37-41, 1996.

LOMBROSO P. Aprendizado e memória. **Revista Brasileira Psiquiatria**, 26: 207-10, 2004.

LORKE D.E. et al. Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₆ receptors in the prefrontal cortex of Alzheimer and normal aging patients. **BMC Neuroscience**, 7:1-8, 2006.

MAEKAWA B. et al. Apolipoprotein E genotyping methods for the clinical laboratory. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, 9: 63-69, 1995.

MAHLEY R.W. Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. **Science**, 240: 622-3, 1988.

MAHLEY R.W. et al. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. **Journal of Lipid Research**, 25:1277-1294, 1984.

MALLOY-DINIZ L.F. et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 29:324-9, 2007.

MARTÍNEZ-BARRONDO S. et al. Serotonin gene polymorphisms in patients with panic disorder. **Actas Españolas de Psiquiatría**, 33:210-215, 2005.

MCDUGALL JR G.J., BECKER H., ARHEART K.L. Older adults in the seniorWISE study at risk for mild cognitive impairment. **Archives of Psychiatric Nursing**, 20:126-134, 2006.

MENESES A. 5-HT system and cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 8:1111-25, 1999.

MENESES A. Pharmacological analysis of an associative learning task: 5-HT₁ to 5-HT₇ receptor subtypes on a Pavlovian/instrumental auto shaped memory. **Learning & Memory**, 10:363-372, 2003.

MENESES A. Stimulation of 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors or 5-HT uptake inhibition: short- and long-term memory. **Behavioural Brain Research**, 184:81-90, 2007a.

MENESES A. Do serotonin₁₋₇ receptors modulate short and long-term memory? **Neurobiology of Learning and Memory**, 87:561-572, 2007b.

MOLODTSOVA G.F. Serotonergic mechanisms of memory trace retrieval. **Behavioural Brain Research**, 195:7-16, 2008.

MUKAMAL K. et al. Alcohol consumption and subclinical findings on magnetic resonance imaging of the brain in older adults: the Cardiovascular Health Study. **Stroke**, 32: 1939-46, 2001.

NAIME R.H., GARCIA A.C.A. **Percepção ambiental e diretrizes para compreender a questão do meio ambiente**. 1ª edição, Novo Hamburgo, Editora Feevale, 2004.

NATHOO N. et al. Genetic vulnerability following traumatic brain injury: the role of apolipoprotein E. **Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology**, 56:132-136, 2003.

NETTO M.P. **Gerontologia: a velhice e o envelhecimento em visão globalizada**. 1ª edição, São Paulo, Editora Atheneu, 2005.

NUNES E. Consumo de tabaco: efeitos na saúde. **Revista Portuguesa de Clinica Geral**, 22: 225–244. 2006.

O'HARA R. et al. the APOE epsilon4 allele is associated with decline on delayed recall performance in community-dwelling older adults. **Journal of the American Geriatrics Society**, 46:1493-1498, 1998.

ÖGREN S.O. et al. the role of 5-HT_{1A} receptors in learning and memory. **Behavioural Brain Research**, 195:54-77, 2008.

Organização Mundial de Saúde (OMS); Site da World Health Organization (WHO). Disponível em:<http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/>. Acessado em 25 de outubro de 2009.

OTT A. et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. **Neurology**, 62: 920–924. 2004.

PARENTE M.A.M.P. et al. **Cognição e envelhecimento**. Porto Alegre, Editora Artmed, 2006.

PETERS R. et al. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. **Age and Ageing**, 37: 505–512. 2008a.

PETERS R. et al. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. **BMC Geriatrics**, 8:sem páginas, 2008b.

POLESSKAYA O.O., SOKOLOV B.P. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT_{2A} receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. **Journal of Neuroscience Research**, 67:812-822, 2002.

POLIDORI M. Antioxidant micronutrients in the prevention of age related diseases. **Journal of Postgraduate Medicine**; 49: 229-235, 2003.

RALL S.C., WEISGRABER K.H., MAHLEY R.W. Human apolipoprotein E: the complete amino acid sequence. **The Journal of Biological Chemistry**, 257:4171-4178, 1982.

REITZ C. et al. Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. **Neurology**, 65:870-875, 2005.

REIVICH M., ALAVI A. Positron emission tomographic studies of local cerebral glucose metabolism in humans in physiological and pathological conditions. **Advances in metabolic disorders**, 10: 135-176, 1983.

REYNOLDS C.A. et al. Longitudinal change in memory performance associated with *HTR2A* polymorphism. **Neurobiology of Aging**, 27:150-154, 2006.

RICHARDS M. et al. Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study. **American Journal of Public Health**, 93:994-998, 2003.

RIGOTTO R.M. Saúde Ambiental & Saúde dos trabalhadores: uma aproximação promissora entre o verde e o vermelho. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 6:388-404, 2003.

RUBINSZTEIN D.C. Apolipoprotein E: a review of its roles in lipoprotein metabolism, neuronal growth and repair as a risk for Alzheimer's disease. **Psychological Medicine**, 25:223-229, 1995.

RUIXING Y. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Hei Yi Zhuang and Han populations. **Experimental Biology and Medicine**, 233:409-418, 2008.

SABIA M. et al. Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II Study. **Archives International Medical**, 168: 1165-1173, 2008.

SABIA S. et al. Health behaviors from early to late midlife as predictors of cognitive function the Whitehall II Study. **American Journal of Epidemiology**, 170: 428-437, 2009.

SAMBETH A. et al. Sex differences in the effect of acute tryptophan depletion on declarative episodic memory: a pooled analysis of nine studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, 31:516-529, 2007.

SANDERS-BUSH E., FENTRESS H., HAZELWOOD L. Serotonin 5-HT₂ receptors: molecular and genomic diversity. **Molecular Interventions**, 3:319-330, 2003.

SAUNDERS A.M. et al. Association of apolipoprotein E allele ϵ 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. **Neurology**, 43: 1467-72, 1993.

SCHAEFER E.J. et al. Effects of gender and menopausal status on the association of apolipoprotein E phenotype with plasma lipoprotein levels: results from the Framingham Offspring Study. **Journal Of the American Medical Association**, 14:1105-13, 1994.

SCHLAEPFER T.E. et al. Structural differences in the cerebral cortex of healthy female and male subjects: a magnetic resonance imaging study. **Psychiatry research**, 61:129-135, 1995.

SCHULTZ M.R. et al. Apolipoprotein E genotype and memory in the sixth decade of life. **Neurology**, 70:1771-1777, 2008.

SEGMAN R.H. et al. Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. **Molecular Psychiatry**, 6:225-229, 2001.

SENNYEY A.L., MAIA C.C. Reabilitação Fonoaudiológica do Paciente com Traumatismo Cranioencefálico. In: Ortiz K.Z., et al. **Distúrbios neurológicos adquiridos**. 1ª Edição, Barueri, Editora Manole, 2005.

SERRA-GRABULOSA J.M. et al. Apolipoproteins E and CI and brain morphology in memory impaired elders. **Neurogenetics**, 4:141-146, 2003.

SHELIN Y.I. et al. Greater loss of 5-HT(2A) receptors in midlife than in late life. **The American Journal of Psychiatry**, 159:430-435, 2002.

SHIMOHAMA S. Functional changes induced by long-term stimulation nicotinic acetylcholine receptors: nicotinic receptor-mediated neuroprotection in neurodegenerative disease models. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, 32:332-339, 2009.

SHUMAKER S.A. et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. **Journal Of the American Medical Association**, 289:2651-2662, 2003.

SHORE V. G.; SHORE B. Heterogeneity of human plasma very low density lipoproteins. Separation of species differing in protein components. **Biochemistry**. 12:502-507, 1973

STAMPFER M.J. et al. Effects of moderate alcohol consumption on cognitive function in women. **The New England Journal of Medicine**, 352:245-253, 2005.

STRITTMATER W.J., ROSES A.D. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease. **Annual Review of Neuroscience**, 19:53-77, 1996.

TERUYA L.C. et al. Performance of normal adults on Rey Auditory learning test. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, 67:224-228, 2009.

TORRES A. et al. Gender differences in cognitive functions and influence of sex hormones. **Actas Españolas de Psiquiatría**, 34:408-415, 2006.

TYAS S. L. Alcohol use and the risk of developing Alzheimer's disease. **Alcohol Research & Health**, 25: 299 – 306. 2001.

UTERMANN G., HEES M., STEINMETZ A. Polymorphism of apolipoprotein E and occurrence of dysbetalipoproteinemia in man. **Nature**, 269:604-607, 1977.

VAN DER FLIER W.M. et al. Distribution of APOE genotypes in a memory clinic cohort. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, 25:433-438, 2008.

VAN GELDER B.M. Physical activity in relation to cognitive decline in elderly men. **Neurology**, 63:2316-2321, 2004.

WAGNER M. et al. The His452Tyr variant of the gene encoding the 5-HT_{2A} receptor is specifically associated with consolidation of episodic memory in humans. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, 11:1163-1167, 2008.

WARDELL M.R., SUCKLING P.A., JANUS E.D. Genetic variation in human apolipoprotein E. **Journal of Lipid Research**, 23:1174-1182, 1982.

WESCHLER D. **Weschler Memory Scale – revised manual**. San Antonio: The Psychological Corporation, 1987.

WECHSLER D. **WAIS-III: Escala de inteligência Wechsler para adultos. WMS-III: Escala de memória Wechsler - manual técnico**. 1997. Tradução Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004.

WEUVE J. et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. **Journal Of the American Medical Association**, 292:1454-1461, 2004.

WILLIAMS G.V., et al. The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. **The Journal of Neuroscience**, 22:2843-54, 2002.

WILSON P.W.F. et al. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. **Journal Of the American Medical Association**, 272: 1666-71, 1994.

WILSON R.S. et al. The apolipoprotein E e2 allele and decline in episodic memory. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 73:672-677, 2002.

WRIGHT C.B. et al. Reported alcohol consumption and cognitive decline: the Northern Manhattan Study. **Neuroepidemiology**, 27: 201-207, 2006.

YASSUDA M.S. Capítulo 131 – Memória e envelhecimento saudável. *In*: DE FREITAS E.V., et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2ª edição, Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2006.

YASSUDA M.S., ABREU V.P.S. Capítulo 132: Avaliação cognitiva. *In*: DE FREITAS E.V., et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Editora Guanabara Koogan, 2ª edição, Rio de Janeiro, 2006.

YASSUDA M.S. et al. Meta-memória e auto-eficácia: um estudo de validação de instrumentos de pesquisa sobre memória e envelhecimento. **Psicologia: reflexão e crítica**, 18: 78-90, 2005.

ZANNIS V.I. et al. Proposed nomenclature of apoE isoproteins, apoE genotypes, and phenotypes. **Journal of Lipid Research**, 23:911-914, 1982.

ZUNZUNEGUI M.V. et al. Social networks, social integration, and social engagement determine cognitive decline in community-dwelling Spanish older adults. **Journal of Gerontology**, 58:93-100, 2003.

ANEXOS

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O projeto de pesquisa intitulado “Análise da interação entre fatores ambientais e genéticos na suscetibilidade à perda de memória e à doença de Alzheimer” será desenvolvido em conjunto entre o Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul , e o Centro Universitário Feevale.

A doença de Alzheimer é uma patologia progressiva, que afeta o tecido nervoso, causando a principalmente a perda de memória. Embora seja uma doença bastante comum, as suas causas ainda não são completamente compreendidas. Sabe-se que existem alguns hábitos de vida e de alimentação que predispõe à patologia, assim como alguns genes que aumentam o risco de aparecimento da doença. Embora muitos estudos já tenham sido feitos, não existem ainda dados suficientes para o conhecimento de quais são estes hábitos de vida e de alimentação, e que genes são aqueles que influenciam na doença.

Uma característica bastante diferente da doença de Alzheimer é a perda de memória, em maior ou em menor grau, que alguns indivíduos sofrem especialmente na terceira idade. Uma vez que a perda de memória não causa problemas tão graves quanto a doença de Alzheimer, um número muito menor de projetos de pesquisa tem investigado esta característica. Assim, muito pouco é entendido sobre o motivo ambiental ou genético que causa a perda da memória em alguns indivíduos, e não em outros.

Este estudo tem o objetivo de investigar quais são os genes e também quais são os fatores do ambiente, que predispõem um indivíduo a desenvolver a doença de Alzheimer, ou que aumentam a chance de ocorrer perda de memória.

Para conseguir responder estas questões, o estudo será realizado com indivíduos que serão enquadrados em três amostras diferentes:

- pacientes com doença de Alzheimer, que serão selecionados na clínica da Dra. Ana Amélia Cipriane Dias.

- indivíduos que passarão por testes de memória, aplicado pelas psicólogas Dra. Caroline Reppold e Dra. Geraldine Alves dos Santos, do Centro Universitário Feevale: estes indivíduos serão enquadrados em duas amostras diferentes, de acordo com o resultado dos

testes (amostra de indivíduos com algum grau de perda de memória, e amostra de indivíduos com memória normal).

Todos que aceitarem participar do estudo responderão também dois questionários (um sobre hábitos alimentares, e outro sobre hábitos de vida), e doarão uma quantidade de 10 ml de sangue, para as análises genéticas.

O DNA extraído desta amostra de sangue será armazenado apropriadamente e identificado por um código, garantindo o sigilo de identidade. O mesmo será armazenado, podendo ser utilizado no futuro para investigações de novos genes que estejam relacionados com a doença de Alzheimer e a perda de memória.

O procedimento de coleta de sangue não oferece absolutamente nenhum risco para o paciente, uma vez que somente agulhas e seringas descartáveis serão utilizadas. Este procedimento apresenta somente o desconforto da picada para retirada do sangue, e o único risco existente é a possibilidade do aparecimento de um pequeno hematoma no local da picada, que desaparece em poucas horas.

Nenhuma outra pessoa, além dos pesquisadores e de seus colaboradores diretamente envolvidos no projeto, terá acesso ao material proveniente da amostra de sangue. Todos os restos celulares resultantes da coleta de sangue e extração de DNA não utilizados no presente trabalho serão desprezados.

Eu, fui informado dos objetivos especificados acima e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações específicas sobre cada procedimento no qual estarei envolvido, do desconforto ou riscos previstos tanto quanto dos benefícios esperados. Tenho consciência de que nenhum dado deste projeto de pesquisa será útil para a prevenção de minha perda de memória, ou para a cura da doença de Alzheimer, no entanto, entendo que estes dados auxiliarão, no futuro, para a detecção de indivíduos que estejam sob um risco aumentado de desenvolver estas patologias.

Todas as minhas dúvidas foram respondidas com clareza e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. Além disto, sei que novas informações obtidas durante o estudo me serão fornecidas e que terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa face a estas informações. Tenho conhecimento também de que, caso

eu não aceite participar do projeto, o meu tratamento não será de forma alguma modificado ou prejudicado.

O profissional Dr/Dra. certificou-me de que as informações por mim fornecidas terão caráter confidencial.

Assinatura do paciente:

Assinatura do investigador:

Pesquisador Responsável: Dra. Fabiana Michelsen de Andrade

Telefone para contato: (51) 3586-8800, r. 8938

ANEXO 2



feevale

Pró-Reitoria de Pesquisa, Tecnologia e Inovação

**AVALIAÇÃO DE PROJETOS DE PESQUISA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale analisou o projeto:

Título: Análise da interação entre fatores ambientais e genéticos na suscetibilidade à perda de memória e à doença de Alzheimer

Processo nº 2.02.01.06.342

Líder do Projeto: Fabiana Michelsen de Andrade

Classificação no Fluxograma da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP:

(X) Grupo III

Tipo da proposta: Pesquisa Institucional

Parecer geral do projeto protocolado: aprovado

Comentários gerais sobre o projeto:

Em conformidade com a Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde, e com as normas internas do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale, todos os documentos necessários à análise do projeto acima referido por este Comitê foram apresentados.

Este projeto preserva os aspectos éticos dos sujeitos da pesquisa, sendo, portanto, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale.

Reiteramos que o Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição encontra-se à sua disposição para equacionar eventuais dúvidas e/ou esclarecimentos que se fizerem necessários.

Novo Hamburgo, 03 de outubro de 2006.

Profª Ms. Márcia Otero Sanches

Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Feevale

ANEXO 3

FICHA DE INFORMAÇÕES DO PACIENTE / VOLUNTÁRIO

NOME: _____

CONTATO: _____

No. da amostra: _____ Paciente ou voluntário? _____

Descendência: _____

Sexo _____ Idade: _____ Se paciente, idade de diagnóstico _____

Grau de escolaridade:

estudou até qual série? _____ com que idade se formou? _____

fez algum curso depois de formado? Quando _____ quanto tempo? _____

Consumo de álcool entre 20 e 30 anos:

Cerveja: quantidade por semana _____

Vinho: quantidade por semana _____

Outros: quantidade por semana _____ (tipo _____)

Consumo de álcool após os 40 anos:

Cerveja: quantidade por semana _____

Vinho: quantidade por semana _____

Outros: quantidade por semana _____ (tipo _____)

Tabagismo:**Entre 20 e 30 anos:** no. de pacotes por dia _____ no. de anos _____**Após os 40 anos:** no. de pacotes por dia _____ no. de anos _____**Histórico clínico****Uso de medicamento de uso contínuo?**

Entre 20 e 30 anos: _____

Após os 40 anos: _____

Mulheres:

Idade ao climatério _____

Uso de terapia de reposição hormonal?

atual _____

passada _____ tempo de duração _____

Pressão arterial:

Hipertensão atual? _____

Hipertensão no passado? _____

Outras informações:

ANEXO 4

QUESTIONÁRIO SOBRE PADRÕES DE ATIVIDADES
(Lindstrom e cols., 2005)

NOME: _____

No. da amostra: _____

Categorias de atividades	Tipos de atividades	Horas por semana entre 20 e 30 anos	Horas por semana após os 40 anos
“Passivas”	Ver televisão		
	Ouvir música		
	Falar ao telefone		
	Ir à igreja		
	Reunir-se com amigos		
“Intelectuais”	Ler		
	Montar quebra-cabeças		
	Fazer palavras-cruzadas		
	Tocar um instrumento musical		
	Pintar, desenhar, outro tipo de trabalho manual		
	Fazer artesanato		
	Trabalhar com madeira		
	Fazer pequenos reparos em casa		
	Escrever cartas		
	Jogar cartas		
	Jogar jogos de tabuleiro (dama, xadrez, outros)		
	Crochet, tricô, ou outro trabalho com agulhas		
	“Físicas”	Jogar futebol, basquete ou vôlei	
Treinar academia ou dançar			
Fazer esportes com raquete			
Andar de bicicleta			
Jogar golfe ou boliche			
Trabalhar com jardinagem			
Correr ou nadar			
Caminhar			

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)