UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

JULIANA NERY DE SOUZA TALARICO

**ESTRESSE, CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL E
ESTRATÉGIAS DE *COPING* NO DESEMPENHO DA MEMÓRIA
DE IDOSOS SAUDÁVEIS, COM COMPROMETIMENTO
COGNITIVO LEVE E DOENÇA DE ALZHEIMER**

São Paulo

2009

JULIANA NERY DE SOUZA TALARICO

**ESTRESSE, CONCENTRAÇÕES DE CORTISOL E
ESTRATÉGIAS DE *COPING* NO DESEMPENHO DA MEMÓRIA
DE IDOSOS SAUDÁVEIS, COM COMPROMETIMENTO
COGNITIVO LEVE E DOENÇA DE ALZHEIMER**

Tese apresentada à Escola de Enfermagem da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de doutor em Enfermagem

Área de concentração:
Enfermagem na Saúde do Adulto e do Idoso

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Eliane Corrêa Chaves

Co-orientação:
Prof. Dr. Paulo Caramelli

São Paulo

2009

A Deus, porque tornou tudo
possível no tempo e na medida certa.

Ao meu marido, grande amor da
minha vida, por sempre me incentivar a acreditar na
concretização de sonhos e fundamentalmente pelo apoio
afetuoso e carinhoso, que se constituiu em meu porto
seguro.

À minha mãe, porque a amo, e sem
quem nada disso teria acontecido. Você sempre será a
minha grande inspiração na transposição dos limites e
das dificuldades da vida.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Eliane Corrêa Chaves, pela valiosa orientação e apoio ao longo de tantos anos de convívio e trabalho e, principalmente por me incentivar a assumir desafios, acreditando em meu crescimento humano, científico e profissional. A você Eliane, por quem eu tenho profunda admiração e respeito, meu eterno e sincero agradecimento.

Ao Prof. Dr. Paulo Caramelli, pelo exemplo de seriedade profissional, pela honra de contar com seu incentivo, apoio e inestimável orientação.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini pela oportunidade, apoio e incentivo durante a realização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pela concessão da bolsa de doutorado com estágio no exterior e auxílio financeiro para a realização desta pesquisa.

À Profa. Dra. Sonia Lupien pela valiosa contribuição na discussão dos dados, pela disponibilidade e colaboração.

Aos meus queridos amigos e colegas do GNCC do HC-FMUSP pelo apoio e dedicação.

A todos os idosos e seus familiares pela disponibilidade, paciência, generosidade e por representarem a inspiração deste trabalho.

Aos funcionários da secretaria de pós-graduação e da biblioteca da Escola de Enfermagem da USP, pelo apoio e solicitude.

À Michela e Isabela por proporcionarem inesquecíveis momentos de descontração durante esta desafiadora jornada.

À dona Iracy, Gabriela e Sr. Milton pelo apoio e carinho demonstrado ao longo de toda minha trajetória acadêmica.

A minha valiosa família pelo amor compartilhado, apoio e incentivo sem fim.

A todos aqueles que sempre demonstraram apoio e amizade e que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Souza-Talarico JN. Estresse, concentrações de cortisol e estratégias de *coping* no desempenho da memória de idosos saudáveis, com comprometimento cognitivo leve e doença de Alzheimer [doutorado]. Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2009.

RESUMO

Aumento das concentrações de cortisol em idosos com Doença de Alzheimer (DA) tem sido relatado como resultado da ausência de inibição do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) em decorrência da disfunção hipocampal observada nestes indivíduos. Além disso, associação entre concentrações elevadas de cortisol e comprometimento da memória tem sido evidenciada em idosos saudáveis. Entretanto, pouco se sabe a respeito do envolvimento do estresse nas concentrações de cortisol, no desempenho cognitivo e nas estratégias de *coping* tanto em idosos saudáveis como naqueles com comprometimento cognitivo leve (CCL) e DA. Assim, este estudo teve o objetivo de investigar a associação entre intensidade de estresse, concentrações de cortisol, estratégias de *coping* e desempenho cognitivo em idosos saudáveis, com CCL e DA. Para isto, concentrações basais de cortisol salivar foram analisadas em uma amostra composta por 40 idosos saudáveis, 31 idosos com CCL amnésico e 40 indivíduos com DA leve. O desempenho cognitivo global foi avaliado a partir do mini-exame do estado mental (MEEM), o desempenho da memória através da Bateria Breve de Avaliação Cognitiva (BBAC) e pelo teste de extensão de dígitos na ordem inversa. A intensidade do estresse foi avaliada a partir da Lista de Sintomas de Stress (LSS) e as estratégias de *coping* através da Escala de *Coping* de Jalowiec (ECJ). Desta forma, foram observadas concentrações de cortisol marginalmente mais elevadas nos idosos com DA do que nos idosos saudáveis ($p = 0.062$). Além disso, verificou-se associação positiva entre cortisol e desempenho da memória nos idosos saudáveis ($p = 0.008$), enquanto correlação negativa entre estas variáveis foi observada no grupo CCL ($p = 0.011$). Não foi verificada associação significativa nos idosos com DA ($p > 0.05$). Ademais, observou-se correlação positiva entre as concentrações de cortisol e a intensidade de estresse somente nos idosos com CCL ($p = 0.022$). Com relação às estratégias de enfrentamento,

observou-se que os idosos com CCL que elegem o *coping* focado no problema apresentam intensidade de estresse menor que os idosos que utilizam o *coping* focado na emoção ($p = 0.048$). Estes resultados sugerem que a associação entre concentrações de cortisol, desempenho da memória, intensidade de estresse e *coping* varia em função da presença ou ausência de comprometimento cognitivo e da percepção das limitações cognitivas.

PALAVRAS-CHAVE: estresse, cortisol, enfrentamento, memória, envelhecimento, doença de Alzheimer, comprometimento cognitivo leve.

APOIO: FAPESP

Souza-Talarico JN. Stress, cortisol levels and coping strategies on memory performance of healthy elderly, individuals with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [thesis]. São Paulo (SP): Brasil: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2009.

ABSTRACT

Increased cortisol levels have been reported in elderly with Alzheimer's disease (AD) as a result of the lack in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis inhibition as a function of hippocampal atrophy observed in those subjects. Moreover, association between high cortisol levels and memory impairment has been demonstrated in healthy elderly subjects. However, little is known about the stress involvement in the cortisol levels, in the cognitive performance and in the coping strategies in both elderly with mild cognitive impairment (MCI) and with AD. Thus, this study aimed to investigate the association between stress intensity, cortisol levels, coping strategies and cognitive performance in healthy elderly, subjects with MCI and with AD. Basal salivary cortisol was measured in a sample composed of 40 healthy elderly subjects, 31 individuals with amnesic MCI and 40 subjects with mild AD. Global cognitive performance was evaluated with the Mini Mental State Exam (MMSE) and memory performance was assessed with the Brief Cognitive Screening Battery (BCSB) and the backward digit span test. Stress intensity was evaluated with the Stress Symptoms List (SSL) and coping strategies with the Jalowiec Coping Scale (JCS). Marginally higher cortisol levels were observed in the subjects with AD group in comparison with healthy elderly ($p = 0.062$). Furthermore, positive association between cortisol levels and memory performance was observed in the healthy elderly ($p = 0.008$) while negative correlation was observed between these variables in the MCI group ($p = 0.011$). No significant association was exhibited in the AD group ($p > 0.05$). Moreover, positive correlation between cortisol levels and stress intensity was observed only in the MCI group ($p = 0.022$). Regarding the coping strategies, it was observed that those MCI subjects who elect problem focused coping exhibit higher stress intensity than those MCI who use emotion focused coping ($p = 0.048$). These results suggest the association between cortisol levels,

memory performance, stress intensity and coping strategies may vary as a function of the presence or absence of cognitive impairment and as a function of the cognitive deficits awareness.

KEYWORDS: stress, cortisol, coping, memory, aging, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment.

SUPPORT: FAPESP

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Representação esquemática do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal	21
Figura 2. Representação esquemática da curva em “U” invertido.	28
Figura 3. Distribuição dos grupos segundo indicadores de estresse. São Paulo, 2009.	59
Figura 4. Distribuição dos grupos segundo a intensidade da queixa com a memória. São Paulo, 2009.	60
Figura 5. Distribuição dos grupos segundo o desempenho cognitivo global Avaliado pelo MEEM. São Paulo, 2009.	62
Figura 6. Distribuição dos grupos segundo avaliação atencional e da memória operacional. São Paulo, 2009.	63
Figura 7. Distribuição dos grupos segundo desempenho na BBAC. São Paulo, 2009.	64
Figura 8. Correlações estatisticamente significativas entre concentrações de cortisol e indicadores subjetivos de estresse nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009.	70
Figura 9. Correlação significativa entre os escores da LSS e os escores do IDATE nos idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009.	72
Figura 10. Correlações significativas entre os escores da LSS e os escores da ECDD nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009.	73
Figura 11. Correlação significativa entre os escores do IDATE e os escores da ECDD nos idosos do grupo CCL. São Paulo, 2009.	74
Figura 12. Correlações significativas entre intensidade de estresse (escores LSS) e queixa de memória nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009.	75

- Figura 13.** Correlações significativas entre cortisol salivar e diferentes estágios da memória declarativa nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009. 78
- Figura 14.** Correlações significativas entre cortisol salivar e memória declarativa nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009. 79
- Figura 15.** Correlação significativa entre sintomas de depressão e memória declarativa nos idosos com DA. São Paulo, 2009. 81
- Figura 16.** Concentrações de cortisol segundo tipo de *coping* em idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009. 82
- Figura 17.** Intensidade de estresse segundo o tipo de *coping* em idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009. 83
- Figura 18.** Desempenho cognitivo global segundo tipo de *coping* em idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009. 84
- Figura 19.** Desempenho da memória operacional segundo o tipo de *coping* em idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009. 85

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos grupos segundo idade e escolaridade. São Paulo, 2009.	58
Tabela 2. Distribuição dos grupos segundo estilo de coping. São Paulo, 2009.	65
Tabela 3. Distribuição dos grupos segundo <i>coping</i> focado no problema e na emoção. São Paulo, 2009.	66

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Revelando o problema de pesquisa	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1	Estresse	18
2.1.1	Evolução histórica de conceitos	18
2.1.2	Hormônios do estresse: respostas autonômicas e neuroendócrinas	21
2.1.3	Cortisol: ritmo diurno e ocupação de receptores cerebrais	23
2.2	Estresse e cognição	24
2.2.1	Hipocampo, cortisol e memória declarativa	25
2.2.2	Córtex prefrontal, cortisol e memória operacional	26
2.2.3	Receptores de cortisol e cognição	26
2.3	Glicocorticóides e envelhecimento	29
2.3.1	Cortisol, cognição e envelhecimento normal	31
2.3.2	Cortisol, estresse e envelhecimento patológico	33
2.4	<i>Coping</i>	36
2.4.1	O que é <i>coping</i> ?	36
2.4.2	Tipos de <i>coping</i>	37
2.4.3	<i>Coping</i> e envelhecimento cognitivo normal e patológico	37
3	OBJETIVOS	40
3.1	Objetivo geral	40
3.2	Objetivos específicos	40
4	HIPÓTESES	41
4.1	Concentrações de cortisol e intensidade de estresse	41
4.2	Concentrações de cortisol, intensidade de estresse e desempenho cognitivo	41
4.3	<i>Coping</i> , concentrações de cortisol e intensidade de estresse	42

4.4	<i>Coping</i> e desempenho cognitivo	42
5	CASUÍSTICA E MÉTODO	43
5.1	Caracterização do local de estudo	43
5.2	Procedimento ético	43
5.3	População de estudo	43
5.3.1	Amostra	43
5.3.2	Critérios de inclusão	44
5.3.3	Critérios de exclusão	45
5.4	Instrumentos de coleta de dados	46
5.4.1	Questionário de caracterização sócio-demográfica	46
5.4.2	Instrumentos de avaliação cognitiva	46
5.4.3	Avaliação do estresse	47
5.4.4	Avaliação de coping	52
5.5	Procedimento de coleta de dados	53
5.6	Tratamento estatístico	53
6	RESULTADOS	55
6.1	Apresentação descritiva dos dados	57
6.1.1	Caracterização sócio-demográfica dos grupos	57
6.1.2	Avaliação dos indicadores de estresse, ansiedade e depressão	58
6.1.3	Avaliação cognitiva	61
6.1.4	Avaliação do <i>coping</i>	65
6.2	Influências das características sócio-demográficas nos indicadores de estresse, desempenho cognitivo e <i>coping</i>	67
6.2.1	Influência da idade e escolaridade nos indicadores de estresse	67
6.2.2	Influência da idade e escolaridade na avaliação cognitiva	68
6.2.3	Relação entre idade e escolaridade e na avaliação do <i>coping</i>	68
6.3	Relação entre concentrações de cortisol, intensidade do estresse, sintomas de ansiedade e de depressão e queixa de memória	69
6.3.1	Relação entre indicadores de estresse e queixa de memória	74
6.4	Indicadores de estresse e desempenho cognitivo	76
6.4.1	Relação entre concentrações de cortisol e desempenho cognitivo	76

6.4.1.1 Relação entre concentrações de cortisol e desempenho cognitivo global	77
6.4.1.2 Relação entre concentrações de cortisol e memória operacional	77
6.4.1.3 Relação entre concentrações de cortisol e memória declarativa	77
6.4.2 Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho cognitivo	80
6.4.2.1 Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho cognitivo global	80
6.4.2.2 Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho da memória operacional	80
6.4.2.3 Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho da memória declarativa	81
6.5 Indicadores de estresse e <i>coping</i>	82
6.6 <i>Coping</i> e desempenho cognitivo	83
6.6.1 Relação entre <i>coping</i> e desempenho cognitivo global	84
6.6.2 Relação entre <i>coping</i> e desempenho da memória operacional	84
6.6.3 Relação entre <i>coping</i> e desempenho da memória declarativa	85
7 DISCUSSÃO	86
7.1 Concentrações de cortisol e intensidade de estresse	86
7.2 Concentrações de cortisol, intensidade de estresse e desempenho Cognitivo	92
7.3 <i>Coping</i> , concentrações de cortisol e intensidade de estresse	99
7.4 <i>Coping</i> e desempenho cognitivo	104
7.5 Considerações finais	105
8 CONCLUSÃO	108
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
ANEXOS	122

1. INTRODUÇÃO

1.1. Revelando o problema de pesquisa

Nas duas últimas décadas, a associação entre glicocorticóides (cortisol em humanos, corticosterona em animais) e memória tem sido extensivamente investigada tanto em estudos animais como em humanos. Em roedores idosos, glicocorticóides agudamente elevados estão associados ao comprometimento da memória espacial ⁽¹⁾. Em humanos, o desempenho da memória declarativa diminui em idosos expostos a situações desencadeadoras de estresse ⁽²⁾. Além disso, a exposição crônica a glicocorticóides durante o processo de envelhecimento tem sido associada a volumes reduzidos do hipocampo (região cerebral intrinsecamente envolvida no aprendizado e memória), bem como ao declínio cognitivo ⁽³⁾.

Apesar da associação entre concentrações de cortisol elevadas e baixo desempenho cognitivo, os glicocorticóides não são necessariamente deletérios à cognição, sendo sugerido que concentrações ideais de glicocorticóides são necessárias para o melhor funcionamento hipocampal e, portanto, para o desempenho da memória. Assim, o desempenho da memória seria modulado em função da ocupação de receptores de glicocorticóides pelas concentrações circulantes de cortisol, estando a completa saturação dos receptores, bem como a ausência de sua ocupação, relacionada ao pior desempenho da memória, enquanto que a ocupação parcial dos mesmos produziria um desempenho ideal ⁽⁴⁾.

Embora esta hipótese tenha sido confirmada em jovens e idosos ⁽¹⁸⁾, em indivíduos com comprometimento cognitivo patológico, cujas concentrações de cortisol podem estar elevadas, a relação entre glicocorticóides e desempenho da memória permanece obscura.

Além disso, pressupondo que a percepção das limitações cognitivas, em comprometimentos patológicos, pode se constituir um potencial estressor não há dados disponíveis sobre a intensidade do estresse em idosos com

comprometimento cognitivo leve (CCL) e com doença de Alzheimer (DA) em comparação com idosos saudáveis.

Não obstante, a relação entre estresse, hormônio do estresse e estratégias de *coping* (enfrentamento) em idosos com CCL e DA também permanece sem respostas.

Neste sentido, este estudo tem a finalidade de contribuir com a compreensão do fenômeno estresse em idosos com comprometimento cognitivo, investigando a relação entre estresse, hormônio do estresse, desempenho cognitivo e *coping*.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estresse

2.1.1 A evolução histórica de conceitos

Amplamente utilizado, o termo “estresse” tem seu significado, popularmente, atribuído a efeitos negativos e deletérios à saúde. Alguns associam sua ocorrência a fatores externos, como as atribuições familiares e sociais ou às provações e atribulações cotidianas. Outros definem estresse como as sensações físicas desagradáveis desencadeadas pelas adversidades e desafios impostos nos dia-a-dia. Mas afinal, o que é o estresse?

Ainda que a questão seja antiga, sua definição ainda se constitui em desafio para os pesquisadores da área. Tão complexo quanto investigar os mecanismos biológicos e sociais envolvidos no estresse tem sido desenvolver uma definição genérica e consensual para este fenômeno. Muitos autores atribuem a esta dificuldade a própria terminologia e concepção inicialmente utilizada para definir estresse ⁽⁵⁾.

Inicialmente incorporado às ciências médicas pelo pesquisador Hans Selye em 1936, o termo “stress”, definido pela engenharia como forças que impõem pressão sobre uma determinada estrutura, foi conceituado como um fenômeno inespecífico associado a um conjunto de sintomas desencadeados por uma ampla variedade de agentes nocivos ⁽⁶⁾. Durante muitos anos, Selye testou diferentes condições adversas, como administração de drogas, exposição a temperaturas extremas, dor, exercício e radiação e observou que todas estas condições eram capazes de produzir as mesmas alterações morfológicas no organismo (aumento das glândulas adrenais, úlceras estomacais e diminuição ou atrofia parcial do sistema linfático). Segundo Selye, tais modificações estruturais representavam o resultado da resposta ao estresse que seria mediada pela produção e secreção de glucocorticóides (cortisol em humanos, corticosterona em animais) ⁽⁷⁾.

Sob esta óptica o estresse era, então, compreendido como algo desencadeado por um agente externo inespecífico.

Embora os experimentos de Selye repetidamente demonstrassem e reafirmassem sua teoria, era insustentável a admissão de que os determinantes da resposta ao estresse eram inespecíficos. A inadmissibilidade deste fato ocorria principalmente porque Selye, incoerentemente, utilizava, em seus diversos experimentos, apenas estressores físicos (calor, frio, dor) e era cientificamente consensual que a maioria dos estressores cotidianos possuía natureza psicológica, uma vez que dependiam da interpretação do indivíduo a respeito do evento.

Diante da definição intrigante proposta por Selye e sob a influência do período pós Segunda Guerra Mundial que demandava a necessidade de compreender porque muitos sobreviventes de guerra desenvolviam transtornos emocionais, intensifica-se, na década de 60, a incorporação de componentes psicológicos na investigação da resposta ao estresse. Desta forma, questionando a proposta de Selye, no qual o estresse se constitui a partir de agentes externos, Richard Lazarus, em 1966, introduz o conceito de estresse psicológico como sendo uma experiência particular do indivíduo, prioritariamente associada a fatores cognitivos e emocionais, os quais permitiriam a interpretação da situação como sendo estressora ou não ⁽⁸⁾. Agregando este caráter individual da experiência do estresse, contrariava-se a concepção de que as reações físicas e comportamentais frente ao evento estressor são lineares e universais. Desta forma, disseminava-se o conceito de que a resposta ao estresse está relacionada à forma como um determinado estressor é avaliado pelo indivíduo, ou seja, o que é considerado estressor para um indivíduo pode não ser para o outro. Assim, a reação à determinada situação dependerá da avaliação que o indivíduo fizer a respeito do evento estressor e seus recursos internos e externos de enfrentamento ^(8,9). Segundo a concepção proposta por Lazarus, o estresse não seria fruto de um agente externo, mas sim, de componentes internos, cognitivos e emocionais, que determinariam o potencial estressor de um determinado evento.

Nesta mesma linha de pensamento, em 1968, John Mason, ao medir concentrações de hormônios do estresse em indivíduos expostos a profissões ou situações consideradas estressantes, identificou-se três determinantes psicológicos que seriam capazes de induzir uma resposta ao estresse em sujeitos expostos a eles. Reafirmando, assim, a concepção de que o estresse não seria um

fenômeno desencadeado por eventos inespecíficos, mas uma resposta desencadeada no organismo mediante situações interpretadas como novas, imprevisíveis e sobre as quais o indivíduo tem pouco ou nenhum controle ⁽¹⁰⁾. Atualmente, sabe-se que além do caráter novo, imprevisível e incontrolável da situação, eventos nos quais um componente da auto-identidade do indivíduo possa ser negativamente avaliado constituem o quarto determinante psicológico necessário para desencadear uma resposta ao estresse ⁽¹¹⁾.

Diante do reconhecimento de que o estresse seria uma experiência individual dependente da avaliação cognitiva a respeito da situação estressora, tornava-se necessário investigar como e quais domínios cognitivos estariam associados à reação de estresse e, além disso, como explicar a interação entre comportamento, cérebro e meio social como fatores determinantes do caráter individual e da resposta ao estresse?

Neste cenário de incertezas e questionamentos e sob a influência dos profundos e recentes avanços nas pesquisas em neurociências, genética e biologia celular e molecular, o funcionamento cerebral e os mecanismos neuroendócrinos de resposta ao estresse passaram a ser alvos das mais importantes investigações na área de estresse associado ao reconhecimento de que o ambiente social, no qual o indivíduo se desenvolve, desempenha papel fundamental na determinação de padrões de funcionamento neuroendócrino e comportamental, influenciando, portanto, a saúde física e mental ⁽¹²⁾.

Desta forma, experiências prévias, bem como eventos ocorridos na fase inicial de desenvolvimento do indivíduo, combinados com predisposição genética e a inerente capacidade e reserva individual do sistema fisiológico determinam as respostas comportamentais, autonômicas e neuroendócrinas para cada situação potencialmente estressora ⁽¹²⁾. Estas respostas, por sua vez, possuem repercussões individuais que podem ser benéficas ou prejudiciais ao organismo. Neste sentido, a resposta comportamental pode retirá-lo da situação de perigo, mas também pode aumentar o risco de mais confronto e dano, ao passo que as respostas autonômicas e neuroendócrinas podem apresentar uma função adaptativa em curto prazo, mas também podem levar a um colapso orgânico quando acionadas repetidamente ou por períodos longos de tempo ⁽¹²⁾.

2.1.2 Hormônios do estresse: respostas autonômicas e neuroendócrinas

A interpretação de uma situação com sendo estressora estimula a ativação do sistema hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Inicialmente, neurônios presentes no hipotálamo são estimulados a secretar o hormônio de liberação de corticotrofina (CRH) que, subsequentemente, estimula a glândula pituitária a produzir e liberar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH, por sua vez, percorre a corrente sanguínea atinge as glândulas adrenais e estimula a secreção dos tão conhecidos “hormônios do estresse” ⁽¹²⁾. As duas principais classes de hormônios do estresse são os glicocorticóides e as catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). Os glicocorticóides, por sua vez, por serem lipossolúveis atravessam facilmente a barreira hemato-encefálica, interagem com o cérebro e a glândula pituitária, regulando o eixo HPA e inibindo subseqüentes liberações de CRH e ACTH, constituindo assim um sistema fechado de retroalimentação ou “feedback” ⁽¹³⁾ (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.

Fonte: The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for field of brain and cognition, Lupien et al. 2007 (modificado).

Considerando suas características lipossolúveis, os glicocorticóides podem facilmente atravessar a barreira hemato-encefálica e acessar o cérebro, no qual se ligarão a receptores localizados em importantes estruturas associadas ao aprendizado e à memória - hipocampo, amígdala e lobo frontal. Já no caso das catecolaminas, apesar da adrenalina não poder prontamente acessar o cérebro, sua interação com estruturas cerebrais ocorre indiretamente a partir do nervo vago e as informações são transmitidas via núcleo do trato solitário ⁽¹²⁾. A região cerebral mais importante que contém receptores adrenérgicos é a amígdala, cuja função está extremamente associada ao processamento do medo e da memória para informações emocionalmente relevantes ⁽¹⁷⁾.

A liberação aguda de glicocorticóides e catecolaminas em resposta a um estressor constitui as reações iniciais em uma cascata de eventos hormonais desencadeadas em resposta ao estresse. Quando estes mediadores são secretados em resposta ao estresse, a clássica reação de luta ou fuga (reação alostática) é mobilizada com o objetivo de aumentar a disponibilidade de oxigênio e energia a diferentes áreas do corpo, viabilizando, portanto, a adaptação do organismo às demandas desafiadoras do ambiente ^(12,14).

De maneira genérica, a finalidade desta reação alostática é ajudar o organismo à permanecer estável diante de qualquer mudança e fornecer energia suficiente para enfrentar qualquer desafio – não apenas aqueles que ameacem a vida ⁽¹⁵⁾.

No entanto, cada vez mais no dias atuais, as situações que deflagram a reação ao estresse são prolongadas e recorrentes e são aquelas para as quais nem a luta e nem a fuga são opções adaptativas ao evento estressor. Desta forma, privado de sua função natural de adaptação, o próprio sistema organizado para nos proteger, permanece constantemente ou repetidamente acionado causando, portanto, desgaste e contribuindo para o estabelecimento de doenças ⁽¹⁵⁾.

A exposição prolongada ou recorrente ao intenso papel catabólico dos glicocorticóides altera as concentrações de insulina, e a pressão sanguínea, aumentando assim, o risco para o desenvolvimento de diabetes, hipertensão arterial e doenças ateroscleróticas. Crescimento e reparo tissular também são

prejudicados. Além disso, o sistema HPA suprime as funções imunológicas, o que em situações crônicas está associado ao aumento do risco a infecções ⁽¹⁵⁾.

Esta reação alostática inadequada se denomina sobrecarga alostática e pode ocorrer quando há exposições repetidas a múltiplos estressores, quando há ausência de adaptação ao evento estressor, quando há uma reação prolongada ao estresse em virtude de uma falha em sua inibição ou quando há uma resposta alostática inadequada que leva a uma hiperatividade compensatória de outros mecanismos ⁽¹⁶⁾.

Enquanto respostas agudas e de curta duração a eventos novos e potencialmente ameaçadores podem ser adaptativas e resultar em novo aprendizado e aquisição de estratégias de enfrentamento, a exposição repetida ao estresse pode causar prejuízos cognitivos e modificações estruturais no hipocampo, principalmente a partir da ação dos glicocorticóides ⁽¹⁸⁾.

Assim, se o estresse se torna crônico, o cortisol induz o *locus ceruleus* a liberar norepinefrina, que ao interagir com a amígdala, estimula a produção de mais CRH e a reativação das cascatas de estresse ⁽¹⁹⁾. As respostas ao estresse crônico concorrem com o fenômeno da habituação dependente do estímulo. Desta forma, o eixo HPA deixa de responder a um estímulo repetido, mas é hiper-responsivo a novos estímulos subseqüentes ⁽¹⁹⁾.

Assim, considerando que o problema de pesquisa do presente estudo permeia os efeitos do cortisol no desempenho de idosos com alterações cognitivas, será foco de explanação detalhada apenas o impacto da ação dos glicocorticóides na função cognitiva.

2.1.3. Cortisol: ritmo diurno e ocupação de receptores cerebrais

Sob condições basais, a secreção de glicocorticóides obedece a um ritmo circadiano, no qual concentrações máximas são observadas pela manhã (em seres humanos), com gradual declínio pela tarde, noite e período noturno e abrupta elevação nas primeiras horas do sono ⁽¹⁸⁾.

O cortisol circulante apresenta afinidade a dois tipos de receptores cerebrais: os receptores mineralocorticóides (MR), ou receptor Tipo I, e os receptores glicocorticóides (GR), ou receptor Tipo II. Embora ambos estejam envolvidos na regulação da resposta ao estresse, o grau de afinidade ao cortisol diferencia a ocupação destes receptores. Assim, mediante a presença de concentrações baixas de glicocorticóide circulante (período noturno em humanos e matutinos em ratos), observa-se a ocupação de 90% dos receptores MR, contra apenas 10% dos receptores GR. No entanto, durante situações de estresse ou quando há elevações circadianas na secreção de glicocorticóides (pela manhã em humanos e à noite em ratos) os receptores MR encontram-se saturados, havendo ocupação de aproximadamente 67-74% dos receptores tipo GR ^(4,18).

Além de apresentarem graus diferentes de afinidade ao cortisol, os receptores MR e GR se diferenciam em função de sua distribuição no tecido cerebral. Os receptores MR se localizam exclusivamente no sistema límbico, prioritariamente distribuídos no hipocampo, giro parahipocampal, córtex entorrinal e ínsula, embora também possam se encontrados no órgão subfornicial, onde participa da regulação hídrica e osmótica. Já os receptores GR, embora também estejam localizados em regiões subcorticais (núcleo paraventricular, hipocampo e giro parahipocampal), apresentam distribuição mais ampla, estando presente em regiões corticais, preferencialmente no córtex prefrontal ⁽¹⁸⁾.

Desta forma, considerando que a localização destes receptores ocorre em regiões intrinsecamente associadas ao aprendizado e à memória, evidências obtidas em modelos animais ⁽⁴⁾ e humanos ⁽²⁾ têm demonstrado como o estresse e seu mediador hormonal (glicocorticóide) se relacionam com a cognição, bem como seu impacto no funcionamento cognitivo em situações prolongadas e repetidas, nas quais se instala a sobrecarga alostática.

2.2 Estresse e cognição

A descoberta de que estruturas hipocampais estariam essencialmente relacionadas à memória declarativa ^{1 (22, 23)} associada à observação, em ratos, de que o hipocampo estaria repleto de receptores de glicocorticóides ⁽²⁴⁾ despertou

expressivamente o interesse de diferentes pesquisadores em investigar a associação entre cortisol e cognição.

Neste sentido, diversas pesquisas foram conduzidas em seres humanos com o objetivo de investigar o impacto do cortisol na função cognitiva a partir da administração de glicocorticóides sintéticos.

2.2.1 Hipocampo, cortisol e memória declarativa

Inicialmente, estudo envolvendo a administração de glicocorticóide sintético em humanos evidenciou que o efeito na cognição era dose-dependente ⁽²⁵⁾.

A administração de hidrocortisona pela manhã (pico do cortisol) estava associada ao pior desempenho na memória declarativa, enquanto que nenhum efeito era observado quando a administração deste glicocorticóide sintético ocorria à noite ⁽²⁶⁾. Ademais, observou-se que a memória não-declarativa, permanecia inalterada, mesmo após a administração de altas doses de hidrocortisona, sugerindo que os glicocorticóides afetam as funções cognitivas dependentes do hipocampo.

Ademais, recentemente, evidenciou-se que a administração aguda de doses altas de hidrocortisona antes (aquisição), imediatamente após o aprendizado de uma lista de palavras (consolidação) e pouco antes da recuperação desta lista, produz comprometimento da memória declarativa somente quando administrada antes da recuperação da informação, sugerindo efeitos específicos dos glicocorticóides no processamento de informações previamente aprendidas ^(27,28).

Efeitos tardios dos glicocorticóides na memória também foram demonstrados após a administração crônica de hidrocortisona (04 a 05 dias). Nestes estudos, observou-se comprometimento da memória declarativa após subsequente exposição a glicocorticóides sintéticos ^(29,30).

O fato de, nestes estudos, os glicocorticóides estarem associados ao comprometimento da memória declarativa e de esta, por sua vez, ser dependente do hipocampo, evidencia claramente a relação entre hipocampo e glicocorticóide, inicialmente sugerida em modelos animais.

¹Ou explícita, memória que registra fatos, acontecimentos ou eventos, cuja aquisição é adquirida conscientemente, com a percepção clara do indivíduo de que está aprendendo ⁽²¹⁾.

2.2.2. Córtex prefrontal, cortisol e memória operacional

Considerando a presença de receptores de glicocorticóides no lobo frontal, mais especificamente no córtex prefrontal, região associada ao processamento da memória operacional³, alguns estudos foram desenvolvidos com o objetivo de investigar o efeito do cortisol neste tipo de memória.

Comprometimento da memória operacional após administração aguda^(31,32) e crônica de glicocorticóides sintéticos⁽³³⁾ foi observado na maioria dos estudos. Além disso, em comparação à memória declarativa, a memória operacional demonstrou ser mais sensível aos efeitos de concentrações elevadas deste glicocorticóide⁽³¹⁻³³⁾.

Considerando que estes dados foram obtidos a partir da administração de doses suprafisiológicas de glicocorticóide sintético que, conseqüentemente, produz saturação dos receptores MR e GR, sugere-se que em situações de estresse intenso, nas quais há aumento expressivo das concentrações de cortisol e saturação de ambos os receptores, regiões pré-frontais seriam recrutadas dada a exclusiva presença dos receptores GR nesta região.

2.2.3. Receptores de cortisol e cognição

Embora diversos estudos conduzidos em humanos tenham demonstrado efeitos negativos de doses altas de glicocorticóides na memória declarativa, permanecia intrigante o fato de um hormônio naturalmente presente no corpo, com receptores cerebrais localizados especificamente em regiões associadas à memória não produzir nenhum efeito cognitivo positivo em concentrações basais.

³ Ou memória de trabalho, memória utilizada para manter durante alguns segundos ou poucos minutos a informação que está sendo processada no momento^(20,21).

Neste sentido e paralelamente aos estudos desenvolvidos em humanos, pesquisas conduzidas em modelos animais se concentravam em investigar a hipótese de que os glicocorticóides produziram efeitos positivos ou negativos na memória a depender da taxa de ocupação dos receptores cerebrais MR e GR.

Assim, observou-se que a potenciação de longa duração (LTP), importante substrato neurobiológico associado à formação de memória, mostrava-se ideal quando os glicocorticóides estavam moderadamente elevados, ou seja, quando a razão de ocupação dos receptores MR/GR é alta ⁽³⁴⁾ (p.ex. receptores MR estão saturados (100%) enquanto os receptores GR estão parcialmente ocupados (50%) – razão $2/1 = 2.0$). Em contraste, diminuição significativa no LTP foi observada após adrenalectomia, quando a razão MR/GR é muito baixa ⁽³⁵⁾ (ausência de ocupação de receptores – razão = 0). O mesmo efeito negativo dos glicocorticóides foi observado após administração exógena de doses suprafisiológicas de glicocorticoide sintético, o que produz saturação de ambos receptores, levando a uma baixa razão de ocupação MR/GR ⁽³⁶⁾ (p.ex. receptores MR e GR saturados (100%) – razão $1/1 = 1.0$).

A partir destes dados, tem sido sugerido que o desempenho da memória é melhor quando todos os receptores MR e somente parte dos receptores GR estão ativados (topo da curva em “U” invertido, alta razão MR/GR, Figura 2). No entanto, quando as concentrações de glicocorticoide estão significativamente diminuídas ou excessivamente elevadas (extremos da curva em “U” invertido, baixa razão MR/GR), o desempenho da memória pode ser prejudicado.

Figura 2. Representação esquemática da curva em “U” invertido, na qual o desempenho da memória varia em função da ocupação dos receptores de glicocorticóides pelas concentrações de cortisol circulantes. *Fonte:* The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for field of brain and cognition, Lupien et al. 2007. (modificado).

Assim, o desempenho da memória seria modulado em função da concentração de cortisol circulante e, conseqüentemente, da taxa de ocupação de seus receptores cerebrais.

Com o objetivo de replicar estes achados em humanos, um grupo de pesquisadores testou em uma amostra composta por adultos jovens, um protocolo de reposição e remoção farmacológica de glicocorticóides. Neste protocolo, as concentrações de cortisol eram primeiramente diminuídas a partir da administração de metirapona (potente inibidor da síntese de glicocorticóides) e restauradas a concentrações basais com infusão de hidrocortisona. O desempenho da memória dos indivíduos submetidos a cada uma destas condições foi, então, comparado com o desempenho obtido em um dia no qual eles receberam placebo. Assim, observou-se que a diminuição das concentrações basais de cortisol, farmacologicamente induzida por metirapona, produzia um desempenho comprometido da memória quando comparado com o desempenho

sob a condição placebo. Além disso, este comprometimento era completamente revertido após reposição de glicocorticóide com hidrocortisona ⁽³⁷⁾.

Estes dados evidenciam que concentrações baixas de cortisol são tão prejudiciais para a memória como são concentrações elevadas deste glicocorticóide, além de demonstrarem que estes, por sua vez, podem modular o desempenho da memória a partir de taxas diferentes de ocupação dos receptores MR e GR.

Assim, a situação sob ação da metirapona representaria a condição na qual a ocupação dos receptores MR seria baixa, produzindo comprometimento da memória. Em contraste, durante a situação de reposição com hidrocortisona, as concentrações de cortisol foram restauradas a concentrações de cortisol tipicamente observadas pela manhã, levando a saturação dos receptores MR e ocupação parcial dos receptores GR (elevada razão MR/GR) e, conseqüentemente, restaurando o desempenho cognitivo habitual.

Estes achados confirmam, então, em humanos, a hipótese de que a razão de ocupação dos receptores MR/GR é um fator importante na determinação da direção e da magnitude dos efeitos dos glicocorticóides no processamento cognitivo ^(37,18). Nesta relação, tanto concentrações baixas como elevadas de glicocorticóides estão associadas ao pior desempenho da memória, o qual atinge níveis máximos mediante concentrações ideais de cortisol.

Embora estas evidências proponham que a memória possa ser modulada em função da ocupação de receptores de glicocorticóides pelas concentrações de cortisol circulante, pouco se sabe a respeito da relação entre cortisol e desempenho da memória no processo de envelhecimento normal e patológico.

2.3. Glicocorticóides e envelhecimento

Sob a influência do crescimento mundial da população idosa e da preocupação em promover um envelhecimento com qualidade, diversos pesquisadores têm concentrado suas investigações em fatores que possam

prejudicar a longevidade saudável e contribuir para o desenvolvimento de quadros patológicos. Dentre os possíveis fatores que prejudicam o envelhecimento normal, a exposição a situações de estresse ao longo da vida, mais especificamente aos hormônios do estresse, tem sido foco de investigação nas três últimas décadas.

Inicialmente, evidenciou-se que ratos idosos apresentavam um aumento da atividade do eixo HPA, representada a partir de elevadas concentrações de glicocorticóides. No entanto, este aumento não era necessariamente uma consequência do processo de envelhecimento, sendo mais frequentemente observada em ratos idosos com comprometimento da memória espacial do que em animais sem alterações cognitivas ^(1,38,39). Além disso, observou-se que os animais de meia-idade expostos, por longos períodos, a elevadas concentrações de glicocorticóide desenvolviam comprometimento da memória ⁽³⁸⁾ e atrofia hipocampal ⁽³⁹⁾. Paralelamente, observava-se que embora ratos idosos apresentassem uma resposta adequada ao evento estressor, produzindo concentrações de glicocorticóides semelhantes à de ratos jovens, a inibição do eixo HPA se encontrava comprometida. Assim, mesmo após a retirada do estímulo estressor, os animais idosos continuavam produzindo corticosterona, retardando por até 24 horas o restabelecimento de suas concentrações basais e expondo longamente o animal a concentrações elevadas de glicocorticóides ⁽⁴⁰⁾.

Desta forma, postulou-se então que a hipersecreção de corticosterona observada nestes animais seria o resultado da diminuição na sensibilidade do eixo HPA ao “feedback” negativo proporcionado por este hormônio ⁽⁴⁰⁾. Era sabido que, normalmente, esta resposta inibitória dos glicocorticóides no eixo HPA ocorria em função da sua interação com receptores específicos localizados no hipocampo (MR e GR). Este fato foi, posteriormente, associado à descoberta de que ratos idosos apresentavam diminuição de sítios ligantes nos receptores hipocampais de corticosterona ⁽⁴¹⁾, confirmando-se, portanto, que a hipersecreção de glicocorticóides seria o resultado da desinibição do eixo HPA em função da diminuição na interação entre este hormônio e seus receptores específicos localizados no hipocampo ⁽⁴²⁾. Estes achados evidenciaram,

pioneiramente em animais, a relação entre envelhecimento, hormônio do estresse e a função do hipocampo.

Posteriormente, evidenciou-se que danos ou atrofia hipocampal desregulavam o “feedback” negativo normalmente produzido pelos glicocorticóides no eixo HPA, prolongando a resposta ao estresse e produzindo hipercortisolemia. Esta hipercortisolemia, por sua vez, produziria mais disfunção hipocampal, ativando constantemente o sistema HPA e criando um ciclo vicioso ⁽⁴²⁾.

Estas evidências serviram de base para postular a “hipótese da cascata dos glicocorticóides” que sugere a existência de uma significativa relação entre exposição cumulativa a concentrações elevadas de glicocorticóides, comprometimento da memória e atrofia do hipocampo ⁽⁴²⁾.

Estas evidências, em conjunto, contribuíram para o estabelecimento de um vasto campo de investigação a cerca do possível efeito do estresse, ou mais especificamente, do cortisol no envelhecimento cognitivo humano normal e patológico.

2.3.1. Cortisol, cognição e envelhecimento normal

Por muitos anos, o declínio das funções físicas e cognitivas observado durante o processo de envelhecimento foi considerado normal. No entanto, este conceito de normalidade foi colocado em questão a partir do reconhecimento de que uma grande variabilidade cognitiva existia entre idosos comparados com adultos jovens ⁽⁴³⁾. Esta significativa variabilidade despertou o interesse de muitos pesquisadores em identificar fatores que pudessem explicar a diferença de desempenho cognitivo nestes indivíduos.

Assim, influenciados pelas evidências de que animais idosos expostos aguda e cronicamente a situações estressoras apresentavam disfunção hipocampal, diferentes estudos foram conduzidos com o objetivo de verificar se o estresse, ou mais especificamente, os hormônios do estresse, seria um dos fatores responsáveis pela variabilidade cognitiva observada em idosos humanos.

Neste sentido, alguns estudos transversais revelaram que as concentrações de cortisol basal não se diferenciavam entre idosos de diferentes faixas etárias ^(44,45), embora concentrações elevadas deste glicocorticóide à noite ⁽⁴⁶⁾ e baixa pela manhã ⁽⁴⁷⁾ tivessem sido observadas nestes indivíduos.

No entanto, por serem observações transversais, as conclusões a respeito do envolvimento do cortisol no envelhecimento humano permanecia significativamente limitada, uma vez que a exposição cumulativa do hipocampo a concentrações elevadas de glicocorticóide mostrava ser mais prejudicial ao organismo do que concentrações agudamente elevadas em um determinado momento na vida do indivíduo ^(38,39).

Neste sentido, a partir de observações longitudinais, um grupo de pesquisadores pioneiramente demonstrou variações consideráveis nas concentrações de cortisol plasmático em idosos saudáveis, além de demonstrar a existência de três subgrupos com padrões significativamente diferentes de secreção de cortisol, classificados em “progressivamente aumentado com níveis correntes elevados”, “progressivamente aumentado com níveis correntes moderados” e “progressivamente diminuído com níveis correntes moderados” ⁽⁴⁸⁾. Além disso, observou-se que os indivíduos idosos, cujas concentrações de cortisol se encontravam “progressivamente aumentada com níveis correntes elevados” apresentavam comprometimento significativo da memória declarativa em comparação a indivíduos do grupo “progressivamente aumentado com níveis correntes moderados”. No entanto, nenhuma diferença foi observada em relação ao desempenho da memória não declarativa. Ademais, evidenciou-se correlação negativa entre a variação das concentrações de cortisol ao longo dos anos e o desempenho nos testes de memória declarativa. Nenhuma correlação foi observada utilizando concentrações agudas de cortisol ⁽⁴⁹⁾.

Estes dados confirmavam, assim, a hipótese de que a exposição a concentrações elevadas de cortisol durante o processo de envelhecimento é prejudicial às funções dependentes do hipocampo.

Posteriormente, demonstrou-se que idosos expostos a concentrações elevadas de cortisol ao longo dos anos, além de apresentarem pior desempenho nos testes de memória dependentes do hipocampo, possuíam tamanho hipocampal

reduzido quando comparados com idosos cujas concentrações de cortisol eram normais. De fato, verificou-se que os indivíduos expostos a concentrações elevadas deste glicocorticóide possuíam volume hipocampal 14% menor do que os idosos com níveis moderados de cortisol. Ademais, o volume hipocampal se correlacionava significativamente com o grau de elevação do cortisol ao longo do tempo e com as concentrações correntes de cortisol ⁽³⁾.

Estas evidências confirmavam os achados obtidos em animais, nos quais a elevação das concentrações basais de cortisol estava associada à redução do hipocampo e ao comprometimento da memória declarativa, cujo desempenho depende de estruturas hipocampais preservadas.

Assim, esta replicação, em humanos, dos resultados obtidos em animais despertou o interesse de diversos pesquisadores nas áreas de neurologia e gerontologia em investigar o envolvimento dos glicocorticóides no comprometimento cognitivo observado em idosos em processo demencial, particularmente nos idosos com Doença de Alzheimer (DA).

2.3.2. Cortisol, estresse e envelhecimento patológico

Mediante as evidências a respeito do envolvimento do hormônio do estresse no comprometimento cognitivo de idosos e na sua relação com atrofia hipocampal, pesquisadores preocupados em identificar fatores relacionados com a gênese e com o desenvolvimento da DA têm incorporado estes achados, obtidos em modelos animais e em humanos, com o objetivo de verificar se os glicocorticóides em concentrações elevadas estariam envolvidos no processo fisiopatológico da doença.

Primeiramente cabe explicitar que a DA se caracteriza clinicamente por alterações cognitivas e funcionais com comprometimento inicial e progressivo da memória, mais especificamente do componente episódico da memória declarativa ^(50,51) e da memória operacional ⁽⁵²⁾. Progressivamente outros domínios cognitivos são alterados paralelamente à ocorrência de alterações de

comportamento, comprometimento das funções executivas e gradualmente da independência para desempenhar atividades de vida diária ⁽⁵³⁾.

Ademais, achados radiológicos evidenciam a presença de atrofia cerebral principalmente nas regiões temporais mesiais e parietais posteriores ⁽⁵³⁾.

Além disso, pacientes com DA apresentam perda neuronal principalmente nas camadas piramidais do córtex cerebral atingindo estruturas límbicas e córtices associativos, com relativa preservação das áreas corticais primárias (motora, somatossensorial e visual) ⁽⁵³⁾. Degeneração sináptica intensa no hipocampo ^(54,55) e neocórtex ⁽⁵⁶⁾ também são observadas nos achados neuropatológicos destes indivíduos.

Constituem, ainda, alterações histológicas associadas à DA a presença de placas senis (estruturas extracelulares compostas por proteína amilóide) e emaranhados neurofibrilares (estruturas intracelulares contendo proteína tau hiperfosforilada)⁽⁵⁷⁾.

A intensa investigação acerca das alterações cognitivas presentes no envelhecimento normal em comparação com a manifestação clínica da DA permitiu a identificação de um grupo de indivíduos que apresentava comprometimento da memória incompatível com a idade e escolaridade, funcionamento cognitivo global preservado e atividade funcional normal ou minimamente comprometida, mas que não preenchia critérios para o diagnóstico de demência, deu origem ao conceito de “comprometimento cognitivo leve” (CCL) ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

Indivíduos com CCL, considerado um estágio entre o envelhecimento cognitivo normal e a demência ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾, têm sido foco de intensas investigações devido ao alto risco para o desenvolvimento de DA ⁽⁶¹⁻⁶⁵⁾.

Dado o comprometimento da memória declarativa e da disfunção hipocampal observada tanto em idosos com DA ⁽⁶⁶⁻⁶⁹⁾ como em indivíduos com CCL ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾ e, sob a influência das evidências a respeito do efeito dos glicocorticóides nesta estrutura, alguns estudos foram desenvolvidos com o objetivo de verificar a atividade do eixo HPA em idosos com DA e com CCL.

Neste sentido, diversos estudos ⁽⁷³⁻⁷⁸⁾, porém nem todos ^(79,80) observaram que idosos com DA leve e moderada apresentavam concentrações de cortisol

significativamente mais elevadas do que idosos cognitivamente saudáveis.

Em contraste, poucos estudos abordando concentrações de glicocorticóides em indivíduos com CCL foram relatados até o momento ⁽⁸¹⁻⁸³⁾. Ademais, em apenas um deles foram observadas concentrações significativamente elevadas de cortisol em comparação com idosos saudáveis do ponto de vista cognitivo ⁽⁸²⁾.

Apesar de alguns estudos terem verificado aumento do cortisol em idosos com DA e CCL, existem pouquíssimas evidências a respeito da associação dos glicocorticóides no comprometimento cognitivo destes indivíduos.

Em idosos com DA leve, observou-se que elevadas concentrações basais de cortisol plasmático estão inversamente associadas ao desempenho cognitivo e positivamente correlacionadas com a progressão da doença, ou seja, concentrações elevadas de cortisol estavam associadas com pior desempenho cognitivo e com evolução mais rápida da doença ⁽⁸⁴⁾, sugerindo a possibilidade de envolvimento do cortisol no desenvolvimento da DA.

Em contrapartida, em idosos com CCL a associação entre concentrações de cortisol e comprometimento cognitivo ainda permanece em questão ⁽⁸¹⁾.

Mais recentemente, observou-se, em modelos animais de DA, que a administração de doses de glicocorticóides compatíveis com as observadas em situações de estresse aumentava a formação do peptídeo amilóide (A β) devido à elevação das concentrações da proteína precursora de amilóide (APP) e da enzima de clivagem do β -APP. Adicionalmente, observou-se que os glicocorticóides aumentavam a acumulação de proteína tau, indicando que este hormônio pode acelerar a formação dos emaranhados neurofibrilares ⁽⁸⁵⁾.

Assim, em conjunto, estas evidências sugerem que as concentrações elevadas de cortisol observadas em idosos com DA não representam meramente uma consequência do processo patológico da doença, mas mais do que isso, os glicocorticóides em concentrações aumentadas desempenhariam um papel central no desenvolvimento e na progressão da DA.

Desta forma, possivelmente a exposição crônica a situações de estresse e, conseqüentemente, a concentrações elevadas de cortisol e aos efeitos neurotóxicos deste glicocorticoide em regiões intrinsecamente envolvidas no aprendizado e memória poderia tornar indivíduos susceptíveis ao

desenvolvimento da DA.

Neste sentido, evidenciou-se que a propensão ao estresse psicológico está associada ao aumento do risco para o desenvolvimento de DA. Mais precisamente, indivíduos com alto risco para desenvolver estresse apresentam 2.7 vezes mais chance de apresentar DA do que aqueles sem propensão ao estresse psicológico ⁽⁸⁶⁾. Além disso, observou-se que associação entre propensão ao estresse e risco para DA é pronunciadamente mais significativa em indivíduos brancos do que em afro-descendentes ⁽⁸⁷⁾.

Curiosamente, embora haja estudos a respeito do envolvimento do estresse e de seus hormônios no desenvolvimento e no risco para DA, pouquíssima evidência a respeito dos níveis de estresse em idosos com DA se encontra disponível.

Em indivíduos com DA em fase leve, observou-se a mesma intensidade de sintomas de estresse do que em idosos sem alterações cognitivas, embora os idosos com demência apresentassem predomínio de sintomas físicos em detrimento de manifestações emocionais ⁽⁸⁸⁾. No entanto, não existem dados obtidos em sujeitos com CCL. Tampouco a associação entre estresse, concentrações de cortisol e desempenho cognitivo tem sido relatada em idosos com DA ou CCL.

Contraditoriamente, também são escassas as informações a respeito dos mecanismos adaptativos de *coping* utilizados por estes indivíduos, bem como o envolvimento entre estresse, *coping* e desempenho cognitivo em idosos saudáveis e com comprometimento cognitivo.

2.4 *Coping*

2.4.1. O que é *coping*?

Compreendido como um processo dinâmico e modulável, de acordo com as avaliações e reavaliações feitas sobre o evento, o *coping*⁴ é definido como “uma constante mudança cognitiva e esforços comportamentais para manejar

demandas externas e/ou internas específicas que são avaliadas como algo que excede os recursos da pessoa”⁽⁹⁾.

Assim, o *coping* é compreendido como uma tentativa individual de enfrentamento das ameaças ou demandas da vida cotidiana e que não necessariamente implica em resultados positivos. Desta forma, o processo de *coping* pode incluir tanto respostas que produzirão muito ou pouco efeito sobre o evento estressor, como respostas que tornam a situação estressora pior ou ainda respostas com impacto negativo na saúde e bem-estar do indivíduo⁽⁵⁾.

2.4.2. Tipos de coping

O *coping* pode ser classificado em duas divisões distintas: centrado no problema e centrado na emoção⁽⁹⁾.

O *coping* centrado no problema diz respeito a todas as tentativas do indivíduo em administrar ou modificar o problema. A depender das características do evento estressor, podem ser consideradas estratégias mais adaptativas, uma vez que permitem a mudança da situação, seja pela tentativa de remover o problema ou pela diminuição da capacidade de impacto da fonte estressora^(5,9).

O *coping* centrado na emoção descreve a tentativa de substituir ou regular o impacto emocional do estresse no indivíduo, derivando principalmente de processos defensivos, fazendo com que a pessoa evite confrontar, de forma realista, a ameaça^(5,9).

2.4.3. *Coping* e envelhecimento cognitivo normal e patológico

Além das questões individuais e circunstanciais que influenciam o enfrentamento das situações estressantes, alguns autores apontam a idade como fator determinante da elaboração de diferentes tipos de *coping*.

⁴ Embora a expressão *coping* seja de origem inglesa, ela será utilizada na sua forma original, uma vez que não há tradução compatível que exprima seu real significado. Além disso, esta expressão tem sido amplamente utilizada nos diversos trabalhos científicos de diversos países, consagrando seu uso na forma original. Ressaltamos que algumas vezes, ao longo da apresentação do estudo, substituiremos a expressão *coping* por “enfrentamento”.

Neste sentido, existem evidências de que quando comparados a indivíduos jovens, os idosos apresentam elaboração de mecanismos de defesa mais maduros. No entanto, a efetividade das estratégias de *coping* não se mostra diferente entre eles ⁽⁸⁹⁾.

Além disso, a aceitação passiva, o desamparo e a depressão resultam em pior adaptação e menor sobrevivência em idosos quando comparados com aqueles que reagem com sentimento de raiva e não aceitação da situação que lhes desagrada ⁽⁹⁾.

Embora as estratégias de *coping* elaboradas para lidar com as situações estressantes se alterem com o avançar da idade, sugere-se que esta alteração não aconteça como consequência do processo de envelhecimento, mas em virtude das mudanças nas fontes de estresse ⁽⁹⁾.

No entanto, dentro do processo de envelhecimento patológico, a elaboração de estratégias de *coping*, bem como a percepção dos eventos conflituosos tem sido pouco explorada.

Existem evidências de que idosos com DA tendem a eleger *coping* focado na emoção, com estratégias direcionadas ao controle das emoções advindas da experiência estressora, mais do que tentativas de controlar ou confrontar o problema ⁽⁹⁰⁾. No entanto, nada se sabe sobre indivíduos com CCL.

Ademais, embora se tenha conhecimento de que, em idosos, o estilo de *coping* está associado às concentrações de cortisol, sugerindo-se que mecanismos neuroendócrinos possam parcialmente mediar o processo de *coping* ⁽⁹¹⁾, também não se dispõe de evidências a respeito desta relação em idosos com DA e CCL.

Embora progressivamente a capacidade de julgamento de indivíduos com DA esteja comprometida, impossibilitando a avaliação e percepção do mesmo a cerca de suas limitações, em fases iniciais da doença esta habilidade pode não estar completamente afetada. Isto rotineiramente expõe o indivíduo a situações cotidianas desafiadoras do ponto de vista cognitivo, sobre as quais o indivíduo tem pouco ou nenhum controle e nas quais um importante componente da sua auto-identidade, a intelectualidade, possa ser negativamente avaliada por outros. Como explicitado anteriormente, estas características em conjunto são essenciais para classificar um evento estressor e desencadear respostas neuroendócrinas,

que prolongadamente ou repetidamente podem prejudicar o funcionamento de estruturas intrinsecamente associadas ao aprendizado e a memória.

Neste sentido, questiona-se qual a relação entre estresse, *coping*, hormônios do estresse e desempenho cognitivo em idosos com DA e CCL.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo geral

- Verificar a associação entre intensidade de estresse, *coping*, cortisol e desempenho cognitivo de idosos sem alterações cognitivas, com CCL e com DA.

3.2. Objetivos específicos

1. Identificar a intensidade de estresse em um grupo de idosos saudáveis, com CCL e com DA;
2. Identificar o desempenho cognitivo de idosos saudáveis, com CCL e com DA;
3. Identificar o tipo de *coping* predominantemente utilizados por idosos saudáveis, com CCL e com DA;
4. Comparar a intensidade de estresse, desempenho cognitivo e o tipo de *coping* predominante de idosos saudáveis, com CCL e com DA;
5. Verificar relação entre indicadores de estresse, desempenho cognitivo e tipo de *coping* em idosos saudáveis, com CCL e com DA.

4. HIPÓTESES

4.1 Concentrações de cortisol e intensidade do estresse

Conforme extensamente explanado anteriormente, sabe-se que idosos com DA e CCL apresentam disfunção hipocampal e que este fator está associado a um bloqueio na inibição da produção de glicocorticóides, contribuindo para a elevação das concentrações de cortisol.

Além disso, a percepção das próprias limitações cognitivas pode desencadear uma resposta de estresse e, conseqüentemente, contribuir para aumento na produção de cortisol, uma vez que o desempenho cognitivo prejudicado expõe o indivíduo a situações imprevisíveis, sobre as quais ele tem pouco ou nenhum controle e nas quais um componente da sua auto-identidade pode ser negativamente avaliado.

Diante disto, levanta-se a hipótese de que idosos com DA e CCL apresentam concentrações de cortisol mais elevadas que idosos cognitivamente saudáveis e que estas concentrações estejam associadas à intensidade do estresse relatada por estes indivíduos.

4.2 Concentrações de cortisol, intensidade de estresse e desempenho cognitivo

Mediante evidências de que o desempenho da memória é modulado em função das concentrações circulantes de cortisol, o qual em níveis baixos ou elevados está associado ao pior desempenho cognitivo e, ainda, considerando a hipótese de que indivíduos com DA possuem concentrações de cortisol maiores do que CCL e que idosos saudáveis, postula-se que o desempenho da memória esteja associado às concentrações de cortisol a depender da presença ou ausência de comprometimento cognitivo e da percepção das limitações cognitivas.

4.3. *Coping*, concentrações de cortisol e intensidade de estresse

Considerando que a elaboração de estratégias de *coping* decorre da avaliação a respeito de características do evento estressor e de recursos internos e externos de enfrentamento e, considerando que o CCL representa um estágio transitório entre o envelhecimento cognitivo normal e o patológico com possibilidade de evolução ou não, levanta-se a hipótese de que as estratégias de *coping* diferem entre idosos com CCL e DA, sendo que estes tendem a apresentar estratégias de *coping* predominantemente defensivas focalizadas nas emoções desencadeadas pela situação estressora, enquanto que os idosos com CCL apresentariam estratégias mais confrontativas, na tentativa de eliminar ou controlar a evolução do comprometimento cognitivo.

Além disso, postula-se que o tipo de *coping* adotado esteja associado à intensidade de estresse e, conseqüentemente, às concentrações de cortisol a depender da presença e do grau de comprometimento cognitivo presente nos idosos.

4.4. *Coping* e desempenho cognitivo

Considerando o funcionamento cognitivo na elaboração de estratégias de *coping*, postula-se que haja uma associação significativa entre *coping* e desempenho cognitivo, estando este associado a estilos de estratégias diferentes a depender do grau de comprometimento cognitivo do indivíduo.

5. CASUÍSTICA E MÉTODO

5.1 Caracterização do local de estudo

O presente estudo foi desenvolvido na cidade de São Paulo, no ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (ANCC) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no Centro de Referência de Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do HC-FMUSP e na Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (EEUSP).

5.2. Procedimento Ético

Este projeto de pesquisa foi primeiramente submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMUSP e do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e somente após a aprovação desses (Anexo A) e da assinatura do termo de consentimento informado (Anexo B) é que se iniciou a coleta de dados.

5.3. População de estudo

5.3.1 Amostra

Foram incluídos no estudo 111 indivíduos subdivididos em três grupos:

1. Controle (n = 40);
2. CCL amnésico (n=31);
3. DA leve (n=40).

Cabe esclarecer que, segundo cálculo amostral obtido estatisticamente ⁽⁹²⁾

(Anexo C) a partir de dados extraídos de estudos anteriores ⁽⁹³⁾, a amostra do estudo deveria ser e foi inicialmente composta por 114 indivíduos. No entanto, durante a análise estatística, observou-se que alguns idosos apresentavam concentrações de cortisol bastante dispersos da média obtida pelos demais indivíduos, compondo, desta forma, o que se chama “outliers” ou observações atípicas, definidas como observações que apresentam valores extremos em comparação a outras observações analisadas sob as mesmas condições ⁽⁹⁴⁾.

Assim, após repetição da coleta de saliva e análise das concentrações de cortisol, que confirmou os valores obtidos anteriormente, optou-se, fundamentando em literatura da área matemática e estatística ⁽⁹⁴⁾, por excluir esses casos, uma vez que, em circunstância do comportamento desta variável, eles não representavam o grupo em questão, comprometendo a fidedignidade do tratamento estatístico aplicado aos dados.

Desta forma, 01 indivíduo do grupo controle e 02 idosos do grupo CCL foram excluídos após confirmação estatística de que se constituíam outliers tanto na apresentação univariada – teste de Grubbs ⁽⁹⁵⁾ como na apresentação bivariada (cortisol x desempenho da memória) ⁽⁹⁴⁾.

5.3.2 Critérios de inclusão

Os pacientes que preencheram todos os critérios de inclusão abaixo foram elegíveis para estudo:

1. Indivíduos de ambos os sexos, com mais de 60 anos, alfabetizados, sendo:

a. Indivíduos do grupo controle: idosos com função cognitiva e funcional preservados. O desempenho cognitivo foi avaliação a partir do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)⁽⁹⁶⁾ e a capacidade funcional pelo Informant Questinnaire of Cognitive Decline (IQCODE)^(97,98) (Anexo D). A associação dos dois testes apresenta boa sensibilidade e especificidade para detecção de quadro demencial ⁽⁹⁸⁾.

b. Indivíduos com CCL do tipo amnésico: idosos com diagnóstico médico de CCL, segundo critérios elaborados por Petersen e cols. ^(60,64). Assim, foram incluídos indivíduos que apresentassem comprometimento cognitivo em comparação à população idosa saudável, com predomínio da função mnemônica, sem comprometimento da capacidade funcional;

c. Indivíduos com DA leve: idosos com diagnóstico médico de DA de intensidade leve, segundo critérios elaborados pela National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)⁽⁹⁹⁾, sendo a intensidade avaliada segundo critérios DSM-III-R ⁽¹⁰⁰⁾.

2. O paciente ou seu familiar/representante legal terem assinado o termo de consentimento informado antes do início do estudo, de acordo com o regulamento do comitê de ética local.

5.3.3. Critérios de exclusão

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

1. Pacientes com diagnóstico de qualquer outra doença neurológica, neurodegenerativa e psiquiátrica;
2. Pacientes em uso de glicocorticóides;
3. História de abuso de álcool ou de drogas no último ano ou ao longo da vida;
4. Idosos analfabetos;

5. Idosos do grupo controle em uso de medicações psicoativas, que apresentem diagnóstico médico de depressão ou transtorno de ansiedade ou que apresentem resultados sugestivos de comprometimento cognitivo detectado a partir da associação do MEEM ⁽⁹⁶⁾ e do IQCODE ^(97,98).

Assim, no total de 135 indivíduos avaliados, foram excluídos 24 idosos, sendo que 09 idosos apresentaram CCL de múltiplos domínios, 12 idosos elegíveis para compor o grupo controle apresentaram alterações sugestivas de comprometimento cognitivo de acordo com a idade e escolaridade e, conforme explicitado anteriormente, 03 indivíduos apresentavam concentrações atípicas de cortisol, constituindo-se em outliers.

5.4. Instrumentos de coleta de dados

Na intenção de atender os objetivos propostos neste estudo, foram aplicados, uma única vez, um questionário de caracterização sócio-demográfica e instrumentos de avaliação cognitiva, de estresse e de *coping*.

5.4.1. Questionário de caracterização sócio-demográfica (Anexo E):

- Composto por questões relativas à identificação pessoal (idade, sexo, escolaridade, medicações em uso e antecedentes pessoais).

5.4.2. Instrumentos de avaliação cognitiva

A. O Mini-exame do Estado Mental - MEEM ⁽⁹⁶⁾ (Anexo F):

Este instrumento é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar componentes da função cognitiva, como orientação têmporo-espaial, retenção

ou registro de dados, atenção e cálculo, memória, linguagem e capacidade construtiva visual. Neste estudo, utilizou-se a versão adaptada de Brucki e cols⁽¹⁰¹⁾, cuja aplicabilidade revelou-se boa para ambientes hospitalares, ambulatoriais e para estudos populacionais. O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos. A escala é simples de usar e pode ser facilmente administrada em 5-10 minutos. A pontuação de corte para indivíduos sem queixas cognitivas foi: ≥ 28 para sujeitos com escolaridade maior do que sete anos, ≥ 24 para aqueles que estudaram de 4 a 7 anos, ≥ 23 para os que tiverem entre um a três anos de estudo⁽¹⁰¹⁾. Quanto ao preenchimento, as respostas são obtidas mediante perguntas de avaliação clínica dirigidas e são categorizadas em escores com base no julgamento da pessoa que está dirigindo a avaliação e não do respondente, embora os escores estejam previamente estabelecidos no próprio instrumento. Esse instrumento tem, nesse estudo, a finalidade de avaliar o desempenho cognitivo dos idosos normais, com CCL e com DA leve.

B. Bateria Breve de Avaliação Cognitiva (BBAC)⁽¹⁰²⁾ (Anexo G):

O desempenho da memória foi avaliado a partir da utilização desta bateria breve constituída pelo teste de memória de figuras, fluência verbal e desenho do relógio. A BBAC tem sido extensamente utilizada na população brasileira especialmente para discriminar idosos saudáveis de pacientes com demência^(102,103). O teste de memória de figuras, sub-item da BBAC, foi utilizado para avaliar o desempenho da memória declarativa. Este teste compreende diferentes etapas do processamento mnemônico, entre elas a memória incidental, memória imediata, aprendizado, evocação tardia e reconhecimento. Uma folha de papel com 10 figuras (sapato, árvore, tartaruga, chave, avião, casa, livro, balde, pente, colher) é apresentada ao participante. Primeiramente, pergunta-se ao indivíduo o nome de cada desenho, logo em seguida, esconde-se a folha com as figuras e, então, solicita-se que o indivíduo recorde quais figuras havia na folha (memória incidental). Em seguida e por duas vezes consecutivas, mostra-se novamente a

folha com as figuras por trinta segundos e solicita-se que o participante recorde após cada apresentação as figuras presentes na folha (memória imediata e aprendizado). Após uma interferência compreendida pelos testes de fluência verbal (números de animais por minuto) e desenho do relógio, solicita-se novamente que o participante recorde o maior número possível de figuras presentes na folha (evocação tardia). Finalmente, outra folha contendo 20 figuras, sendo os 10 desenhos anteriormente exibidos e 10 distratores, é, então, apresentada ao participante que precisa reconhecer as figuras anteriormente exibidas (reconhecimento). Para cada desenho corretamente evocado, pontua-se um 01, produzindo um escore total de 10 pontos para cada domínio avaliado (memória incidental, memória imediata, aprendizado, evocação tardia e reconhecimento).

Visando verificar a relação entre glicocorticóides e desempenho da memória em idosos saudáveis, com CCL e com DA, utilizou-se um escore total obtido a partir da soma dos escores obtidos em cada domínio da memória avaliado (incidental, imediata, aprendizado, evocação tardia e reconhecimento), produzindo um escore máximo de 50 pontos.

C. Avaliação da atenção e da memória operacional (Anexo H):

O desempenho atencional foi avaliado a partir do teste de Extensão de dígitos na ordem direta (EDD) ⁽¹⁰⁴⁾, enquanto que a memória operacional foi avaliada com este mesmo teste na ordem inversa (EDI). Ambos os testes compreendem seis seqüências de dígitos aleatórios, os quais o examinador lê em voz alta para o participante em uma velocidade de um dígito por segundo.

No teste EDD, o indivíduo tem que repetir cada seqüência na exata ordem direta em que foi dado, enquanto que na EDI o participante tem que repetir cada seqüência na ordem inversa. Quando a seqüência é repetida corretamente, o examinador lê a próxima seqüência de dígitos mais extensa continuamente até quando o participante errar a repetição da seqüência ou até quando ele repetir corretamente a maior seqüência apresentada. Para cada seqüência de dígito

corretamente repetida tanto na EDD como na EDI o indivíduo pontua 01, alcançando uma pontuação máxima de seis pontos ⁽¹⁰⁴⁾.

5.4.3 Avaliação do estresse

- Concentrações de cortisol:

Para avaliar a magnitude da reação orgânica de estresse dos indivíduos aos eventos estressores do cotidiano foram monitorizadas concentrações de cortisol salivar. Embora o cortisol também possa ser medido pela concentração sérica, optou-se pela amostra salivar com o intuito de prevenir o estresse induzido pelo procedimento da coleta sanguínea⁽¹⁰⁵⁾, já que para muitas pessoas o mesmo possui caráter ameaçador, podendo gerar sensações de medo e insegurança desencadeadoras de reação de estresse, comprometendo, assim, a fidedignidade dos resultados. Além disso, a concentração de cortisol, obtido através da saliva, apresenta medidas estatisticamente confiáveis da fração livre deste glicocorticóide, sendo verificada correlação estatística entre os concentrações sérico e salivar em populações idosas ⁽¹⁰⁶⁾. Ademais, alguns pesquisadores ^(107,108) têm utilizado a amostra salivar em vez da sanguínea, obtendo resultados consistentes e confiáveis.

A coleta e análise da amostra salivar foram efetuadas pelo laboratório de análises clínicas Fleury, sendo o material colhido no domicílio de cada participante preferencialmente até 2 horas após o horário habitual de acordar do indivíduo em função da regulação circadiana do hormônio cortisol. A coleta do material ocorreu em média 50 horas após a avaliação cognitiva, a depender da disponibilidade do participante. O material foi colhido sem que o paciente tivesse escovado os dentes ou realizado tratamento odontológico nas últimas 24 horas. Após a coleta do material, este era encaminhado, em gelo reciclável, ao laboratório para análise, sendo centrifugado à 2200rpm, por 15 minutos a 4°C. A amostra de saliva era, então, transferida para um tubo de vidro estéril, permanecendo estável por até 07 dias congelada à temperatura de – 20°C.

Para a análise laboratorial do material foi utilizada técnica de radioimunoensaio com dosagem direta da saliva, utilizando anti-soro desenvolvido no próprio laboratório (Amersham Fleury S.A, São Paulo, BR). Além disto, utilizou-se [1,2,6,7-³H], cortisol como marcador (Kendall's Compund F) e anticorpo de cortisol F-79-I. Os coeficientes de variação intra e inter ensaio foram 6.8% e 3.9% respectivamente.

- Indicadores comportamentais de estresse

A. Lista de Sintomas de Stress⁽¹⁰⁹⁾ (LSS) (Anexo I):

Composta de 59 itens relativos a sintomas de ordem psicofisiológica e social atribuídos ao estado de estresse, na qual o indivíduo deve assinalar sua presença e dimensionar sua frequência mediante pontuação de 0 a 3; a maior soma possível é de 177 pontos, com valores mais altos indicando maior manifestação de sintomas de estresse e os menores sugerindo o oposto^(109,110).

B. Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)⁽¹¹¹⁾ (Anexo J):

Esse inventário apresenta como característica principal a mensuração de aspectos inespecíficos envolvidos em situações problemáticas ou estressantes, como tensão, nervosismo, irritabilidade, apreensão, preocupação e outros. O IDATE foi projetado para ser auto-aplicável, e pode ser administrado individualmente ou em grupos. É constituído por dois instrumentos independentes – traço de ansiedade e estado de ansiedade – os quais enfocam abordagens distintas de ansiedade. Cada uma das escalas é constituída por 20 afirmações e nelas constam instruções de preenchimento impressas no formulário do testes, o qual não possui limite de tempo para ser respondido. Na escala referente ao estado o sujeito responde de acordo com a ansiedade que está

sentindo no momento do preenchimento dos instrumentos da pesquisa. Já na escala referente ao traço, o indivíduo responde como se sente habitualmente, sendo que o traço de ansiedade se refere a diferenças individuais relativamente estáveis em propensão à ansiedade, isto é, a diferenças na tendência de reagir a situações percebidas como ameaçadoras. Visando o caráter emocional transitório do estado de ansiedade, neste estudo, foi utilizada apenas a escala traço de ansiedade, pois o objetivo de sua inclusão como instrumento de coleta de dados foi verificar a predisposição ou propensão do indivíduo em responder transitoriamente a um evento estressor.

A pontuação em ambas as escalas variam de 20 a 80 pontos, os indivíduos respondem a cada item do IDATE avaliando-se a si próprios numa escala de quatro pontos (1. quase nunca; 2. às vezes; 3. frequentemente; 4. quase sempre – todos para a escala traço). Alguns dos itens do IDATE são colocados de tal maneira que uma avaliação 4 indica um alto nível de ansiedade (ex.: estou tenso – item 3 do IDATE ESTADO), enquanto outros itens são colocados de tal modo que uma avaliação alta significa baixa ansiedade (ex.: sinto-me seguro – item 13 do IDATE TRAÇO). Para itens em que escores altos indicam baixa ansiedade, os pesos são invertidos. Os pesos de respostas marcadas 1,2,3 e 4 para os itens a inverter 4,3,2 e 1, respectivamente. Os itens invertidos da sub-escala do IDATE TRAÇO são: 1,6,7,10,13,16,19. A amplitude de variação possível para soma das pontuações é de 20 a 80 pontos, em que pontuações baixas indicam baixa ansiedade e as mais altas o inverso.

C. Escala Cornell para depressão em demência (ECDD)^(112,114) (Anexo K):

Trata-se de um instrumento de rastreio de depressão validado tanto para idosos portadores de processos demenciais, quanto para idosos saudáveis do ponto de vista cognitivo⁽¹¹³⁾. Constituído por 19 itens descritores de sinais relacionados ao humor, a distúrbios do comportamento, a sinais físicos, às funções cíclicas e a distúrbio ideativo. As informações são obtidas a partir de uma breve entrevista com o paciente e seu cuidador ou familiar. A pontuação

deve se basear em sinais/sintomas que tenham ocorrido durante a semana anterior à entrevista. A nota de corte é >7 , sendo indicativa de depressão.

5.4.4. Avaliação de *coping*

- Inventário sobre *coping* (Anexo L):

Elaborado por Jalowiec⁽¹¹⁵⁾, esse inventário tem por objetivo identificar as características individuais de estratégias para enfrentamento de estressores. É composto por 60 afirmações, divididas em oito estilos de *coping* baseados em elaboração cognitiva e de comportamentos, sendo eles: confrontativo (quando há confrontação da situação, e resolução do problema de forma combativa), evasivo (quando se utilizam as atividades evasivas e evitativas na tentativa de afastar-se afetivamente do problema), otimista (faz uso de pensamentos otimistas, elaboração mental e comparações positivas sobre o problema), fatalista (predomínio de sentimentos de falta de controle da situação, pessimismo e desesperança em relação ao problema), emotivo (há expressão de emoções nas várias formas de linguagem, direta ou indiretamente relacionado ao problema), paliativo (tentativa de reduzir a importância do problema, relativizando-o), sustentativo (uso de sistemas de suporte pessoal, profissional, espiritual para enfrentar o problema) e autoconfiante (uso de estratégias que envolvam muito pouco outras pessoas, e muito mais os seus próprios recursos).

Embora os instrumentos de avaliação de estresse e *coping* não fossem específicos para idosos com comprometimento cognitivo, observou-se boa confiabilidade nos inventários a partir do coeficiente alfa de Cronbach (LSS = 0.92; IDATE = 0.7; ICJ = 0.8)⁽⁸⁸⁾.

5.5 Procedimentos de coleta de dados

Inicialmente, foi realizado um levantamento, por meio de prontuários, de todos os pacientes classificados como CCL amnésico e DA leve acompanhados pelo ANCC e CEREDIC do HCFMUSP, bem como dos idosos sem alterações cognitivas cadastrados na Secretaria de Cultura e Extensão da Escola de Enfermagem da USP e no Centro de Saúde “Samuel Barnsley Pessoa” (CSE-Butantã).

Após assinatura do termo de consentimento, cada participante foi avaliado a partir de uma consulta individual realizada sempre pela mesma pesquisadora, na qual foram aplicados instrumentos de avaliação cognitiva, de estresse e *coping*. No dia subsequente à avaliação, amostras de saliva para análise das concentrações de cortisol foram obtidas em coletas domiciliares, efetuadas por equipe treinada e especializada do laboratório de análises clínicas Fleury.

Para a coleta da saliva foram utilizados salivettes com algodão. A cada indivíduo era solicitado que mastigasse o algodão por aproximadamente 03 minutos. Com a mastigação a salivagem era estimulada e o algodão absorvia a saliva. Após 03 minutos, o algodão era retirado da boca e colocado em tubo seco de 05 ml e encaminhado em gelo reciclável ao laboratório responsável pela análise.

Cabe ressaltar que após a liberação do resultado da análise de cortisol, todos os pacientes foram informados, por telefone, sobre o significado dos dados. Na detecção de concentrações fora dos valores de referência, os indivíduos eram encaminhados ao ambulatório de endocrinologia HCFMUSP para investigação detalhada.

5.6. Tratamento estatístico

Inicialmente todas as variáveis quantitativas foram analisadas do ponto de vista descritivo, mediante a observação de médias e desvio-padrão. Para as variáveis qualitativas sexo e estilo de *coping*, calcularam-se as frequências

absolutas e relativas.

Para se testar a hipótese de igualdade entre os três grupos foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) ou o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis⁽¹¹⁶⁾, este último somente na ausência de suposição de normalidade dos dados. Cabe ressaltar que para a ANOVA foi utilizada correção de Tukey nas comparações entre os três grupos, enquanto que para o teste de Kruskal-Wallis, estas comparações foram efetuadas a partir do teste de Mann-Whitney⁽¹¹⁶⁾.

Para se testar a hipótese de igualdade entre duas variáveis com distribuição normal foi utilizado o teste T-Student⁽¹¹⁶⁾.

Além disso, mediante ausência de suposição de esfericidade para os escores dos testes de figuras da BBAC foi utilizada correção de Greenhouse⁽¹¹⁷⁾. Assim, ANOVA de duas vias com “Estágios da Memória” (memória incidental, memória imediata, aprendizado, evocação tardia e reconhecimento) e “Grupo” (controle, CCL e DA) foram conduzidas com o objetivo de verificar o efeito do fator “Grupo” no desempenho da memória. As variáveis sexo, idade, escolaridade e intervalo entre a coleta de saliva e a avaliação cognitiva foram incluídas como covariáveis, mas, em função da ausência de efeito ou interação com as demais variáveis, foram retiradas do modelo.

O teste Qui-quadrado foi utilizado para comparar a distribuição das variáveis sexo e *coping* entre os grupos.

Para as análises associativas foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson ou Spearman, a depender da suposição de normalidade das variáveis analisadas.

Além disso, variáveis independentes (cortisol, idade e escolaridade) foram incluídas em modelo de regressão linear para cada variável dependente (testes de memória) com o objetivo de verificar associação entre cortisol e desempenho cognitivo. Este modelo de regressão foi conduzido utilizando método “stepwise”, no qual p-valores iguais ou menores a 0.10 permaneciam na análise, enquanto que valores iguais ou maiores que 0.20 eram removidos⁽⁹⁴⁾.

O nível de significância utilizado para todos os testes foi de 5% ($p < 0.05$, 95% de intervalo de confiança), sendo os cálculos estatísticos conduzidos a partir do programa SPSS (versão 12.0).

6. RESULTADOS

Buscando melhor compreensão dos dados segundo os objetivos propostos, a apresentação dos resultados foi dividida em etapas distintas conforme a organização a seguir:

6. 1. Apresentação descritiva dos dados

- 6.1.1. Caracterização sócio-demográfica dos grupos;
- 6.1.2. Avaliação dos indicadores de estresse, ansiedade e depressão;
- 6.1.3. Avaliação cognitiva;
- 6.1.4. Avaliação do *coping*

6.2. Influências das características sócio-demográficas nos indicadores de estresse, desempenho cognitivo e *coping*

- 6.2.1. Influência da idade e escolaridade nos indicadores de estresse;
- 6.2.2. Influência da idade e escolaridade na avaliação cognitiva;
- 6.2.3. Relação entre idade e escolaridade e na avaliação do *coping*;

6.3. Relação entre concentrações de cortisol, intensidade do estresse, sintomas de ansiedade e de depressão e queixa de memória

- 6.3.1. Relação entre indicadores de estresse e queixa de memória

6.4. Indicadores de estresse e desempenho cognitivo

6.4.1. Relação entre concentrações de cortisol e desempenho cognitivo

6.4.1.1. Relação entre concentrações de cortisol e desempenho cognitivo global;

6.4.1.2. Relação entre concentrações de cortisol e memória operacional;

6.4.1.3. Relação entre concentrações de cortisol e memória declarativa.

6.4.2. Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho cognitivo

6.4.2.1. Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho cognitivo global;

6.4.2.2. Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho da memória operacional;

6.4.2.3. Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho da memória declarativa.

6.5. Indicadores de estresse e *coping*

6.6. *Coping* e desempenho cognitivo

6.6.1 Relação entre *coping* e desempenho cognitivo global;

6.6.2. Relação entre *coping* e desempenho da memória operacional;

6.6.3. Relação entre *coping* e desempenho da memória declarativa;

6.1. Apresentação descritiva dos dados

Os dados descritivos se referem à caracterização sócio-demográfica dos grupos, aos indicadores de estresse, avaliação cognitiva e aos tipos predominantes de *coping*.

A caracterização dos grupos, bem como tratamento estatístico destinado à análise dos dados, buscou-se identificar a correspondência entre indivíduos controle, com CCL e com DA, a partir de reconhecimento de diferenças e similaridades que pudessem interferir nas afirmações descritivas e correlacionais posteriores.

6.1.1. Caracterização sócio-demográfica dos grupos

A caracterização sócio-demográfica se constituiu a partir dos resultados obtidos com a investigação das variáveis sexo, idade e escolaridade.

Em todos os grupos, observou-se predomínio do sexo feminino, sendo o grupo controle composto por 34 (85.0%), o grupo CCL por 17 (54.8%) e o grupo DA por 27 (67.5%) mulheres. Além disso, observou-se tendência a diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação a esta variável ($\chi^2 = 5.61$, $p = 0.060$).

Com relação à idade dos participantes, no grupo controle a idade dos idosos variou entre 62 e 90 anos. No grupo CCL a menor idade foi de 61 e a maior de 89 anos e no grupo DA o valor mínimo desta variável foi de 67 anos e máximo de 89 anos. Embora os valores máximos e mínimos de idade entre os grupos sejam semelhantes, observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias desta variável nos três grupos ($F(2,108) = 17.6$, $p < 0.001$), sendo a média de idade do grupo DA maior que os demais grupos (Tabela 1).

Com relação à escolaridade dos participantes, no grupo controle os anos de estudo variaram entre 01 e 19 anos. No grupo CCL a menor escolaridade foi de 01 e a maior de 16 anos e no grupo DA o valor mínimo desta variável foi de 01 ano e máximo de 13 anos. Embora os valores máximos e mínimos de

escolaridade entre os grupos sejam semelhantes, observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias desta variável nos três grupos ($\chi^2 = 9.82$, $p = 0.007$, Kruskal Wallis), sendo o grupo CCL o que apresentou maior média de escolaridade (Tabela 1).

Tabela 1. Distribuição dos grupos segundo idade e escolaridade. São Paulo, 2009.

Variáveis	Controle (n =40) Média ±DP	CCL (n =31) Média ±DP	DA (n =40) Média ±DP	P- valor (<i>post hoc</i>)
Idade*	72.2 ± 6.3	74.7 ± 5.8	80.1 ± 6.0	<0.001(1<3, p=0.000; 2<3, p=0.001) ^a
Escolaridade*	6.1 ± 4.2	8.5 ± 4.9	4.7 ± 2.6	<0.007(1<2, p=0.046; 3<2, p=0.002) ^b

*idade e escolaridade em anos.

Controle = 1, CCL = 2, DA = 3;

^a ANOVA, *post hoc* com teste de Tukey.

^b Kruskal-Wallis, *post hoc* com teste de Mann-Whitney.

6.1.2 Avaliação dos indicadores de estresse, ansiedade e depressão

No que diz respeito à atividade do eixo HPA, observou-se diferença marginalmente significativa entre os grupos ($F(2,108) = 2.93$, $p = 0.058$). ANOVA e *post hoc* com teste de Tukey evidenciou uma tendência a concentrações mais elevadas de cortisol nos indivíduos com DA (*média ± DP*: 316.1 ± 148.9 ng/dl) do que nos idosos do grupo controle (*média ± DP*: 253.1 ± 113.3 ng/dl), $F(2,108) = 2.93$, $p = 0.062$. Apesar de o grupo controle apresentar concentrações médias de cortisol menos elevadas que os idosos com CCL (*média ± DP*: 264.1 ± 95.2), esta diferença não foi estatisticamente significativa $F(2,108) = 2.93$, $p = 0.925$. (Figura 3A).

Com relação à intensidade do estresse, embora os idosos com CCL tenham apresentado maiores escores na escala LSS (*média ± DP*: 45.5 ± 25.1) do que o grupo controle (*média ± DP*: 41.9 ± 19.8) e DA (*média ± DP*: 36.0 ± 22.3), esta diferença não foi estatisticamente significativa ($F(2,108) = 1.64$, $p = 0.198$). (Figura 3B).

Figura 3. Distribuição dos grupos segundo concentrações de cortisol e escores na LSS. São Paulo, 2009.

*Valores com tendência a diferença estatisticamente significativa ($p = 0.062$).

As barras de erro representam a média do erro padrão. ANOVA, post hoc com teste de Tukey.

Considerando que um dos fatores relacionados à maior intensidade de estresse nos indivíduos com comprometimento cognitivo seria a percepção de suas limitações cognitivas e que um dos sintomas levantados no inventário LSS é a queixa de memória (questão 35 da LSS), optou-se por verificar a ocorrência de queixa de memória nos três grupos.

Assim, como esperado, identificou-se queixa de memória menos frequente no grupo controle (n = 31, 77.5%) em comparação com o grupo CCL (n = 30, 96.6%) e com o grupo DA (n = 37, 92.5%), ($\chi^2 = 34.8$, $p < 0.001$). Além disso, de maneira bastante interessante, os indivíduos do grupo CCL, cujos escores da LSS são maiores, queixaram-se mais frequentemente da memória do que os idosos com DA ($\chi^2 = 6.1$, $p = 0.048$). Assim, considerando que o desempenho da memória se encontra significativamente mais prejudicado nos idosos com DA dos que nos idosos com CCL, caso o grupo DA apresentasse plena percepção de suas limitações cognitivas o resultado não apenas seria o oposto como também se observaria uma frequência unânime de queixa com a memória nestes idosos.

Além de se diferenciarem com relação à frequência da queixa de memória, os grupos apresentaram diferenças em relação à intensidade com que se esquecem de fatos e acontecimentos ($\chi^2 = 26.0$, $p < 0.001$). Novamente os idosos com CCL (*média* $\pm$ *DP*: 2.7 ± 0.6) se queixam com maior intensidade da memória do que os idosos do grupo DA (*média* $\pm$ *DP*: 2.4 ± 0.8 ; $Z = -2.41$, $p = 0.016$) e do que o grupo controle (*média* $\pm$ *DP*: 1.6 ± 1.1 ; $Z = -4.7$, $p < 0.001$) (Figura 4).

Figura 4. Distribuição dos grupos segundo a intensidade da queixa de memória, São Paulo, 2009.

**p-valor maior ou igual a 0.05 representa significância estatística.

As barras de erro representam a média do erro padrão. Kruskal Wallis, ANOVA, *post hoc* com teste de Mann-Whitney.

No tocante ao traço de ansiedade, não foi observada diferença significativa na média dos escores do IDATE ($\chi^2 = 1.39$, $p = 0.499$, Kruskal Wallis), evidenciando que idosos do grupo DA (*média* $\pm$ *DP*: 34.5 ± 8.1), do grupo CCL (*média* $\pm$ *DP*: 33.3 ± 8.5) e do grupo controle (*média* $\pm$ *DP*: 34.8 ± 8.0) apresentaram a mesma predisposição em responder transitoriamente a um evento estressor.

No que diz respeito aos sintomas de depressão, evidenciou-se diferença significativa entre os grupos ($\chi^2 = 11.1$, $p = 0.004$, Kruskal Wallis). Os idosos do grupo controle apresentam escores menores (*média* $\pm$ *DP*: 1.4 ± 1.7) na ECDD do que o grupo CCL (*média* $\pm$ *DP*: 2.9 ± 2.5) e que o grupo DA (*média* $\pm$ *DP*: 3.8 ± 3.9), $Z > -2.62 = p < 0.009$ (*post hoc* com teste de Mann-Whitney). No entanto, não foi observada diferença entre os idosos com CCL e com DA ($Z = -0.49$, $p = 0.627$, *post hoc* com teste de Mann-Whitney).

6.1.3. Avaliação cognitiva

No tocante à avaliação cognitiva, os grupos apresentaram desempenho significativamente diferente na maioria dos testes, o que era esperado, considerando que a classificação em grupos ocorreu exatamente em circunstância da presença ou ausência de comprometimento cognitivo em concentrações distintas.

Em relação ao MEEM, observou-se diferença significativa entre os grupos ($\chi^2 = 56.5$, $p < 0.001$, Kruskal Wallis). Os idosos com DA apresentaram pior desempenho (*média* $\pm$ *DP*: 21.3 ± 3.2) em comparação com o grupo controle (*média* $\pm$ *DP*: 27.2 ± 1.8) e com o grupo CCL (*média* $\pm$ *DP*: 25.4 ± 2.4), ($Z > -5.10$, $p < 0.001$). Além disso, o grupo CCL evidenciou pior desempenho que o grupo controle ($Z = -3.10$, $p = 0.002$) (Figura 5).

Figura 5. Distribuição dos grupos segundo os escores no MEEM desempenho cognitivo global avaliado pelo MEEM. São Paulo, 2009.

**p-valor menor ou igual a 0.05 representa significância estatística.

As barras de erro representam a média do erro padrão. Kruskal Wallis, *post hoc* com teste de Mann-Whitney.

No desempenho no testes de extensão de dígitos, observou-se diferença significativa somente no teste EDI ($\chi^2 = 12.6$, $p = 0.002$, Kruskal Wallis). Os idosos DA apresentaram pior desempenho (*média* $\pm$ *DP*: 3.2 ± 0.9) em comparação com o grupo controle (*média* $\pm$ *DP*: 3.8 ± 1.3) e com o grupo CCL (*média* $\pm$ *DP*: 4.3 ± 1.4), ($Z > 3.4$, $p < 0.015$). Não foi observada diferença significativa entre o grupo CCL e o grupo controle ($Z = -1.2$, $p = 0.239$) (Figura 6).

Figura 6. Distribuição dos grupos segundo avaliação atencional e da memória operacional avaliado pelo teste de extensão de dígitos. São Paulo, 2009.

**p-valor menor ou igual a 0.05 representa significância estatística.

As barras de erro representam a média do erro padrão. Kruskal Wallis, *post hoc* com teste de Mann-Whitney.

Em relação ao desempenho no teste de figuras da BBAC, observou-se diferença significativa entre os grupos ($F(6.5, 351.4) = 18.7, p < 0.001$, ANOVA de duas vias para amostras repetidas). Os idosos com CCL apresentaram pior desempenho do que o grupo controle na memória incidental ($F(2,108) = 49.8, p < 0.001$), imediata ($F(2,108) = 59.9, p < 0.001$), aprendido ($F(2,108) = 73.6, p < 0.001$) e evocação tardia ($F(2,108) = 91.8, p < 0.001$), mas não evidenciaram diferença significativa no reconhecimento. Os indivíduos com DA apresentaram pior desempenho em todos os domínios do teste de figuras em comparação com os demais grupos ($F(2,108) > 14.7, p < 0.039$) (Figura 7A).

Além disso, observou-se diferença significativa entre os grupos nos testes de fluência verbal ($F(2,108) = 21.0, p < 0.001$) e desenho do relógio ($\chi^2 = 42.7, p < 0.001$, Kruskal Wallis). Os idosos com DA apresentaram desempenho pior que os demais grupos em ambos os testes ($p < 0.001$). No entanto, não foi observada diferença entre o grupo controle e CCL no teste de fluência verbal ($F(2,108) = 21.0, p = 0.221$) e desenho do relógio ($Z = -1.11, p = 0.267$). (Figura 7B).

Figura 7. Distribuição dos grupos segundo desempenho na BBAC. São Paulo, 2009.

Figura A: Teste de memória de figuras da BBAC, ANOVA, *post hoc* com teste de Tukey. Um asterisco indica p-valor menor ou igual 0.05 entre CCL e controle, enquanto dois asteriscos indicam p-valor menor ou igual a 0.05 entre DA e demais grupos.

Figura B: Fluência verbal, ANOVA, *post hoc* com teste de Tukey; Desenho do relógio, Kruskal Wallis, *post hoc* com teste de Mann-Whitney. Dois asteriscos indicam p-valor menor ou igual a 0.05 entre DA e demais grupos. As barras de erro representam a média do erro padrão.

6.1.4. Avaliação de *coping*

Conforme explicitado no item 5.4.4. do tópico “Casuística e métodos”, o inventário de *coping* classifica as estratégias de enfrentamento em oito estilos diferentes de acordo com a elaboração cognitiva e comportamental do indivíduo (confrontativo, evasivo, otimista, fatalista, emotivo, paliativo, sustentativo e autoconfiante).

Assim, obteve-se no grupo DA um predomínio do estilo otimista (n = 15, 46.9%) nos 32 idosos que foram capazes de responder às questões do instrumento, o que significa que esses indivíduos utilizam pensamentos otimistas, elaboração mental e comparações positivas sobre o problema. Já no grupo controle e CCL, observou-se o predomínio do estilo confrontativo, evidenciando que os idosos sem alterações cognitivas patológicas resolvem a situação de forma combativa, confrontando-se com a situação estressora (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos grupos segundo os estilos de *coping*. São Paulo, 2009.

Estilo de coping	Controle		CCL		DA	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Confrontativo	20	50.0	13	43.3	06	18.8
Evasivo	01	2.5	00	0.0	00	0.0
Otimista	11	27.5	07	23.3	15	46.9
Fatalista	01	2.5	02	6.8	01	3.1
Emotivo	02	5.0	03	10.0	01	3.1
Paliativo	01	2.5	00	0.0	01	3.1
Sustentativo	02	5.0	01	3.3	02	6.3
Autoconfiante	02	5.0	04	13.3	06	18.8
Total	40	100.0	30*	100.0	32*	100.0

*Alguns idosos apresentaram dificuldade de compreensão das perguntas dirigidas, não sendo possível, portanto, prosseguir com a aplicação do inventário durante a entrevista.

Embora a Tabela 2 mostre uma diferença na elaboração cognitiva e comportamental dos estilos de *coping* entre os grupos, não se alcançou significância estatística nesta análise comparativa ($\chi^2 = 15.8$, p = 0.328).

Considerando que grande parte dos estilos de *coping* ocorreu de forma pouco frequente nos dois grupos, optou-se por reagrupar os oito diferentes tipos de enfrentamento, classificando-o a partir da caracterização do foco de ação do *coping*, sendo eles a emoção e o problema.

Essa nova divisão em *coping* focado na emoção e *coping* focado no problema se constituiu imprescindível para as análises comparativas posteriores relacionadas às formas de enfrentamento das situações estressoras nos grupos DA, CCL e controle.

O reagrupamento dos oito estilos de *coping* se fundamentou nas definições explicitadas por Jalowiec - autora do inventário. Assim, os estilos confrontativo, evasivo, sustentativo, autoconfiante são classificados como *coping* focado no problema. Enquanto que os estilos emotivo, paliativo, otimista e fatalista representam estilos de *coping* focados na emoção.

Assim, após esse reagrupamento obtivemos um predomínio do *coping* focado no problema nos idosos do grupo controle e do grupo CCL. Já nos indivíduos com DA, observou-se um predomínio do coping focado na emoção. No entanto, não se evidenciou significância estatística nesta diferença ($\chi^2 = 1.54$, $p = 0.464$) (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição dos grupos segundo *coping* focado no problema e na emoção. São Paulo, 2009.

Tipo de coping	Controle		CCL		DA	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Problema	24	60.0	18	60.0	15	46.9
Emoção	16	40.0	12	40.0	17	53.1
Total	40	100.0	30*	100.0	32*	100.0

*Alguns idosos apresentaram dificuldade de compreensão das perguntas dirigidas, não sendo possível, portanto, prosseguir com a aplicação do inventário durante a entrevista.

6.2. Influências das características sócio-demográficas nos indicadores de estresse, desempenho cognitivo e estilos de *coping*

Considerando a heterogeneidade dos grupos em relação às características sócio-demográficas, tornou-se necessário verificar a influência das variáveis idade e escolaridade na avaliação dos indicadores de estresse, desempenho cognitivo e estilos de *coping*, a partir de análises correlacionais e modelo de regressão linear.

6.2.1 Influência da idade e escolaridade nos indicadores de estresse

Com relação às concentrações de cortisol, observou-se influência da idade nas concentrações deste hormônio somente no grupo DA ($F(1,38) = 4.2$, $\beta = 7.8$, $p = 0.049$). Assim, quanto maior a idade, maior a concentração de cortisol basal ($r = 0.313$, $p = 0.024$). Não foi evidenciada associação entre concentrações de cortisol e escolaridade em nenhum dos grupos.

No tocante à intensidade do estresse, evidenciou-se associação entre a escolaridade e os escores da LSS somente no grupo DA ($F(1,38) = 8.8$, $\beta = -3.7$, $p = 0.005$). Desta forma, quanto maior a escolaridade, menor a intensidade do estresse ($r = -0.43$, $p = 0.003$). Não foi evidenciada influência da idade nos escores da LSS em nenhum dos grupos.

No que diz respeito ao traço de ansiedade, observou-se influência da idade apenas no grupo controle ($F(1,37) = 5.4$, $\beta = -0.46$, $p = 0.025$). Assim, quanto maior a idade, menores os escores do IDATE ($r = -0.358$, $p = 0.013$). Já com relação à escolaridade, evidenciou-se associação entre esta variável e os escores do IDATE apenas no grupo DA ($F(1,37) = 9.5$, $\beta = -1.36$, $p = 0.004$), revelando que quanto mais anos de estudo, menores os escores do IDATE ($r = -0.451$, $p = 0.002$). Não foi observada nenhuma influência da idade ou escolaridade no traço de ansiedade dos idosos do grupo CCL.

Ademais, não foi evidenciada associação entre os escores na ECDD e idade ou escolaridade em nenhuma dos três grupos.

6.2.2 Influência da idade e escolaridade na avaliação cognitiva

No tocante ao desempenho cognitivo global, observou-se influência da escolaridade apenas no grupo controle ($F(1,37) = 14.0$, $\beta = 0.224$, $p = 0.001$) e no grupo CCL ($F(1,29) = 4.3$, $\beta = 0.174$, $p = 0.049$). Em ambos os grupos quanto maior a escolaridade, maior os escores no MEEM ($r > 0.346$, $p < 0.024$). Não foi observada associação entre idade e os escores no MEEM em nenhum dos grupos.

Com relação ao testes de extensão de dígitos, evidenciou-se influência da escolaridade apenas nos escores do teste EDI no grupo controle ($F(1,37) = 13.1$, $\beta = 0.153$, $p = 0.001$) e no grupo DA ($F(1,38) = 5.9$, $\beta = 0.138$, $p = 0.020$). Assim, em ambos os grupos, quanto maior a escolaridade, melhor o desempenho da memória operacional ($r > 0.367$, $p < 0.010$). Não foi evidenciada associação entre os escores do teste EDI e a idade em nenhum dos grupos.

No que diz respeito ao desempenho nos testes da BBAC, observou-se influência da idade e escolaridade apenas no teste de fluência verbal e no desenho do relógio.

Desta forma, evidenciou-se associação entre fluência verbal e escolaridade ($F(1,37) = 8.9$, $\beta = 0.425$, $p = 0.005$) somente no grupo controle. Nestes indivíduos, quanto maior a escolaridade, melhor a fluência verbal ($r = -0.495$, $p = 0.001$).

Já em relação ao desempenho no desenho do relógio, foi observada influência da idade apenas no grupo DA ($F(1,38) = 12.9$, $\beta = -0.234$, $p = 0.001$), revelando que quanto maior a idade, pior o desempenho neste teste ($r = -0.503$, $p < 0.001$).

6.2.3. Influência da idade e escolaridade na avaliação do *coping*

Considerando que, neste estudo, o *coping* se constitui em uma variável categórica e que o modelo de regressão linear, utilizado para análise associativa, requer que tanto as variáveis dependentes como as independentes sejam quantitativas, optou-se por recodificar a variável *coping*, transformando-a em

uma variável dummy, com a qual foi possível, então, verificar a influência da idade e escolaridade na avaliação do enfrentamento utilizado pelos três grupos.

Desta forma, observou-se associação entre escolaridade e *coping* apenas no grupo controle ($F(1,37) = 3.5$, $\beta = -0.035$, $p = 0.069$) e tendência à associação significativa no grupo DA $F(1,30) = 3.7$, $\beta = -0.064$, $p = 0.065$).

Desta forma, nas subseqüentes análises correlacionais e associativas entre os indicadores de estresse, avaliação cognitiva e de *coping* serão incluídas como covariáveis tanto a idade como a escolaridade com objetivo de verificar o efeito destas variáveis nos modelos estatísticos empregados.

6.3. Relação entre concentrações de cortisol, intensidade do estresse, sintomas de ansiedade e de depressão e queixa de memória

Considerando a suposta relação entre concentrações de cortisol e a manifestação do estresse, bem como seu envolvimento na ansiedade e depressão, optou-se por analisar a relação entre estas variáveis em cada grupo.

Cabe ressaltar que todos os resultados apresentados neste item foram controlados para as variáveis idade e escolaridade a partir de análises de correlação parcial.

Assim, verificou-se correlação positiva entre as concentrações de cortisol e os escores da LSS ($r = 0.409$, $p = 0.022$) somente no grupo CCL, explicitando que concentrações elevadas de cortisol se associaram à maior intensidade de estresse (Figura 8A).

Além disso, observou-se correlação entre as concentrações de cortisol e os escores da ECDD tanto no grupo controle ($r = -0.349$, $p = 0.034$), como no grupo CCL ($r = 0.381$, $p = 0.041$), sendo que, no grupo controle, maiores concentrações de cortisol se correlacionaram com menor intensidade de sintomas de depressão (Figura 8B). Enquanto que no grupo CCL, maiores concentrações de cortisol se associaram à maior intensidade dos sintomas de depressão (Figura 8C).

Não foi observada associação entre as concentrações de cortisol e o traço de ansiedade em nenhum dos grupos.

Figura 8. Correlações significativas entre concentrações de cortisol e indicadores subjetivos de estresse nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009.

Com o objetivo de investigar a suposta relação entre estresse, ansiedade e depressão, conduziram-se análises correlacionais parciais buscando verificar se estas variáveis se associavam entre si.

Neste sentido, observou-se que os escores da LSS se correlacionam positivamente com os escores do IDATE no grupo controle ($r = 0.626$, $p < 0.001$), no grupo CCL ($r = 0.697$, $p < 0.001$) e no grupo DA ($r = 0.450$, $p = 0.005$), evidenciando que a maior predisposição em responder ansiosamente a um evento estressor se associou à maior intensidade do estresse (Figura 9). Considerando estas correlações moderadamente positivas observadas nos três grupos, optou-se por verificar a capacidade do traço de ansiedade em prever a intensidade do estresse. Desta forma e utilizando do modelo de regressão linear simples, evidenciou-se que o traço de ansiedade contribui em 40% com a variabilidade da intensidade do estresse no grupo controle, 48% no grupo CCL e 33% no grupo DA. Esses dados demonstram que o traço de ansiedade influencia a manifestação do estresse, intensificando-a em diferentes concentrações a depender da presença e do grau de comprometimento cognitivo.

Figura 9. Correlação significativa entre os escores da LSS e os escores do IDATE nos idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009.

No tocante a relação entre sintomas de estresse e de depressão, observou-se correlação positiva entre os escores da LSS e os escores da ECDD tanto no grupo CCL ($r = 0.616$, $p < 0.001$) como no grupo controle ($r = 0.417$, $p = 0.010$).

Assim, para estes indivíduos, maior a intensidade dos sintomas de estresse se associou à maior intensidade dos sintomas de depressão (Figura 10).

Figura 10. Correlações significativas entre os escores da LSS e os escores da ECDD nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009.

No que diz respeito à relação entre traço de ansiedade e sintomas de depressão, observou-se somente no grupo CCL correlação positiva entre os escores do IDATE e os escores da ECDD ($r = 0.557$, $p = 0.002$), revelando que a maior predisposição em responder ansiosamente a um evento estressor se associou à maior intensidade dos sintomas de depressão (Figura 11).

Figura 11. Correlação significativa entre os escores do IDATE e os escores da ECDD nos idosos do grupo CCL. São Paulo, 2009.

Diante do exposto, verificou-se que somente no grupo CCL todos os indicadores subjetivos de estresse se correlacionam entre si, enquanto que as concentrações de cortisol se associam somente aos sintomas de estresse e de depressão.

Em contrapartida, no grupo DA nenhum destes indicadores estão correlacionados, exceto o traço de ansiedade que parece predizer a intensidade do estresse nos três grupos.

6.3.1. Relação entre indicadores de estresse e queixa de memória

Visando verificar possível associação entre os indicadores de estresse (cortisol, LSS, IDATE e ECDD) e queixa de memória nos três grupos, foram

conduzidas análises de correlação entre estas variáveis. Foi observada correlação positiva somente entre escores do LSS e queixa de memória no grupo controle ($r = 0.498$, $p = 0.001$) e no grupo CCL ($r = 0.482$, $p = 0.006$) (Figura 12). Entretanto, não foi verificada correlação significativa entre estas variáveis nos idosos com DA. Já em relação às concentrações de cortisol, escores do IDATE e da ECDD não foram observadas correlações significativas com queixa de memória em nenhum dos grupos ($p > 0.10$).

Confirmando a relação de associação entre as variáveis LSS e queixa de memória, verificou-se que no grupo controle a queixa de memória contribui com 25% da variabilidade nos escores do LSS ($F(1, 38) = 12.5$, $\beta = 0.498$, $p = 0.001$) e com 23% desta variabilidade no grupo CCL ($F(1, 38) = 8.8$, $\beta = 0.482$, $p = 0.006$).

Figura 12. Correlações significativas entre intensidade de estresse (escores LSS) e queixa de memória nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009.

6.4. Indicadores de estresse e desempenho cognitivo

Considerando a possível associação entre estresse, cortisol e desempenho cognitivo, buscou-se verificar as possíveis associações entre estas variáveis nos três grupos a partir dos coeficientes de correlação e do modelo de regressão linear. Cabe ressaltar que em todas as análises apresentadas, as variáveis idade e escolaridade foram incluídas como covariáveis a fim de investigar sua influência no tratamento estatístico, sendo excluídas do modelo quando não verificado nenhum efeito.

6.4.1. Relação entre concentrações de cortisol e desempenho cognitivo

6.4.1.1. Relação entre concentrações de cortisol e desempenho cognitivo global

O desempenho cognitivo global consiste nos resultados obtidos no desempenho no MEEM.

Desta forma, não foi verificada associação significativa entre as concentrações de cortisol e os escores no MEEM em nenhum dos grupos ($p > 0.10$), evidenciando que, neste estudo, o cortisol não está correlacionado com o desempenho cognitivo global.

Considerando que o MEEM avalia o funcionamento cognitivo de uma maneira genérica com testes que avaliam outras funções além da memória, era esperada ausência de correlação com cortisol, uma vez, que a interação deste glicocorticóide com as estruturas cerebrais envolve a participação de receptores específicos que, como explicitado anteriormente, encontram-se exclusivamente no hipocampo, no córtex prefrontal e na amígdala, regiões intrinsecamente envolvidas na memória.

6.4.1.2. Relação entre concentrações de cortisol e desempenho da memória operacional

Conforme explicitado anteriormente, a memória operacional foi avaliada a partir dos escores do testes de EDI, sendo o desempenho atencional verificado no teste de EDD.

Assim, não foi observada correlação entre as concentrações de cortisol e os escores do teste de EDD e EDI em nenhum dos grupos ($p > 0.10$), evidenciando que, neste estudo, este hormônio não está associado nem ao desempenho atencional, nem à memória operacional.

6.4.1.3. Relação entre concentrações de cortisol e desempenho da memória declarativa

Considerando que a memória declarativa foi avaliada a partir do teste de figuras da BBAC e que este teste possui 05 etapas distintas, nas quais diferentes estágios da memória declarativa são avaliados, optou-se por verificar a relação entre memória declarativa e cortisol utilizando os escores de cada etapa e o escore total do teste constituído pela soma dos pontos obtidos em cada um dos estágios.

Assim, nos idosos do grupo controle foi observada correlação positiva entre evocação tardia e concentrações de cortisol ($r = 0.435$, $p = 0.005$), indicando que os escores deste estágio de memória na BBAC se associaram com maiores concentrações de cortisol (Figura 13). Em contraste, no grupo CCL foi observada correlação negativa entre cortisol e memória imediata ($r = - 0.582$, $p = 0.001$) e aprendido ($r = - 0.451$, $p = 0.011$), indicando que os menores escores nestes estágios da memória declarativa se associaram às maiores concentrações de cortisol (Figura 13). Já no grupo DA, nenhuma correlação significativa foi observada ($p > 0.05$).

Figura 13. Correlações significativas entre cortisol salivar e diferentes estágios da memória declarativa nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009.

Em relação ao escore total da BBAC, a direção oposta observada entre a correlação nos idosos saudáveis e no grupo CCL se manteve. Nos idosos do grupo controle, observou-se correlação positiva entre o escore total do teste de figuras da BBAC e as concentrações de cortisol ($r = 0.416$, $p = 0.008$), enquanto

que nos indivíduos com CCL, verificou-se correlação negativa ($r = -0.449$, $p = 0.011$). Em contraste, não foi verificada correlação entre as concentrações de cortisol e o desempenho da memória no grupo DA. Desta forma, em idosos cognitivamente saudáveis elevadas concentrações de cortisol estão associados ao melhor desempenho da memória, enquanto que nos indivíduos com CCL este glicocorticoide se correlaciona com o pior desempenho da memória declarativa (Figura 14).

Figura 14. Correlações significativas entre cortisol salivar e memória declarativa nos idosos do grupo controle e CCL. São Paulo, 2009.

Considerando a correlação entre concentrações de cortisol e desempenho da memória adicionado ao fato de que esta associação poderia ser influenciada pela idade e escolaridade, a análise de regressão múltipla foi conduzida utilizando cortisol, idade e escolaridade como as variáveis independentes e o escore total do teste de figura da BBAC como a variável dependente. Assim, idade e escolaridade não evidenciaram nenhuma influência na associação entre cortisol e memória ($p > 0.20$), sendo, portanto, removidas do modelo. No entanto, evidenciou-se que as concentrações de cortisol estão associadas com o

desempenho da memória nos idosos com CCL e nos indivíduos do grupo controle. No grupo CCL, as concentrações de cortisol estavam associadas com baixo desempenho da memória declarativa ($F = 7.318$, $\beta = -0.449$, $p = 0.011$), explicando 20.2% da sua variabilidade. Em contrapartida, no grupo controle, as concentrações de cortisol se associaram com bom desempenho da memória ($F = 7.550$, $\beta = 0.412$, $p = 0.009$), contribuindo com 16.9% da variabilidade observada no desempenho da memória declarativa. Nos idosos com DA, nenhuma associação significativa entre cortisol e memória foi observada ($p > 0.10$).

Ademais, não foi observada associação entre as concentrações de cortisol e os escores dos testes de fluência verbal e desenho do relógio em nenhum dos grupos ($p > 0.10$).

6.4.2. Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho cognitivo

6.4.2.1. Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho cognitivo global

Não foi observada associação significativa entre os escores do MEEM, intensidade de estresse, traço de ansiedade e sintomas de depressão em nenhum dos três grupos ($p > 0.10$).

6.4.2.2. Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho da memória operacional

Não foi observada correlação significativa entre os escores dos testes de extensão de dígitos (EDD, EDI) e os escores da LSS, do IDATE e da ECDD ($p > 0.10$).

6.4.2.3. Relação entre intensidade do estresse, ansiedade e depressão e o desempenho da memória declarativa

Somente no grupo DA, observou-se correlação negativa entre os escores do teste de figuras da BBAC e os escores da ECDD ($r = -0.447$, $p = 0.006$), evidenciando que, nestes idosos, quanto maior a intensidade de sintomas de depressão, pior o desempenho da memória declarativa (Figura 15).

Não foi evidenciada associação entre intensidade do estresse, ansiedade, depressão e memória declarativa nos demais grupos ($p > 0.10$).

Figura 15. Correlação significativa entre sintomas de depressão e memória declarativa nos idosos com DA. São Paulo, 2009.

6.5. Indicadores de estresse e *coping*

Com base no pressuposto da que existe uma associação entre o tipo de *coping* e o estresse, optou-se por analisar a relação entre estas variáveis nos três grupos.

Assim, embora concentrações mais elevadas de cortisol tenham sido observadas nos indivíduos que elegem o estilo de *coping* focado na emoção, esta diferença não foi significativa em nenhum dos grupos ($p > 0.10$) (Figura 16).

Figura 16. Concentrações de cortisol segundo tipo de coping em idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009.

ANOVA. As barras de erro representam a média do erro padrão.

Com relação à intensidade de estresse, observou-se, no grupo CCL, que os indivíduos que elegem o *coping* focado na emoção (*média* $\pm$ *DP*: 57.5 ± 18.8) apresentam, em média, maior intensidade dos sintomas de estresse do que aqueles que utilizam o coping focado problema (*média* $\pm$ *DP*: 39.7 ± 25.5) ($F(1, 28) = 4.3$, $p = 0.048$). Nos demais grupos, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0.10$) (Figura 17).

Figura 17. Intensidade de estresse segundo o tipo de *coping* em idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009.

**p-valor menor ou igual 0.05 indicam significância estatística.
ANOVA duas vias. As barras de erro representam a média do erro padrão.

Além disso, também não foi evidenciada relação entre tipo de *coping*, traço de ansiedade e sintomas de depressão em nenhum dos grupos ($p > 0.10$).

6.6. *Coping* e desempenho cognitivo

Considerando o envolvimento da cognição na elaboração das estratégias de enfrentamento, optou-se por analisar a relação entre o desempenho cognitivo e os estilos de *coping* nos três grupos.

6.6.1 Relação entre *coping* e desempenho cognitivo global

No tocante ao desempenho cognitivo global, embora os indivíduos que elegeram o *coping* focado no problema tenham apresentado melhor desempenho no MEEM, esta associação não foi estatisticamente significativa em nenhum dos grupos ($p > 0.10$) (Figura 18).

Figura 18. Desempenho cognitivo global segundo tipo de *coping* em idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009.

Mann-Whitney. As barras de erro representam a média do erro padrão.

6.6.2. Relação entre *coping* e desempenho da memória operacional

Em relação à memória operacional, evidenciou-se, somente no grupo DA, associação entre os escores dos testes de EDI e o tipo de *coping* utilizado ($Z = -2.2$, $p = 0.028$). Assim, neste grupo, os indivíduos que elegem o *coping* focado no problema (*média* $\pm$ *DP*: 3.8 ± 1.1) apresentam melhor desempenho nos teste

de memória operacional do que os idosos que utilizam o *coping* focado na emoção (*média ± DP*: 2.9 ± 0.7) (Figura 19).

Figura 19. Desempenho da memória operacional segundo o tipo de *coping* em idosos do grupo controle, CCL e DA. São Paulo, 2009.

**p-valor menor ou igual a 0.05.

Mann-Whitney. As barras de erro representam a média do erro padrão.

6.6.3. Relação entre *coping* e desempenho da memória declarativa

Em relação à memória declarativa, não foi observada associação significativa entre o escore total do teste de figuras da BAAC e o tipo de *coping* ($p > 0.10$).

7. DISCUSSÃO

Conforme extensamente explanado na introdução deste estudo, a percepção de uma situação estressora desencadeia a liberação de concentrações elevadas de glicocorticóides, cuja inibição da produção depende fundamentalmente de estruturas hipocampais e do córtex prefrontal preservado.

Neste sentido, considerando evidências da literatura a respeito da presença de atrofia hipocampal tanto em idosos com CCL como naqueles com DA, a condução da discussão dos resultados anteriormente apresentados será direcionada à interpretação das associações observadas entre cortisol, estresse, *coping* e desempenho cognitivo no envelhecimento cognitivo normal e patológico.

7.1 Concentrações de cortisol e intensidade de estresse

Estudos em animais têm demonstrado extensivamente efeitos neurotóxicos dos glicocorticóides, em níveis elevados, principalmente na região hipocampal durante o processo de envelhecimento ⁽³⁸⁻⁴¹⁾. Em humanos, evidências apontam para uma associação significativa entre atrofia hipocampal e concentrações elevadas de cortisol ⁽³⁾. Ademais, existem indícios sugerindo que concentrações altas de corticosterona danificam neurônios hipocampais, diminuindo a interação entre os receptores de glicocorticóides e, conseqüentemente, bloqueando a inibição da produção de mais glicocorticóides, mantendo, assim, elevadas as concentrações de cortisol num ciclo vicioso ⁽⁴²⁾.

Desta forma, considerando que idosos com DA e CCL apresentam disfunção hipocampal e da região prefrontal sob intensidades diferentes, este estudo levantou a hipótese de que idosos com DA apresentariam concentrações de cortisol mais elevadas do que indivíduos com CCL e que estes, por sua vez, apresentariam concentrações deste hormônio maiores do que idosos cognitivamente saudáveis.

Assim, embora tenha sido observado um gradiente crescente das concentrações de cortisol do grupo controle ao grupo DA, esta diferença não alcançou significância estatística, apenas um aumento marginalmente significativo das concentrações de cortisol do grupo DA em relação ao grupo controle.

Pressupondo que os idosos com CCL e com DA apresentam certo grau de atrofia hipocampal, ainda que em graus distintos, estes achados são conflitantes à concepção de que disfunções hipocampais interferem na retroalimentação negativa do eixo HPA e, conseqüentemente, contribui para a manutenção de concentrações elevadas de cortisol.

Embora alguns estudos tenham demonstrado concentrações de cortisol levemente elevadas em idosos com DA, existem evidências um tanto contraditórias a respeito do papel neurotóxico dos glicocorticóides nestes indivíduos. Primeiramente, ainda que alguns autores tenham relatado concentrações basais elevadas de cortisol no plasma e na urina destes pacientes ^(73, 74, 76, 78, 146), outros não obtiveram êxito nesta observação ^(80,147). Além disso, não há evidências de que esta hipercortisolemia seja mantida ao longo da evolução da doença e nos estágios moderados da mesma ⁽⁷⁷⁾, sugerindo que a elevação das concentrações de cortisol possa ser transitória e seja, em parte, em função da manifestação do estresse decorrente das modificações cotidianas da doença em sua fase leve ou da manifestação de quadros depressivos. Resultados obtidos em amostras de líquido evidenciaram concentrações mais altas de cortisol nos idosos com DA do que nos indivíduos saudáveis, mas esta diferença não foi observada entre controles e grupo CCL ⁽⁸³⁾. Estudo desenvolvido *postmortem* relevou, no líquido, concentrações de cortisol 83% mais elevadas nos idosos com DA em comparação a controles jovens. Entretanto ao comparar o mesmo grupo com idosos maiores de 65 anos esta diferença não foi observada ⁽¹⁴⁸⁾. De maneira bastante intrigante, esta ambigüidade também se mantém nos resultados obtidos com uso de dexametasona (importante supressor de glicocorticóide). Alguns autores evidenciaram diferenças significativas nas concentrações de cortisol após administração de dexametasona ^(75,78,122), outros autores observaram que esta diferença ocorria em apenas 50% dos pacientes ⁽¹⁴⁹⁾ e há ainda evidências de

respostas normais nos idosos com DA após o teste de supressão com dexametasona ⁽¹⁵⁰⁾. Ademais, embora em menor volume, alguns estudos analisaram concentrações de cortisol na saliva, que também relevaram resultados controversos. Nos idosos com DA foram verificadas concentrações significativamente mais elevadas do que em idosos controles ⁽¹³⁵⁾. Já entre idosos com CCL, alguns autores demonstraram concentrações de cortisol mais elevadas no período da manhã, mais especificamente, imediatamente antes e 15 minutos após acordar, embora não tenha sido observada diferença expressiva na concentração basal de cortisol analisada ao longo do dia ⁽⁸²⁾. Entretanto, outros autores não observaram diferença significativa entre CCL e controles ⁽⁸¹⁾.

Ainda neste cenário de contrariedades observadas nas concentrações de cortisol analisadas em diferentes materiais biológicos (urina, plasma, líquido e saliva), outro aspecto importante e que merece ser destacado diz respeito ao horário de coleta do material. Na grande maioria dos estudos as amostras para análise de cortisol foram colhidas no período da manhã em horários fixos para todos os participantes, sem respeitar o horário habitual de acordar do paciente. Neste sentido, alguns autores recentemente relataram a existência de uma janela temporal de até duas horas após o despertar para a realização da coleta de cortisol em idosos com DA ⁽¹³⁵⁾. Neste aspecto, o presente estudo corrobora esta metodologia, além de contemplar a coleta das amostras de saliva em ambiente domiciliar, mediante evidências de associação entre o aumento do cortisol e a chegada ao hospital ou laboratório onde os participantes eram testados ^(10, 18).

Além disto, outro aspecto metodológico bastante relevante se refere à inclusão, num mesmo grupo, de pacientes em diferentes estágios da doença. Em alguns destes estudos, foi observada a inclusão, no mesmo grupo, de idosos classificados como DA moderada e DA leve ^(79, 122, 136) e em outros idosos com DA leve e muito leve ⁽⁸⁴⁾. Neste sentido, questiona-se se análises conduzidas separadamente produziram os mesmos resultados observados quando estes grupos foram analisados em conjunto.

Curiosamente, evidências recentes relevaram que as concentrações de cortisol eram mais elevadas em função da presença do alelo E4 da APOE tanto nos idosos com DA como nos idosos controles ⁽¹⁵¹⁾. Além disso, não foi

observada diferença nas concentrações de cortisol entre DA e controles que possuíam o alelo E3 ou E2 da APOE ⁽¹⁵¹⁾. Esta variabilidade genotípica talvez possa explicar a contrariedade dos resultados encontrados nos diferentes estudos e a ausência de diferença significativa observada nas concentrações de cortisol entre DA, CCL e controles do presente estudo.

Diante do exposto, possivelmente diferenças metodológicas relacionadas à inclusão de sujeitos, amostras de material biológico, bem como horários de coleta destas amostras, além das características genotípicas dos indivíduos possam explicar resultados tão conflitantes em relação à diferença nas concentrações de cortisol entre idosos saudáveis, com CCL e com DA. Talvez, estudos conduzidos com métodos semelhantes, respeitando a seleção de indivíduos distribuídos em diferentes estágios da doença, bem como a utilização de amostras de saliva coletadas ao longo do dia de acordo com o padrão circadiano do cortisol, além da inclusão de análises genéticas possam realmente esclarecer se idosos com comprometimento cognitivo apresentam concentrações elevadas de cortisol em comparação aos idosos saudáveis.

Além da concepção de que a atrofia hipocampal presente nos idosos com comprometimento cognitivo e, conseqüentemente, a diminuição da sensibilidade à inibição do eixo HPA, seja um dos fatores relacionados ao aumento dos níveis de glicocorticóides, questiona-se se as concentrações elevadas de cortisol nestes indivíduos não estariam também relacionadas à presença de estresse crônico desencadeado pela percepção de suas limitações cognitivas.

O cortisol representa prioritariamente um hormônio do estresse, o qual se manifesta em situações novas, imprevisíveis, nas quais o indivíduo tem pouco ou nenhum controle sobre a situação e nas quais um componente importante da sua auto-identidade pode ser negativamente avaliado, p.ex. a intelectualidade ⁽¹¹⁾.

Assim, pressupondo que a percepção das limitações cognitivas pode representar um evento estressor, uma vez que expõe o indivíduo a situações inéditas, imprevisíveis, incontroláveis e que ameaçam a sua auto-identidade, torna-se razoável postular que idosos com comprometimento cognitivo estejam submetidos a uma situação potencialmente desencadeadora de estresse e que, conseqüentemente, suas concentrações de cortisol estejam elevadas.

Desta forma, procurando verificar se as concentrações de cortisol estariam associadas nestes indivíduos não apenas à disfunção hipocampal e conseqüente desinibição do eixo HPA, mas também em função da exposição repetida e prolongada a situações potencialmente estressoras, foi investigada a intensidade de estresse dos idosos com DA, CCL e controle.

Assim, embora sem significância estatística, os idosos com CCL apresentaram maior intensidade de estresse do que os idosos com DA e controle. Diante da ausência de significado estatístico, procurou-se investigar a relação entre concentrações de cortisol e intensidade do estresse. Desta forma, evidenciou-se associação significativa entre maior intensidade do estresse e concentrações elevadas de cortisol somente no grupo CCL.

Estes achados confirmam, pelo menos nos indivíduos com CCL, a hipótese de que a concentração de cortisol não decorra apenas da disfunção no eixo HPA, mas também está associada à exposição a uma situação estressora, no caso, a percepção das limitações cognitivas.

Esta interpretação também pode ser sustentada pelo fato de que os idosos com CCL apresentaram queixas mais frequentes em relação à memória e mais intensas do que os idosos do grupo DA e controle.

Assim, nos idosos com CCL, a exposição repetida a situações nas quais se tornam evidentes as limitações cognitivas desencadearia uma resposta de estresse, contribuindo para a elevação das concentrações de cortisol e para a percepção subjetiva de estar estressado. Possivelmente no grupo DA, a percepção das próprias limitações cognitivas e funcionais esteja parcialmente comprometida, uma vez que, nestes idosos a queixa em relação à memória, que deveria ter sido unânime no grupo dado o grau de comprometimento cognitivo, revelou-se não apenas menos frequente como também menos intensa do que nos idosos com CCL. Isto explica, ainda que parcialmente, a ausência de correlação significativa entre cortisol e sintomas de estresse nos idosos com DA e sugere que as concentrações elevadas deste glicocorticóide relatadas nos diferentes estudos com DA decorram muito mais da desregulação na atividade do eixo HPA pela disfunção hipocampal do que em função da experiência de situações percebidas como estressoras. Entretanto, considerando que os resultados de

correlação apenas indicam relações associativas, nenhuma conclusão sobre causa e efeito pode ser conduzida.

Cabe ressaltar, que considerando que o estresse consiste numa experiência individual e que traços de personalidade podem interferir na percepção e reação a situações potencialmente estressoras ^(5,9), a intensidade do estresse poderia estar relacionada a fatores de natureza pessoal. No entanto, observou-se que os três grupos apresentaram o mesmo traço de ansiedade, revelando que estes indivíduos possuíam a mesma predisposição em responder transitoriamente a um evento estressor, ou seja, o traço de ansiedade teve um potencial de influência semelhante nos três grupos. Entretanto, a inclusão de outros componentes relacionados ao traço de personalidade poderá reforçar esta interpretação em estudos futuros.

Cabe esclarecer, ainda, que na nossa personalidade e em nosso caráter, existe uma predisposição para mobilizarmos ansiedade com maior ou menor intensidade, caracterizando-nos, grosseiramente, como pessoas mais ou menos ansiosas. Este traço de ansiedade, embora não se constitua num determinismo, representaria a tendência mais provável de resposta ansiosa de uma pessoa diante de uma situação ansiogênica. Este traço, embora perene, pode sofrer modificações ao longo da vida em decorrência das experiências vividas e do aprendizado que estas experiências proporcionam ⁽¹¹⁸⁾.

Além do traço de personalidade, a depressão também constitui um importante fator de influência nas concentrações de cortisol, uma vez que indivíduos com transtornos depressivos podem apresentar alterações nas concentrações deste glicocorticóide ^(119,120).

Neste sentido, e considerando que os idosos com DA apresentaram maior escore médio na ECDD do que o grupo controle, as concentrações de cortisol marginalmente mais elevadas no grupo DA poderiam ser decorrente da presença de depressão. No entanto, não foi evidenciada correlação entre os sintomas de depressão e as concentrações de cortisol neste grupo.

Já no grupo CCL, observou-se correlação entre cortisol e os escores da ECDD. Entretanto, os escores médios obtidos com a ECDD não caracterizaram quadro depressivo em nenhum dos grupos, uma vez que eram inferiores à

pontuação de corte sugestiva de depressão. Na verdade, a intensidade dos sintomas depressivos observada neste grupo sugere favoravelmente à manifestação de estresse, uma vez que, observou-se correlação positiva entre os escores da LSS e da ECDD, na qual a maior a intensidade do estresse se associou à intensidade de sintomas de depressão.

Adicionalmente, estes achados reforçam a ideia de que nos idosos com CCL, as concentrações de cortisol podem ser decorrentes não apenas da desregulação do eixo HPA, mas também da exposição repetida a situações de estresse, cuja intensidade de manifestação é acompanhada de sintomas depressivos.

7.2 Concentrações de cortisol, intensidade de estresse e desempenho cognitivo

Considerando evidências a respeito da associação entre desempenho da memória e concentrações basais de cortisol em idosos saudáveis ^(3,48,49,121), tornou-se necessário investigar a relação entre este glicocorticóide e o desempenho da memória declarativa de idosos com CCL e DA.

Neste estudo, verificou-se que o desempenho da memória declarativa nos idosos do grupo controle está positivamente correlacionado com as concentrações de cortisol, enquanto que nos idosos com CCL foi observada correlação negativa. Nos idosos com DA não foi evidenciada nenhuma associação.

Estes achados reforçam a concepção de que o desempenho da memória pode ser modulado a depender das concentrações de cortisol circulantes ^(2,4), sendo esta relação representada a partir de uma função em “U” invertido. Nesta relação, a razão da ocupação dos receptores MR/GR exerce um papel central no direcionamento das modificações no desempenho cognitivo induzidas por glicocorticóides. Assim, a razão elevada de ocupação dos receptores MR/GR (MR estão saturados, enquanto que os GR estão parcialmente ocupados) tem sido fortemente associada ao máximo desempenho da memória. No entanto, a

baixa razão de ocupação dos receptores MR/GR, devido a concentrações altas ou baixas de cortisol, resultaria no pior desempenho da memória ^(2,4).

Curiosamente, o presente estudo evidenciou associações em direções opostas entre desempenho da memória e cortisol em indivíduos com CCL e idosos saudáveis mesmo mediante exposição a concentrações basais semelhantes de cortisol. Estes achados sugerem que os níveis ideais de glicocorticóides para o melhor desempenho da memória podem ser diferentes a depender da presença ou ausência de comprometimento cognitivo patológico.

Embora a função em “U” invertido entre cortisol e memória tenha sido demonstrada em jovens ⁽¹³⁶⁾ e idosos saudáveis ⁽³⁷⁾, ainda não estão disponíveis na literatura resultados que comparem a mesma associação em idosos com comprometimento cognitivo. Não obstante, alguns autores ⁽⁴⁾ demonstraram que, além da concentração de cortisol, o desequilíbrio, em número, dos receptores MR e GR também estão associados à deterioração da função cognitiva. Neste sentido, considerando que indivíduos com CCL apresentam certo grau de disfunção hipocampal e de estruturas do córtex prefrontal ⁽¹³⁷⁾ podendo, consequentemente, exibir diminuição dos receptores de glicocorticóides, pode-se postular que o limite entre concentrações benéficas e prejudiciais de cortisol sejam diferentes em função da disponibilidade destes receptores. Assim, determinadas concentrações de cortisol são suficientes para saturar os receptores MR e GR levando a alta razão de ocupação MR/GR e, consequentemente, ao baixo desempenho da memória no grupo CCL. Enquanto que, sob estas mesmas concentrações seria observada ocupação parcial dos receptores GR nos idosos saudáveis, levando a baixa razão de ocupação MR/GR o que se associa a um melhor desempenho da memória. Já nos idosos com DA, a ausência de correlação significativa entre cortisol e memória, pode ser explicada em função de evidências de que a associação entre disfunção do eixo HPA e comprometimento da memória parece ser relevante apenas em estágios bem iniciais da doença, uma vez que esta disfunção não piora com comprometimento cognitivo adicional ⁽⁷⁷⁾. Entretanto, estudos conduzidos em modelos animais de envelhecimento cognitivo patológico são necessários para investigar a relação entre disponibilidade de receptores de glicocorticóides e desempenho da

memória mediante exposição a situações estressantes para confrontar esta hipótese.

Adicionalmente, observou-se, neste estudo, associação entre cortisol e memória em estágios diferentes de seu processamento nos idosos saudáveis comparados com o grupo CCL. Novamente correlação positiva entre cortisol e memória foi evidenciada no grupo controle e correlação negativa no grupo CCL. Entretanto, no grupo controle esta associação significativa foi evidenciada na evocação tardia da informação aprendida, enquanto que nos idosos com CCL a correlação do cortisol foi observada com a memória imediata e aprendizado, sugerindo que além da possibilidade de limites distintos entre concentrações ideais de cortisol para o melhor desempenho da memória, esta associação ocorre em etapas distintas do processamento mnemônico. Estes achados corroboram tanto estudos conduzidos em idosos saudáveis como nos idosos com CCL ^(37, 81).

Em síntese, o presente estudo sugere que quanto maiores as concentrações de cortisol nos idosos com CCL, pior seu desempenho da memória. Em estudos prévios, a correlação negativa observada entre cortisol e memória em indivíduos com comprometimento cognitivo também tem sido interpretada segundo a ausência de inibição do eixo HPA, o que produziria hipercortisolemia e mais dano hipocampal em um ciclo vicioso ^(42,73,81). Sob esta óptica, a associação negativa entre desempenho da memória declarativa e concentrações de cortisol poderia ser analisada considerando que o baixo desempenho cognitivo observado nos idosos com CCL seria, em parte, o resultado do efeito neurotóxico de concentrações elevadas de cortisol aos neurônios hipocampusais. Estes neurônios, uma vez, danificados produziram diminuição na sensibilidade do eixo HPA ao feedback negativo, em função da menor interação do cortisol com seus receptores específicos localizados no hipocampo.

No entanto, considerando que os achados obtidos no presente estudo são dados correlacionais, outra possível interpretação para a correlação entre cortisol e memória em idosos com CCL poderia ser que quanto pior o desempenho cognitivo, maiores as concentrações de cortisol, ou seja, ao invés do cortisol produzir prejuízo cognitivo, seria a percepção do prejuízo cognitivo que produziria elevadas concentrações de cortisol. Levando-se em conta que a

maioria dos desafios cotidianos relatados por indivíduos com CCL estão associados às suas habilidades mnemônicas e, considerando que a amostra de CCL deste estudo apresenta consciência de seus déficits cognitivos e de sua condição diagnóstica, pode-se argumentar que as sensações de falta de controle sobre o caráter neurodegenerativo da doença, bem como a antecipação das consequências negativas deste processo, poderiam produzir uma ausência de habituação ao estresse cotidiano, estimulando, conseqüentemente, a secreção de cortisol. Esta interpretação pode ser sustentada mediante a presença de correlação positiva e significativa entre intensidade de estresse e concentrações de cortisol somente nos idosos com CCL, evidenciando associação entre maior intensidade de estresse e concentrações mais elevadas de cortisol. Ademais, embora não tenha sido evidenciada correlação entre intensidade de estresse e o escore total do testes de figuras da BBAC, foi observada correlação negativa entre o subitem “memória imediata” deste mesmo teste de figuras e a intensidade do estresse ($r = - 0.366$, $p = 0.043$, dado não demonstrado nos resultados), revelando associação entre pior desempenho da memória e maior intensidade do estresse. Mediante estas interpretações, não seria a produção de cortisol que levaria ao comprometimento da memória, mas a consciência dos déficits cognitivos e da evolução do quadro é que produziriam concentrações elevadas de cortisol em resposta ao estresse. Entretanto, os presentes dados foram baseados em estudo transversal e, portanto, nenhuma consideração sobre causa e efeito pode ser conduzida. Assim, sugerem-se abordagens longitudinais, incluindo análise de percepção do estresse e traços de personalidade com o objetivo de promover resultados e conclusões mais consistentes.

Além disso, embora este estudo tenha replicado o padrão de desempenho cognitivo obtido em estudos prévios nos idosos com CCL e com DA ^(102,103), somado ao fato de que os presentes resultados corroboram achados longitudinais descritos na literatura ⁽⁷⁷⁾, alguns estudos evidenciaram correlação negativa e significativa entre memória e concentrações basais de cortisol em idosos com DA ^(79,84,122). Entretanto, nestes estudos, a intensidade da doença foi selecionada de acordo com a pontuação da escala Clinical Dementia Rating (CDR) ⁽¹⁵²⁾, cujos escores variam de 0 a 3, representando nenhum comprometimento,

comprometimento moderado ou comprometimento grave. Assim, nestes estudos foram incluídos idosos com DA leve a moderada ($CDR = 1$ e $CDR = 2$), indicando que estas amostras eram mais heterogêneas do que a amostra do presente estudo. Apesar dos idosos, em nosso estudo, terem sido classificados quanto à intensidade da doença a partir de outro critério, nenhum participante com $CDR = 2$ foi incluído na amostra estudada. Ademais, embora alguns autores ⁽⁸⁴⁾ tenham demonstrado correlação negativa entre concentrações de cortisol e desempenho cognitivo em uma amostra de idosos com DA muito leve ($CDR = 0.5$) e leve ($CDR = 1.0$) distribuídos no mesmo grupo, nenhuma associação significativa foi encontrada quando o grupo com DA leve foi analisado separadamente, o que pressupõe que os participantes com DA muito leve, que representavam 70% da amostra estudada por estes autores, contribuíram para a correlação significativa observada. Neste sentido, torna-se relevante mencionar que para alguns autores pacientes com $CDR = 0.5$ podem ser considerados indivíduos com CCL ⁽⁵⁸⁾. Assim, é possível que esta correlação relatada represente muito mais evidências obtidas em idosos com CCL do que em idosos com DA.

De maneira intrigante, na amostra de idosos saudáveis deste estudo, concentrações ideais de cortisol se revelaram associadas à melhor desempenho da memória. Entretanto, estes dados contradizem a atual literatura, na qual a longa exposição às alterações circadianas de cortisol representa forte preditor não apenas do baixo desempenho da memória, como também de atrofia hipocampal ⁽³⁾. Possivelmente, o fato de o presente estudo ser transversal e conter apenas uma medida de cortisol tenham contribuído para evidências diferentes daquelas relatadas na literatura.

Além do envolvimento de estruturas hipocampus no “feedback” negativo do eixo HPA vários autores têm evidenciado papel igualmente relevante do córtex prefrontal na regulação da produção de glicocorticóides. Estudos histopatológicos conduzidos em roedores, macacos e em humanos demonstraram grande número de receptores de glicocorticóides (GR) no córtex prefrontal, sugerindo, portanto, que esta região seja alvo da ação deste hormônio no cérebro ⁽¹³⁷⁻¹⁴⁰⁾. Ademais, o córtex prefrontal recebe projeções noradrenérgicas sensíveis

ao estresse provenientes do locus ceruleus. Corroborando estes achados a respeito da interação entre córtex prefrontal e estresse, evidências recentes têm revelado uma estreita interação entre a ativação do eixo HPA e do sistema nervoso simpático ⁽¹⁴¹⁻¹⁴²⁾, demonstrado, inclusive, efeitos benéficos de concentrações moderadas de noradrenalina no desempenho da memória operacional e comprometimento desta mediante concentrações elevadas ⁽¹⁴¹⁻¹⁴³⁾.

Embora haja evidências da interação entre a ação de glicocorticóides e de catecolaminas no processo de consolidação e evocação de conteúdos emocionais da memória declarativa ⁽¹⁴⁴⁾, poucas evidências estão disponíveis a respeito da memória operacional. Assim, considerando que o processamento desta modalidade cognitiva ocorre na região frontal e que nesta região, mais especificamente no córtex prefrontal, estão localizados os receptores GR, os quais são ocupados mediante concentrações elevadas de glicocorticóide ⁽¹³⁷⁻¹⁴⁰⁾, levantou-se a hipótese de que haveria associação entre desempenho da memória operacional e concentrações de cortisol. Entretanto, evidenciou-se ausência de correlação entre o desempenho no teste de extensão de dígitos e as concentrações de cortisol nos três grupos.

O fato de não ter sido observada correlação significativa entre cortisol e memória operacional nos três grupos é consistente com a possibilidade de que a memória operacional não seja sensível a concentrações endógenas de cortisol sem a presença de uma situação de estresse aguda. Alguns estudos têm demonstrado correlação negativa significativa entre concentrações de cortisol após administração de doses altas de hidrocortisona e o desempenho da memória operacional em adultos jovens ^(31,32). Em todos estes estudos o nível médio de cortisol após a administração do fármaco foi maior do que 530 ng/dl.

Desta forma, uma possível interpretação para a ausência de correlação observada neste estudo é de que concentrações basais de cortisol não sejam suficientemente elevadas para interferir no desempenho da memória operacional na amostra de idosos analisadas neste estudo, cujo valor médio mais elevado foi de 316 ng/dl. Esta ideia pode ser sustentada a partir de estudo prévio, no qual não foi evidenciada correlação significativa entre cortisol e memória operacional em uma amostra de adultos jovens com concentrações médias de cortisol menor

que 400 ng/dl ⁽¹²³⁾. Assim, a ausência de correlação entre concentrações basais de cortisol e memória operacional sugere estar mais favoravelmente relacionada à diferença de sensibilidade deste tipo de memória ao cortisol do que à ausência de efeito dos glicocorticóides na memória operacional, cuja associação já foi relatada em estudos anteriores ^(124,125).

Ademais, existem evidências de que exposições a estresse moderado e concentrações elevadas de corticosterona prejudicam o desempenho da memória operacional mediados por altas concentrações de dopamina no córtex prefrontal ⁽¹²⁵⁾. Neste sentido, os resultados do presente estudo sugerem que as concentrações basais de cortisol não tenham sido suficientes para sensibilizar os receptores dopaminérgicos e, conseqüentemente, nenhum efeito na memória operacional foi obtido. Entretanto, investigações a respeito da ocupação de receptores dopaminérgicos em associação a concentrações de cortisol são necessários para sustentar esta hipótese.

Outro aspecto a ser considerado em relação à ausência de correlação diz respeito à modesta diferença nos escores do teste de memória operacional entre os grupos. Correlações significativas são mais frequentemente observadas em grupos pequenos quando existe uma variação substancial nos valores das variáveis observadas.

Além disso, deve-se ressaltar que as concentrações de cortisol obtidas neste estudo representam condições basais. Possivelmente, situações de estresse agudo, nas quais se observam concentrações elevadas de cortisol, produziriam resultados diferentes. Assim, em estudos futuros seria interessante investigar o efeito das concentrações de cortisol na memória operacional em indivíduos com comprometimento cognitivo expostos agudamente a uma determinada situação capaz de desencadear uma resposta de estresse.

7.3 *Coping*, concentrações de cortisol e intensidade de estresse

Conforme explicitado anteriormente, a teoria proposta por Lazarus⁽⁹⁾ ampliou a concepção de estresse, à medida que incluiu a “avaliação cognitiva” como

fator mediador da elaboração de estratégias de enfrentamento da situação estressora.

Segundo este autor, o processo de estresse se inicia a partir de uma avaliação feita pelo indivíduo a respeito da sua relação com o ambiente no qual surgiu o estressor. Com base nisto, sua teoria foi denominada “Interacionista”⁽¹²⁶⁾, estabelecendo que a presença e a intensidade do estresse que vivenciamos decorre da avaliação do potencial de ameaça que um dado evento representa para nós, em relação à avaliação que fazemos de nossos próprios recursos para controlá-lo ou neutralizar as emoções desagradáveis mobilizadas a partir dele. Esta relação, indivíduo-ambiente, constrói uma representação, cujo significado, grosseiramente, pode ser um desafio, ameaça ou irrelevante. Desta forma, não é apenas o estímulo ou o ambiente físico que determinam a resposta fisiológica do estresse, mas a avaliação que o indivíduo faz desse estímulo e de si próprio.

Para que o indivíduo possa distinguir uma determinada situação como irrelevante, desafiadora ou ameaçadora é necessário um eficiente sistema cognitivo, cujos recursos neuronais sejam capazes de interpretar símbolos a partir de experiências anteriores vividas e vicárias, além do conhecimento adquirido durante sua vida a partir do aprendizado e da memória⁽⁹⁾.

Assim sendo, apesar de determinadas demandas internas e externas produzirem estresse na maioria das pessoas, existem diferenças na intensidade e no tipo de reação. Indivíduos diferem na sensibilidade e vulnerabilidade a certos tipos de eventos, bem como na interpretação e reação^(5,9).

Embora o *coping* seja uma resposta do indivíduo à determinada demanda externa ou interna interpretada como desafiadora ou ameaçadora, cabe distinguir sua diferença de um comportamento adaptativo, uma vez, que elaborar estratégias de enfrentamento implica em esforços individuais, ao contrário do comportamento adaptativo que se constitui numa reação automatizada. Muitos comportamentos são originalmente construídos a partir de elaborações e associações mentais, mas podem ter se tornado automatizados a partir do processo de aprendizado^(5,9).

Como explicitado anteriormente na introdução deste estudo, o *coping* pode ter como foco estratégico o problema ou a emoção. No primeiro, todas as

tentativas do indivíduo são direcionadas a solucionar o problema, ou ao menos, diminuir suas conseqüências. Já no segundo, o indivíduo tenta substituir ou regular o impacto emocional do estresse sobre ele, reagindo defensivamente, de forma a evitar se confrontar, de modo realista, com a ameaça.

Com base no pressuposto teórico apresentado, apreende-se que a “avaliação cognitiva” está associada às experiências vividas, vicárias e ao aprendizado; que a intensidade do estresse depende das avaliações cognitivas e da eficácia do *coping* que o indivíduo utiliza para enfrentar situações adversas; que a efetividade e qualidade do *coping* também estabelece uma relação, teoricamente, direta com a capacidade de aprendizado e de elaboração mental dos indivíduos e que a eleição pelo estilo de *coping* focado no problema ou na emoção irá depender não apenas da interpretação do indivíduo sobre a ameaça, como também sobre os seus recursos disponíveis para elaborar estratégias coerentes com sua capacidade individual de reagir e enfrentar determinada situação adversa.

Desta forma, considerando estes pressupostos teóricos, hipoteticamente, os idosos com DA, cuja habilidade cognitiva se encontra significativamente comprometida, tendem a utilizar estratégias de *coping* predominantemente defensivas. Já nos idosos com CCL, cujo comprometimento da memória é menos acentuado, as estratégias de *coping* seriam mais confrontivas, com o intuito de eliminar ou controlar o problema.

Neste sentido, embora não tenha sido alcançada significância estatística, observou-se no grupo DA um predomínio do estilo otimista, o que significa que esses indivíduos utilizam pensamentos otimistas, elaboração mental e comparações positivas sobre o problema. Já no grupo controle e CCL, observou-se predomínio do estilo confrontativo, evidenciando que estes idosos resolvem a situação de forma combativa, confrontando-se com a situação estressora.

Considerando o pressuposto teórico da avaliação cognitiva para elaboração das estratégias de *coping*, embora não tenha havido diferença significativa entre os grupos, o estilo confrontativo predominante nos idosos controles e com CCL em detrimento do estilo otimista no grupo DA, reflete de maneira bastante coerente a relação entre o estilo de *coping* selecionado pelo indivíduo e seus

recursos disponíveis para elaborar estratégias coerentes com sua capacidade individual de reagir e enfrentar determinada situação estressora. Possivelmente entre os idosos com DA a elaboração de estratégias defensivas de *coping* podem refletir a deficiência de recurso cognitivo disponível para eleger um enfrentamento confrontativo com o evento estressor.

Adicionalmente, outra possível interpretação ao predomínio de estratégias defensivas de *coping* nos idosos com DA estaria baseada na relação de dependência destes indivíduos em relação à outra pessoa. É possível que as respostas de otimismo expressas por estes idosos no manejo de situações estressantes não revele seu real comportamento, mas seja apenas uma reposta de conformidade social àquele de quem ele depende. Este tipo de comportamento, classificado como estímulo atribucional, reflete o grau em que o indivíduo percebe os eventos como contingentes ao seu próprio comportamento (interno) ou como contingentes a fatores externos como, por exemplo, o poder daqueles que o rodeiam. Neste caso, parece bastante razoável que mediante uma relação de dependência os idosos com DA manifestem certa resignação da solução dos problemas e busquem sua resolução através do auxílio de outras pessoas ⁽¹⁴⁵⁾.

Analisando o foco de ação das estratégias de enfrentamento, observou-se que os idosos cognitivamente saudáveis e com CCL elegem com maior frequência o *coping* focado no problema, enquanto que os idosos com DA utilizaram com maior frequência o estilo de *coping* focado na emoção. Estes dados além de corroborarem dados da literatura ^(88,90) reforçam a hipótese de que um determinado estilo de *coping* depende fundamentalmente da disponibilidade de recursos cognitivos para elaborar estratégias coerentes com a capacidade individual de reagir e enfrentar a situação estressora ^(5,9).

Esta diferença na seleção de estratégias de enfrentamento, embora não tenha sido estatisticamente significativa, nos faz refletir sobre o esforço comportamental que o idoso com DA faz para manejar demandas específicas que são analisadas como algo que ameaça sua integridade pessoal. Desta forma, ao eleger o *coping* focado na emoção, o grupo DA explicita sua dificuldade em recrutar recursos que permitam a mudança da situação, na tentativa de remover o problema ou diminuir sua capacidade de impacto como fonte estressora. Diante

da limitação neuropsicológica em elaborar estratégias combativas, esses idosos elegem, como estratégia de *coping*, processos defensivos e de distanciamento do problema, focando sua ação na regulação ou substituição do impacto emocional do estresse. É como se, por exemplo, na impossibilidade de mudar o fato de que se encontram esquecidos e limitados funcionalmente, eles, de forma otimista, avaliassem o déficit de memória e as dificuldades decorrentes desta situação como normal e esperada dentro do processo de envelhecimento. Isto de certa forma se verifica na medida em que quase todos os idosos com DA referiram, no inventário LSS, que apenas esporadicamente se percebiam esquecidos.

Outra possível interpretação para a observação de predomínio do *coping* focado na emoção nos idosos com DA decorre da possibilidade de nestes indivíduos ter havido um processo de habituação e adaptação ao evento estressor. Neste sentido, mediante a percepção da condição crônica e insolúvel do processo degenerativo de suas perdas cognitivas, estes idosos não buscam mais se confrontar com o problema, ou seja, com a doença, mas seu esforço seria concentrado no manejo das emoções advindas de sua condição de doente.

Em contrapartida, os idosos com CCL relataram uso predominante de estratégias de *coping* focado no problema. Considerando que os idosos com CCL convivem com as limitações cognitivas há menos tempo que os idosos com DA e que eles convivem apenas com a possibilidade de conversão da doença e não com a certeza de que se tornaram demenciados, torna-se razoável assumir que dentro do processo de adaptação estes indivíduos buscam prioritariamente estratégias de combate ou controle da situação ameaçadora na tentativa de eliminar os déficits cognitivos ou controlar sua progressão. Interessantemente, parece que este tipo de comportamento se constitui efetivo à medida que os indivíduos que elegem estratégias de *coping* focado no problema apresentaram intensidade de estresse menor do que aqueles que utilizaram o *coping* focado na emoção.

Em conjunto, os resultados obtidos nos idosos com CCL e DA não apenas confirmam o caráter dinâmico do *coping*, como também sugerem que a presença de um quadro demencial constitui fator determinante do estilo de *coping* a ser utilizado.

Além disso, estes achados reforçam a concepção de que um determinado estilo de *coping* adotado não é inerentemente bom ou ruim. Ao contrário, a avaliação da eficácia do estilo de *coping*, adotado por um indivíduo, precisa ser analisada considerando o contexto em que o evento estressor ocorre, uma vez que, um determinado estilo de enfrentamento pode ser eficaz em uma situação, mas não em outra. Num preparatório para uma prova, por exemplo, é adaptativo focalizar a ação de enfrentamento no problema. No entanto, ao aguardar o resultado é interessante direcionar as ações de *coping* ao controle do impacto emocional decorrente da espera ⁽¹²⁷⁾. Da mesma forma, ao lidar com situações inexoráveis, como por ex., a morte do companheiro, pode ser mais adaptativo inicialmente se engajar num *coping* paliativo no manejo da situação focada na emoção e então depois, após a restauração do equilíbrio emocional, eleger um *coping* mais instrumental na elaboração dos planos futuros ⁽¹²⁸⁾.

Além disso, na avaliação da eficácia do *coping*, constitui-se necessário verificar a possibilidade não apenas da resolução do problema, mas também de controlá-lo ⁽¹²⁹⁾. Esta abordagem se refere principalmente a situações insolúveis e permanentemente estressoras, como no caso das doenças crônicas, nas quais, a ausência de perspectivas de cura requer muito mais estratégias de controle das emoções e da situação do que ações confrontivas ⁽¹³⁰⁾.

Ademais, há dados na literatura que apontam o controle emocional, alcançado a partir do *coping* focado na emoção, como uma estratégia favorável e eficaz no enfrentamento das situações estressoras, nas quais há pouca capacidade de controle ^(131,132).

No entanto, alguns autores sugerem que, embora a estratégia focada na emoção pareça ser adaptativa em curto prazo, se o indivíduo prolongar seu uso por muito tempo poderá tender a passividade e repetidamente focalizar sua ação em emoções negativas e nas possíveis consequências dessas sensações ⁽¹³²⁾.

Em relação às concentrações de cortisol e o tipo de *coping* adotado, embora nenhuma associação significativa tenha sido evidenciada, verificou-se, nos três grupos, que os indivíduos que elegem estratégias de *coping* focadas no problema apresentam menores concentrações de cortisol do que aqueles que utilizam o *coping* focado na emoção. Embora sem significado estatístico, estes dados

corroboram estudo recentemente, no qual se evidenciou que os idosos que elegem estratégias de *coping* engajadas na solução do problema apresentam concentrações menores de glicocorticóides do que os indivíduos que evitam o confronto com a situação estressora ⁽⁹¹⁾. Cabe ressaltar que este achado foi sustentado com a participação de 542 idosos. Assim, possivelmente a ausência de significância estatística no nosso estudo seja em função do número reduzido de participantes ⁽⁹¹⁾.

Em conjunto, estes resultados reforçam favoravelmente a ideia de que mecanismos neuroendócrinos possam mediar, ainda que indiretamente, o processo de elaboração de estratégias de enfrentamento adaptativas à situação estressora. Esta inferência pode ser sustentada pelo fato de nos idosos com CCL o *coping* focado no problema ter sido associado à intensidade de estresse menor e esta, por sua vez, ter sido positivamente correlacionada com as concentrações de cortisol.

7.4. *Coping* e desempenho cognitivo

Considerando o funcionamento cognitivo na elaboração de estratégias de *coping*, postulou-se, neste estudo, que houvesse uma associação significativa entre *coping* e desempenho cognitivo tanto nos idosos saudáveis como naqueles com comprometimento cognitivo.

Neste sentido, não foi observada associação significativa entre o tipo de *coping* e o desempenho cognitivo global e a memória declarativa em nenhum dos grupos. Entretanto, evidenciou-se associação significativa entre o *coping* e a memória operacional nos idosos com DA. Nesta relação, os indivíduos que predominantemente utilizam estratégias de *coping* focada no problema apresentam melhor desempenho da memória operacional do que aqueles que elegem o *coping* focado na emoção.

Assim, considerando que as estratégias de enfrentamento requerem a emissão de pensamentos, planejamento e ações na tentativa de alterar a evolução do estresse ^(5,9), e que estas habilidades cognitivas decorrem do envolvimento de

estruturas corticais localizadas no lobo frontal, região intrinsecamente envolvida na memória operacional, levanta a possibilidade da elaboração de estratégias de *coping* serem medidas a partir de estruturas do lobo frontal, mais especificamente do córtex prefrontal. Assim, os idosos com DA cujo desempenho da memória operacional se encontra mais prejudicado utilizariam estratégias de *coping* focadas na emoção ou evitando o problema, uma vez, que encontrariam dificuldades cognitivas de planejar e executar ações confrontivas para combater ou controlar o problema.

Estes achados nos fazem, novamente, refletir se as estratégias de enfrentamento obtidas nos idosos com DA derivam realmente de processos conscientes e de tomada de decisão ou se na ausência de recursos cognitivos, necessários para conduzir este processo, mecanismos de evitação e distanciamento do problema seriam a ferramenta disponível para o enfrentamento de situações ameaçadoras. O fato de nos grupos CCL e controle o *coping* focado na emoção ou no problema estar associado ao mesmo desempenho médio da memória operacional reforça esta interpretação, à medida que nestes indivíduos, há, ainda que parcialmente, reservas cognitivas que permitem ao indivíduo eleger conscientemente quais tipos de estratégias são mais adaptativas à determinada situação estressora, considerando sua capacidade de planejamento e função executiva, bem como acesso às experiências prévias.

7.5. Considerações finais

Embora este estudo tenha permitido conduzir inferências e interpretações a respeito da relação entre estresse, cortisol, desempenho cognitivo e *coping* em idosos saudáveis e com comprometimento cognitivo, algumas limitações relevantes ressaltam a importância de interpretar estes achados cuidadosamente.

Primeiramente, embora as amostras de saliva para análise de cortisol tenham sido coletadas em ambiente domiciliar e especial atenção tenha sido dada ao controle da atividade física e dieta, a avaliação cognitiva e a coleta salivar não foram conduzidas no mesmo dia. Entretanto, o intervalo entre a avaliação

cognitiva e a coleta salivar foi analisado como covariável e nenhum efeito nos resultados foi evidenciado.

Além disso, somente medidas obtidas no período da manhã foram analisadas e, alterações nas concentrações de cortisol relacionadas à idade já foram relatadas em estudos anteriores durante o período noturno⁽¹³³⁾. Embora nenhuma diferença significativa tenha sido observada entre os horários de coleta da saliva dos grupos, a método mais fidedigno para analisar as concentrações basais de cortisol consiste na inclusão de pelo menos cinco medidas efetuadas em horários específicos do dia, baseado na ritmicidade circadiana dos glicocorticóides⁽¹³⁴⁾. A inclusão de mais de uma medida de cortisol contribui para evitar viés devido ao pico de cortisol pela manhã comparado com concentrações nos outros horários do dia, além de permitir o controle da variabilidade entre sujeitos, frequentemente observado nos estudos. Assim, concentrações de cortisol analisados em horários diferentes do dia poderiam produzir resultados diferentes.

Além disso, considerando que a intensidade do estresse, ansiedade, depressão e *coping* foram analisadas segundo a percepção subjetiva do participante e, considerando o prejuízo cognitivo de alguns deles, principalmente do grupo DA, questiona-se se as respostas obtidas nos instrumentos aplicados realmente representam a realidade, uma vez que o prejuízo da memória pode ter afetado a capacidade de recordação de sensações, comportamentos e situações desagradáveis relacionadas ao estresse e ao seu enfrentamento.

Finalmente, os resultados obtidos neste estudo foram fundamentados em uma amostra de participantes com prejuízo cognitivo provenientes de apenas um ambulatório especializado no tratamento e cuidado de indivíduos com demência. Neste sentido, generalizações devem ser conduzidas com cautela, uma vez que a presente amostra talvez não tenha revelado o comportamento real que seria obtido na totalidade de indivíduos com CCL e DA.

8 CONCLUSÕES

Apesar das limitações observadas neste estudo, os resultados sugerem que a associação entre concentrações de cortisol e desempenho da memória pode variar em função da presença ou ausência de um processo de envelhecimento patológico.

Além disso, e baseado na correlação positiva entre desempenho da memória e concentrações de cortisol e entre este e a intensidade do estresse nos idosos com CCL, sugere-se que além do envolvimento do cortisol no desempenho da memória, a percepção das limitações cognitivas nestes indivíduos também pode constituir um fator desencadeador da produção de cortisol. A secreção aumentada de cortisol em resposta à percepção de seus déficits cognitivos pode, assim, representar um fator adicional a ser considerado em estudos futuros que acessem os hormônios do estresse e o desempenho da memória em populações idosas.

Adicionalmente, sugere-se que as estratégias de *coping* adotadas à adaptação à situação estressora dependem da presença ou ausência e, fundamentalmente, do grau de comprometimento cognitivo do indivíduo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Issa AM, Rowe W, Gauthier S, Meaney MJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci* 1990; 10:3247-3254.
2. Lupien SJ, McEwen BS. The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Rev* 1997; 24: 1-27.
3. Lupien SJ, DeLeon M, DeSanti S, Convit A, Tarshish C, Nair NPV, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. Longitudinal increase in cortisol during human aging predicts hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neurosci* 1998; 1:69-73.
4. De Kloet ER, Oltzl MS, Joels M. Stress and cognition: Are corticosteroids good or bad guys? *Trends. Neurosci.* 1999; 22: 422-426.
5. Monat A, Lazarus RS, Gretchen R. *The praeeger handbook on stress and coping*. Westport, CT: Praeger; 2007.
6. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents: 1936. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 1998; 10(2):230-231.
7. Selye H. *The stress of life*. New York: McGraw-Hill; 1956.
8. Lazarus RS. *Psychological Stress and the coping process*. New York: McGraw-Hill; 1966.
9. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. New York: Springer-Verlag; 1984.
10. Mason JW. A review of psychoendocrine research on the sympathetic-adrenal medullary system. *Psychosom Med* 1968; 30(suppl. 5):631-653.
11. Dickerson SS, Kemeny ME. Acute stressors and cortisol reactivity: a meta-analytic review. *Psychosom Med* 2002; 54:105-123.
12. McEwen BS, Goodman HM. *Handbook of physiology. Section 7: the endocrine system. Volume IV: Coping with the environment: neural and endocrine mechanisms*. New York: Oxford University Press; 2001.
13. Keller-Wood M, Dallman M. Corticosteroid inhibition of ACTH secretion. *Endocr Rev* 1984; 5:1.

14. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. In: Handbook of life stress, cognition and health, edited by Fisher S, Reason J. New York: Wiley; 1988, p. 629-649.
15. McEwen BS, Lasley EN. O fim do estresse como nós o conhecemos. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 2003.
16. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007; 87:873-904.
17. McGaugh JL, Roozendaal B. Role of adrenal stress hormones in forming lasting memories in the brain. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12(2): 205-210.
18. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn* 2007; 65:209-237.
19. Sapolsky RM. Why is psychological stress stressful? In: Why zebras don't get ulcers: a guide to stress, stress-related diseases, and coping. New York: W.H. Freeman and Company; 1994.
20. Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 2000; 4: 417-423.
21. Izquierdo I. Memória. Porto Alegre: Artmed; 2002.
22. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurochemistry* 1957; 20(1):11-21.
23. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys and humans. *Psychological Rev.* 1992; 99(2):195-231.
24. Mc Ewen BS, Weiss JM, Schwartz LS. Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature* 1968; 220(5170):911-912.
25. Beckwith BE, Petros TV, Scaglione C, Nelson J. Dose-dependent effects of hydrocortisone on memory in human males. *Physiol Behav* 1986; 36(2):283-286.
26. Fehm-Wolfsdorf G, Reuter D, Zenz H, Born J, Lorenz-Fehm H. Are circadian variations in taste thresholds cortisol-dependent? *J Psychophysiol* 1993; 7:65-72.
27. De Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nature Neurosc.* 2000; 3(4):313-314.

28. De Quervain, Hanke K, Aerni A, Treyer V, McGaugh JL, Berthold T et al. Glucocorticoid-induced impairment of declarative memory retrieval is associated with reduced blood flow in the medial temporal lobe. *Eur J Neurosci* 2003; 17(6):1296-1302.
29. Wolkowitz OM, Reus VL, Weingartner H, Thompson K, Breier A, Doran A et al. Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatr* 1990;147(10):1297-1303.
30. Newcomer JW, Selke G, Melson AK, Hershey T, Craft S, Richard K, et al. Decreased memory performance in healthy humans induced by stress-level cortisol treatment. *Arch Gen Psychiatr* 1999; 56(6):527-533.
31. Lupien SJ, Gillin CJ, Hauger RL. Working memory is more sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: a dose-response study in humans. *Behav Neurosci* 1999; 113: 420-430.
32. Hsu FC, Garside MJ, Massey AE, McAllister-Williams RH. Effects of a single dose of cortisol on the neural correlates of episodic memory and error processing in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2003; 167:431-442.
33. Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, Cowen PJ. The effects of chronic administration of hydrocortisone on cognitive function in normal male volunteers. *Psychopharmacology* 1999; 145(3):260-266.
34. Diamond DM, Bennett MC, Fleshner M, Rose GM. Inverted-U shape relationship between the level of peripheral corticosterone and the magnitude of the hippocampal primed burst potentiation. *Hippocampus* 1992; 2(4):421-430.
35. Dubrovsky BO, Liquornick MS, Noble P, Gijbsers K. Effects of 5-alpha-dihydrocorticosterone on evoked responses and long-term potentiation. *Brain Res Bull* 1987; 19(6):635-638.
36. Bennett MC, Diamond DM, Flesher M, Rose GM. Serum corticosterone level predicts the magnitude of hippocampal primed burst potentiation and depression in the urethane-anesthetized rats. *Psychobiology* 1991; 19:301-307.
37. Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Ng Ying Kin NMK, Meaney MJ, Nair NPV. Acute modulation of aged human memory by pharmacological manipulation of glucocorticoids. *JCEM* 2002; 87: 3798-3807.
38. Landfield P, Waymire J, Lynch G. Hippocampal aging and adrenocorticoids: a quantitative correlation. *Science* 1978; 202:1098-1101.

39. Landfield P, Baskin RK, Pitler TA. Brain-aging correlates: retardation by hormonal-pharmacological treatments. *Science* 1981; 214:581-583.
40. Sapolsky R, Krey L, McEwen BS. The adrenocortical stress response in the aged male rat: impairment of recovery from stress. *Exp Gerontol* 1983;18-55.
41. Sapolsky R, Krey L, McEwen BS. Corticosterone receptors decline in a site-specific manner in the aged rat brain. *Brain Res* 1983;289-295.
42. Sapolsky R, Krey LC, McEwen BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocr Rev* 1986; 7(3):284-302.
43. Rowe JW, Kahn RL. Human aging: usual and successful. *Science* 1987, 237:143-149.
44. Sherman B, Wysham C, Pfohl B. Age-related changes in the circadian rhythm of plasma cortisol in man. *JCEM* 1985; 61:439-443.
45. Waltman C, Blackman MR, Chrousos GP, Riemann C, Harman SM. Spontaneous and glucocorticoid-inhibited adrenocorticotrophic hormone and cortisol secretion are similar in healthy young and old men. *JCEM* 1991; 73:495-502.
46. Touitou Y, Sulon J, Bogdan A, Touitou C, Reinberg A, Beck H, et al. Adrenal circadian system in young and elderly human subjects: a comparative study. *J Endocrinol* 1982; 93:201-210.
47. Maes M, Calabrese J, Meltzer HY. Effects of age on spontaneous cortisol levels of normal volunteers and depressed patients. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19:79-84.
48. Lupien SJ, Lecours AR, Schwartz G, Sharma S, Meaney MJ, Nair NPV. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiol Aging* 1996; 17:95-105.
49. Lupien SJ, Lecours AR, Lussier I, Schwartz G, Nair NPV, Meaney MJ. Basal cortisol levels and cognitive deficits in human aging. *J Neurosci* 1994; 14:2893-2903.
50. Newman SK, Warrington EK, Kennedy AM, Rossor MN. The earliest cognitive change in a person with familial Alzheimer's disease: presymptomatic neuropsychological features in a pedigree with familial Alzheimer's disease confirmed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(8):967-72.

51. Perry RJ, Peter Watson, Hodges JR. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychol* 2000; 38:252-271.
52. Sullivan EV, Corkin S, Growdon JH. Verbal and nonverbal short-term memory in patients with Alzheimer's disease and in health elderly subjects. *Dev Neuropsychol* 1986; 2:387-400.
53. Forlenza O, Caramelli P. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo: Atheneu; 2000.
54. Honer WG, Dichson DW, Gleeson J, Davies P. Regional Synaptic pathology in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1992; 13:375-382.
55. Heinomen O, Soininen H, Sorvari H, Kosunen O, Paljärvi L, Koivisto E et al. Loss of synaptophysin-like immunoreactivity in the hippocampal formation is an early phenomenon in Alzheimer's disease. *Neurosci* 1995; 64:375-384.
56. Scheff SW, Price DA. Synapse loss in the temporal lobe in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1993; 33:90-99.
57. Plassman B, Breitner J. apud Henry Brodaty. The genetics of Alzheimer's disease. In: J O'Brien, D Ames and A Burns editors. *Dementia*. 2nd edition London: Arnold; 2000.
58. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303–308.
59. Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease. *Neurologia* 2000; 15:93-101.
60. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, Dekosky ST. Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1133-1142.
61. Ritchie K, Artero S, Touchon J: Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology* 2001; 56: 37–42.
62. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly: predictors of dementia. *Neurology* 1991; 41, 1006–1009.
63. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001; 58, 397–405.

64. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment – beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256: 240–246.
65. Maioli F, Coveri M, Pagni P, Chiandetti C, Marchetti C, Ciarrocchi R, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 44:233-241.
66. Almkvist O, Backman L. Detection and staging of early clinical dementia. *Acta Neurol Scand* 1993; 88:10 –15.
67. Bobinski M, de Leon MJ, Tarnawski M, Wegiel J, Reisberg B, Miller DC, et al. Neuronal and volume loss in CA1 of the hippocampal formation uniquely predicts duration and severity of Alzheimer disease. *Brain Res* 1998; 805:267–269.
68. Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002; 1:13–21.
69. West MJ, Coleman PD, Flood DG, Troncoso JC. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer’s disease. *Lancet* 1994; 344:769 –772.
70. Convit A, De Leon MJ, Tarshish C, De Santi S, Tsui W, Rusinek H, et al. Specific hippocampal volume reductions in individuals at risk for Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18: 131–138.
71. Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O’Brien PC, Tangalos EG, et al. Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer’s disease. *Neurology* 1997; 49: 786–794.
72. De Santi S, de Leon MJ, Rusinek H, Convit A, Tarshish CY, Roche A, et al. Hippocampal formation glucose metabolism and volume losses in MCI and AD. *Neurobiol Aging* 2001; 22: 529–539
73. Davis KL, Davis BM, Greenwald BS, Mohs RC, Mathe AA, Johns CA, et al. Cortisol and Alzheimer’s disease, I: Basal studies. *Am. J. Psychiatry* 1986; 143, 300–305.
74. Maeda K, Tanimoto K, Terada T, Shintani T, Kakigi T. Elevated urinary free cortisol in patients with dementia. *Neurobiol. Aging* 1991; 12, 161–163.

75. O'Brien JT, Ames D, Schweitzer I, Colman P, Desmond P, Tress B. Clinical and magnetic resonance imaging correlates of hypothalamic–pituitary–adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. *Brit. J. Psychiatry* 1996; 168, 679–687.
76. Hartmann A, Veldhuis JD, Deuschle M, Standhardt H, Heuser I. Twenty-four hour cortisol release profiles in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease compared to normal controls: ultradian secretory pulsatility and diurnal variation. *Neurobiol. Aging* 1997; 18, 285–289.
77. Swanwick GR, Kirby M, Bruce I, Buggy F, Coen RF, Coakley D, Lawlor BA. Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunction in Alzheimer's disease: lack of association between longitudinal and cross-sectional findings. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 286–289.
78. Umegaki H, Ikari H, Nakahata H, Endo H, Suzuki Y, Ogawa O, et al. Plasma cortisol levels in elderly female subjects with Alzheimer's disease: a crosssectional and longitudinal study. *Brain. Res.* 2000; 881, 241–243.
79. Carlson LE, Sherwin BB, Chertkow HM. Relationships between dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and cortisol (CRT) plasma levels and everyday memory in Alzheimer's disease patients compared to healthy controls. *Horm. Behav.* 1999; 35: 254–263.
80. Dodt C, Dittmann J, Hruby J, Spath-Schwalbe E, Born J, Schuttler R, et al. Different regulation of adrenocorticotropin and cortisol secretion in young, mentally healthy elderly and patients with senile dementia of Alzheimer's type. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72, 272–276.
81. Wolf OT, Convit A, Thorn E, de Leon MJ. Salivary cortisol day profiles in elderly with cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27:777–789.
82. Lind K, Edman A, Nordlund A, Olsson T, Wallin A. Increased saliva cortisol awakening response in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:389–395.
83. Popp J, Schaper K, Kolsch H, Cvetanovska G, Rommel F, Klingmüller D, Dodel R, Wüllner U, Jessen F. CSF cortisol in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2007; 21:1-3.
84. Csernansky JG, Dong H, Fagan AM, Wang L, Chengjie X, Holtzman DM, et al. Plasma Cortisol and Progression of Dementia in Subjects with Alzheimer-Type Dementia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2164-2169.
85. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, McGaugh J, LaFerla FM. Glucocorticoids increase amyloid- β and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2006, 26(35):9047-9056.

86. Wilson RS, Arnold SE, Schneider JA, Kelly JF, Tang Y, Bennett DA. Chronic psychological distress and risk of Alzheimer's disease in old age. *Neuroepidemiology* 2006; 27:143-153.
87. Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA, Li Y, Bienias JL, Mendes de Leon CF, et al. Proneness to psychological distress and risk to Alzheimer disease in a biracial community. *Neurology* 2005; 64:380-382.
88. Souza-Talarico, JN, Chaves EC, Nitrini R, Caramelli P. Stress and coping in elderly with Alzheimer's disease. *J Clin Nursing* 2009, no prelo.
89. Whitty MT. Coping and defending: age differences in maturity of defense mechanisms and coping strategies. *Aging Ment Health* 2003; 7(2):123-32.
90. Souza JN, Chaves EC, Caramelli. Coping in aged people with Alzheimer's disease. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007; 15: 93-99.
91. O'Donnell K, Badrick E, Kumari M, Steptoe A. Psychological coping styles and cortisol over the day in healthy older adults. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 33:601-611.
92. Makuch RW, Simon RM. Sample size requirements for comparing time-to-failure among κ treatment groups. *J Chronic Dis.* 1982; 35:861-867.
93. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA* 2002; 288(12): 1475-83.
94. Hair Jr JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. *Análise multivariada de dados*. São Paulo: Artmed; 2007.
95. Farrant TJ. *Practical statistics for the analytical scientist: A bench guide*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 1997.
96. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. Minimental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12:189-98.
97. Jorm AF, Jacomb PA. The informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): Socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med* 1989; 19:1015-1022.
98. Bustamante SEZ, Bottino CMC, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvoc J e cols. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(3-A):601-606.

99. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34(7):939-44.
100. Associação Psiquiátrica Americana. Manual Diagnóstico e Estatística de Transtornos Mentais; 1994.
101. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2003; **61(3)**:
102. Nitrini R, Caramelli P, Herrera-Jr E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, et al. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int. Neuropsychol. Soc.* 2004; 10: 634-638.
103. Takada LT, Caramelli P, Charchat-Fichman H, Porto CS, Bahia VS, Anghinah R, et al. Comparison between two tests of delayed recall for the diagnosis of dementia. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2006; 64:35-40.
104. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford; 2004.
105. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994; 19:313-33.
106. Tunn S, Mollmann H, Barth J, Derendorf H, Krieg M. Simultaneous measurement of cortisol in serum and saliva after different forms of cortisol administration. *Clin Chem* 1992; 38:1491-94.
107. Tchiteya BM, Lecours AR, Elie R, Lupien SJ. Impact of unilateral brain lesion on cortisol secretion and emotional state: anterior/posterior dissociation in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28:674-86.
108. Pruessner M, Hellhammer DH, Pruessner JC, Lupien SJ. Self-reported depressive symptoms and stress levels in healthy young men: associations with the cortisol response to awakening. *Psychosom Med* 2003; 65:92-9.
109. Vasconcellos EG. Stress, coping and social competence in cardiovascular diseases. [Tese] Ludwig Maximilians Universität in München; 1984.
110. Chaves EC. Stress e trabalho do enfermeiro: a influência de características individuais no ajustamento e tolerância ao turno noturno. [tese] São Paulo (SP): Instituto de Psicologia da USP; 1994.
111. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *IDATE: Inventário de ansiedade Traço-Estado*. Rio de Janeiro, CEPA; 1979.

112. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23(3):271-84.
113. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Use of Cornell scale in nondemented patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36(3):230-6.
114. Carthery-Gourlat MT, Nitrini R, Areza R, Caramelli P, Schultz RR, et al. Apresentação das versões brasileiras para a escala DAD (disability assesment for dementia) e para a escala Cornell de depressão em demência. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61(2):23.
115. Jalowiec A. Jalowiec Coping Scale (revised). Unpublished manuscript. University of Illinois, Chicago; 1987.
116. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. Boston, PWS publishers, 2nd edition; 1986.
117. Greenhouse S, Geisser S. On methods in the analysis of profile data. *Psychometrika* 1959; 24:95–112.
118. Rosenman RH, Chesney MA. Stress, type A behavior and coronary disease. In: Goldberger L, Breznitz S. *Handbook of stress – theoretical and clinical aspects*. New York, The Free Press, 1986. cap.33, p.547-565.
119. Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH et al. Response to corticotrophin-releasing hormone in the hypercortisolism of depression and Cushing's Disease. *N Engl J Med* 1986; 314:1329-1335.
120. Young EA, Haskett RF, Grunhaus L. Increased circadian activation of the hypothalamic pituitary adrenal axis in depressed patients in the evening. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:701-707.
121. Lupien S, Gaudreau S, Tchiteva BM, Maheu F, Sharma S, Nair NPV, et al. Stress-induced Declarative Memory Impairment in Healthy Elderly Subjects: Relationship to Cortisol Reactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2070-2075.
122. Elgh E, Astot AL, Fagerlund M, Eriksson S, Olsson T, Näsman B. Cognitive dysfunction, hippocampal atrophy and glucocorticoid feedback in Alzheimer's disease. *Biol. Psychiatry* 2006; 59:155-161.
123. Monk CS, Nelson CA. The effects of hydrocortisone on cognitive and neural function: behavioral and event-related potential investigation. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 505-519.

124. Roozendaal B, Quirarte GL, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with the basolateral amygdala β -adrenoreceptor-cAMP/PKA system in influencing memory consolidation. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 553-560.
125. Williams GV, Goldman-Rakic PS. Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 1995; 376: 572-575.
126. Lazarus R. Progress on a cognitive-motivational-relational theory of emotion. *Am Psychologist*. 1991; 46(8):819-834.
127. Folkman S, Lazarus R. If it changes it must be a process: study of emotion and coping during three stages of a college examination. *J Personal Soc Psychol* 1985; 48:150-70.
128. Stroebe MS, Schut H. The dual process model of coping with bereavement: rationale and description. *Death Stud* 2001; 23:197-224.
129. Zeidner M, Endler NS apud Folkman S, Moskowitz JT. In: Coping: Pitfalls and promise. *Annu Rev Psychol* 2004; 55:745-74.
130. Mattlin JA, Wethnigton E, Kessler RC. Situational determinants of coping and coping effectiveness. *J Health Soc Behav* 1990; 31:103-22.
131. Christensen AJ, Benotch EG, Wiebe JS, Lawton WJ. Coping with treatment-related stress: effects on patient adherence in hemodialysis. *J Consult Clin Psychol* 1995; 63:454-59.
132. Terry DJ, Hynes GJ. Adjustment to a low-control situation: reexamining the role of coping responses. *J Personal Soc Psychol* 1998; 74(4):1078-92.
133. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metabo* 1996; 81:2468-2473.
134. Fiocco AJ, Wan N, Weekes N, Pim H, Lupien SJ. Diurnal cycle of salivary cortisol in older adult men and women with subjective complaints of memory deficits and or depressive symptoms: Relation to cognitive functioning. *Stress* 2006; 9(3):143-152.
135. Wahbeh H, Kishiyama SS, Zajdel D, Oken BS. Salivary cortisol awakening response in mild Alzheimer's disease, caregivers and noncaregivers. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22(2):181-183.
136. Lupien SJ, Wilkinson CW, Briere S, Menard C, Ng Ying Kin NMK, Nair NPV. The modulatory effects of corticosteroids on cognition: studies in young human populations. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 401-416.

137. Meaney MJ, Aitken DH, 3H-Dexamethasone binding in rat frontal cortex. *Brain Res* 1985; 328:176-180.
138. Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, Burke S, Wallace A, Schatzberg AF. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J Psychiatr Res* 2000; 34:383-392.
139. Perlman WR, Webster MJ, Herman MM, Kleinman JE, Weickert CS. Age-related differences in glucocorticoid receptor mRNA levels in the human brain. *Neurobiol Aging* 2007; 28:447-458.
140. Webster MJ, Knable MB, O'Grady J, Orthmann J, Weickert CS. Regional specificity of brain glucocorticoid receptor mRNA alterations in subjects with schizophrenia and mood disorders. *Mol Psychiatry* 2002; 924:985-994.
141. Arnsten AF. Stress impairs prefrontal cortical function in rats and monkeys: role of dopamine D1 and norepinephrine alpha-1 receptor mechanisms. *Prog Brain Res* 2000; 126:183-192.
142. Roozendaal B, Okuda S, de Quervain DJ, McGaugh JL. Glucocorticoids interact with emotion-induced noradrenergic activation in influencing different memory functions. *Neuroscience* 2006; 138:901-910.
143. Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatric* 2005; 57:1377-1384.
144. Maheu FS, Joover R, Beaulieu S, Lupien SJ. Differential effects of adrenergic and corticosteroid hormonal systems on human short-and long-term declarative memory for emotionally arousing material. *Behav Neurosci* 2004; 118(2): 420-428.
145. Metalsky GI, Abramson LY. Attributional style: toward a frame work for conceptualization and assessment. In: Kendall PC, Hollon DS (orgs). *Assessment strategies for cognitive behavioral interventions*. New York: Academic Press 1981, PP.13-58.
146. Rasmuson S, Näsman B, Carlström K, Olsson T. Increased levels of adrenocortical and gonadal hormones in mild to moderate Alzheimer's

disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13(2):74-79.

147. Ferrier N, Pascual J, Charlton BG, Leake A, Griffiths HW, Fairbairn AF, Edwardson JA. Cortisol, ACTH and dexametasona concentrations in a psychogeriatric population. *Biol Psychiatry* 1988; 23:252-260.
148. Swaab DF, Raadsheer FC, Endert E, Hofman MA, Kamphorst W, Ravid R. Increased cortisol levels in aging and Alzheimer's disease in postmortem cerebrospinal fluid. *J Neuroendocrinol* 1994; 6(6):681-687.
149. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev* 2005; 4:141-194.
150. Franceschi M, Airhaghi L, Gramigna C, Truci G, Manfredi MG, Canal N, Catania A. ACTH and cortisol secretion in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:836-837.
151. Peskind ER, Wilkinson CW, Petrie EC, Schellenberg GD, Raskind MA. Increased CSF cortisol in AD is a function of APOE genotype. *Neurology* 2001;56:1094-1098.
152. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-572.

ANEXO A

**APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA ESCOLA DE
ENFERMAGEM DA USP**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 419 - CEP 05403-000
Fone: 3066-7548 - Fax: 280-8213
C.P. 41633 - CEP 05422-970 - e-mail: edipesq@usp.br

São Paulo, 05 de abril de 2004.

Ilm.^a Sr.^a
Juliana Nery de Souza

Ref.: Processo nº 356/2004/CEP-EEUSP

Prezada Senhora,

Em atenção à solicitação referente à análise do projeto "AVALIAÇÃO DO EFEITO DO STRESS NO DESEMPENHO COGNITIVO E FUNCIONAL DE IDOSOS COM DOENÇA DE ALZHEIMER E COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE", informamos que o mesmo foi considerado aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo (CEP/EEUSP).

Analisado sob o aspecto ético-legal, atende às exigências da Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Esclarecemos que após o término da pesquisa, os resultados obtidos deverão ser encaminhados ao CEP/EEUSP, para serem anexados ao processo.

Atenciosamente,

Prof.^a Dr.^a Maria Cristina Komatsu Braga Massarollo
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa da
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HC-FMUSP

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27.05.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **346/04**, intitulado: "Avaliação do efeito do estresse no desempenho cognitivo e funcional de idosos com Doença de Alzheimer e comprometimento cognitivo leve" apresentado pelo Departamento de NEUROLOGIA, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Paulo Caramelli

Pesquisador(a) Executante: Sra. Juliana Nery de Souza

CAPPesq, 27 de Maio de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

ANEXO B

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE (DDD): (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Avaliação do efeito do estresse no desempenho cognitivo e funcional de idosos com Doença de Alzheimer e Comprometimento Cognitivo Leve.
PESQUISADOR: Juliana Nery de Souza
CARGO/FUNÇÃO: enfermeira INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 03883/03
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia
AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA: sem risco. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.
1. O objetivo principal desta pesquisa é investigar se eventos que geram estresse, ocasionados pela “perda de memória”, interferem no seu aprendizado, atenção, memória, linguagem e orientação.
2. Se você concordar em participar da pesquisa, você terá que responder algumas perguntas relacionadas a sua saúde e realizar testes que avaliam sua memória, linguagem, atenção, orientação e estado de humor (ansiedade e depressão); esta fase compreende uma consulta individual no ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de São Paulo, realizada pela pesquisadora Juliana Nery de Souza, pós-graduanda da Escola de Enfermagem da USP. Além disso, será necessário que o senhor(a) faça um exame laboratorial, para o qual será coletada

uma amostra de sua saliva, sem que isso lhe traga qualquer desconforto ou risco; para isso, uma equipe de profissionais do Laboratório Fleury, devidamente treinada e identificada, irá até o seu domicílio em data previamente agendada de acordo com sua disponibilidade nos dias consecutivos à realização dos testes no ambulatório. Esse exame permite verificar se o sr(a) está sob condição de estresse. Ressalto que o sr(a) e seu familiar/representante legal não terão que pagar pela realização do exame, além disso, as despesas com o transporte até o Hospital das Clínicas (ida e volta) para a realização dos testes do estudo no ambulatório lhe serão devolvidas nesse mesmo dia.

3. Nesta pesquisa não serão realizados procedimentos que possam causar desconforto ou trazer algum risco, mas a qualquer momento o sr(a) poderá retirar o seu consentimento, desistindo de participar do estudo sem que isso lhe traga qualquer prejuízo. Independentemente de sua participação o sr(a) continuará sendo atendido no ambulatório de Neurologia do Hospital das Clínicas de São Paulo.

4. Benefícios incluem a descoberta de informações necessárias para o desenvolvimento de serviços de saúde mais adequados para atender outras pessoas com distúrbios relacionados a memória, linguagem, orientação e atenção.

5. Considerando o tipo de pesquisa, não existem procedimentos alternativos que lhe possam ser vantajosos.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
1. O projeto de pesquisa poderá ser colocado à sua disposição, a qualquer momento, caso o senhor(a) queira obter maior detalhamento sobre o estudo. O pesquisador se disponibiliza a esclarecer eventuais dúvidas que surjam ao longo do estudo nos telefones (11) 4135-1330/ 9803 5624, e-mail: juli3@bol.com.br .
2. Esclarecemos a participação neste estudo não é obrigatória e que a recusa não lhe trará qualquer prejuízo. Ressaltamos ainda que caso o senhor(a) aceite ser parte integrante da pesquisa, possuirá total liberdade para retirar seu consentimento, a qualquer momento, deixando de participar do estudo, qualquer que seja o motivo, sem que isso lhe traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. O pesquisador se compromete a manter sigilo e o caráter confidencial de sua identificação.
4. Caso ocorram eventuais danos à sua saúde decorrentes dos procedimentos realizados nesta pesquisa, você poderá ser atendido no Hospital das Clínicas de São Paulo.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

ANEXO C

CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho amostral foi utilizada a seguinte fórmula:

Fórmula de Makuch e Simon⁽⁴⁷⁾:

$$n = \frac{[z(\alpha/2) \cdot \sqrt{2 \cdot p_m q_m} - z(1 - \beta) \cdot \sqrt{p_1 q_1 + p_2 q_2}]^2}{(p_2 - p_1)^2}$$

onde: $p_m = (p_2 + p_1)/2$

$$q_m = 1 - p_m$$

p_1 = proporção referente a amostra 1. (7.2%)

$$q_1 = 1 - p_1$$

p_2 = proporção referente a amostra 2. (32.3%)

$$q_2 = 1 - p_2$$

$z(\alpha/2)$ e $z(1 - \beta)$ = valor da distribuição Normal-padrão.

α = nível de significância do teste

Poder do teste = $1 - \beta$.

n = tamanho amostral

As porcentagens utilizadas para a execução do cálculo se referem à prevalência de ansiedade e depressão (variáveis utilizadas para a avaliação do estado de estresse) nesses três grupos obtida em estudo realizado por Lyketsos e cols⁽⁴⁸⁾. Assim, o número da casuística sugerido neste projeto de estudo reflete um quantitativo próximo do ideal, uma vez que não sabemos, na amostra a ser estudada, as porcentagens reais.

ANEXO D

ESCALA DE AVALIAÇÃO FUNCIONAL (IQCODE)

Gostaria que você se lembrasse como seu familiar estava há 10 anos atrás, e compare com o estado em que ele(a) está agora. As questões abaixo são situações nas quais esta pessoa usa sua memória ou raciocínio e você indicará se estas situações melhoraram, pioraram ou se permaneceram do mesmo jeito, nos últimos dez anos. Por exemplo, se há 10 anos atrás esta pessoa sempre se esquecia onde guardava suas coisas, e ainda se esquece, isto seria considerado como “não muito alterado”. Marque com um “X” na resposta apropriada. Se a pessoa nunca fez determinada função ou tarefa, marque “não se aplica”. Se o familiar não tem certeza ou desconhece alguma informação, marque “não sabe”.

Comparada há 10 anos atrás, como essa pessoa está em:	Muito melhor	Melhor	Não muito alterado	Pior	Muito pior	Não se aplica	Não Sabe
1. reconhecer familiares e amigos							
2. Lembrar-se do nome dos familiares amigos							
3. Lembrar-se de coisas sobre os familiares							
4. Lembrar-se de coisas que aconteceram há pouco tempo							
5. Lembrar-se de conversas dos últimos dias							
6. Esquecer o que ele(a) queria dizer no meio da conversa							
7. Lembrar-se do seu endereço e telefone							
8. Lembrar-se em que dia e mês estamos							
9. Lembrar onde as coisas estão guardadas (ex. roupa, talheres etc)							
10. Lembrar onde achar coisas que foram guardadas em lugar diferente do de que de costume (ex: óculos, dinheiro, chaves)							
11. Adaptar-se a mudanças em sua rotina							
12. Saber usar aparelhos domésticos que já conhece							
13. Aprender a usar um aparelho doméstico novo							
14. Aprender novas coisas em geral							
15. Lembrar-se de coisas que aconteceram quando ele(a) era jovem							
16. Lembrar-se de coisas que ele(a) aprendeu quando era jovem							
17. Entender o significado de palavras pouco comuns							
18. Entender artigos de revista e de jornal							
19. Acompanhar uma história em um livro ou na televisão (ex. novelas, seriados, filmes)							
20. Escrever uma carta para amigos ou para negócios							

21. Conhecer fatos históricos importantes do passado.							
22. Tomar decisões em questões do dia-a-dia							
23. Lidar com dinheiro para fazer compras							
24. Lidar com suas finanças, por exemplo, pensão, coisas de banco							
25. .Lidar com outros problemas concretos do dia-a-dia, como por exemplo, saber quanta comida comprar, quanto tempo transcorreu entre as visitas de familiares ou amigos							
26. Compreender o que se passa a sua volta							
Sub-total (soma dos itens assinalados nas colunas)							
Total							
Total geral							

ANEXO E

DADOS GERAIS DE CARACTERIZAÇÃO PESSOAL

() grupo controle () CCL amnésico () DA leve

1. DADOS PESSOAIS

Nome: _____ idade: _____ Sexo: M() F()
 Estado civil: _____ Quantos anos você estudou: _____
 Atividade profissional atual: () sim. Qual? _____
 ? _____ () não () aposentado () estudante () outros

 Mora em: casa () instituição() outros: _____

2. AVALIAÇÃO DA COGNIÇÃO

a) Doença neurológica, psiquiátrica em atividade?
 () não () sim. Quais? _____

 b) Doença crônica (nefropatia, hepatopatia, tireoidopatia..) () Não () Sim.
 Quais? _____
 Se SIM, esta(s) doença(s) compromete(m) a cognição?
 () Não () Sim.
 c) Queixa de dificuldade cognitiva durante a anamnese?
 () Não () Sim
 d) Achados no exame físico que indiquem doenças que podem afetar a cognição?
 () Não () Sim
 e) Vida independente na comunidade?
 () Não () Sim
 f) História prévia de outros transtornos que podem afetar a cognição (ex, alcoolismo no passado)?
 () Não () Sim
 Se sim: Esses transtornos estão em atividade: () Não () Sim
 Há seqüela cognitiva: () Não () Sim

3. MEDICAÇÕES EM USO:

Usa algum medicamento ou utilizou nas duas últimas semanas? Qual? (Anotar dose diária)

 Tabagismo: () sim () não Quanto/ há quanto tempo: _____
 Alcoolismo: () sim () não Quanto/ há quanto tempo: _____

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

4. ANTECEDENTES PESSOAIS

Diabetes 0-Não 1-Sim

Hipertensão arterial 0-Não 1-Sim

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

Insuficiência coronariana 0-Não 1-Sim

Epilepsia 0-Não 1-Sim

Meningite 0-Não 1-Sim

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

Quando?_____

Outros

antecedentes:_____

ANEXO F

“MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL”

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Escore: ____ / 30.

ANEXO G

BATERIA BREVE DE AVALIAÇÃO COGNITIVA

Percepção Visual e Nomeação

Mostre a folha contendo as 10 figuras e pergunte: “que figuras são estas?”

Percepção correta: ____

Nomeação correta: ____

Memória Incidental

Esconda as figuras e pergunte: “que figuras eu acabei de lhe mostrar?”

Escore (número de acertos): ____

Memória Imediata 1

Mostre a figuras novamente durante 30 segundos dizendo:

“Olhe bem e procure memorizar esta figuras” (Se houver déficit visual importante, peça que memorize as palavras que você vai dizer; diga os nomes dos objetos lentamente, um nome/segundo; fale a série toda duas vezes.)

Escore (número de acertos): ____

Memória Imediata 2

Mostre a figuras novamente durante 30 segundos dizendo:

“Olhe bem e procure memorizar esta figuras” (Se houver déficit visual importante, peça que memorize as palavras que você vai dizer; diga os nomes dos objetos lentamente, um nome/segundo; fale a série toda duas vezes.)

Escore (número de acertos): ____

Teste de Fluência Verbal

“Você deve falar todos os nomes de animais que se lembrar, no menor tempo possível. Qualquer animal vale: insetos, pássaros, peixes e animais de quatro patas. Quantos mais você falar, melhor. Pode começar”. (Considere “boi e vaca” como dois animais mas “gato e gata” como um só. Se disser passarinho, cobra, lagarto” conte como três animais; se disser “passarinho, canário e peixe”, conte como dois. Ou seja: a classe vale como nome se não houver outros nomes da mesma classe). Anote o número de animais lembrados em 1 minuto:

⌚ _____

_____ ⌚ _____

_____ ⌚ _____

_____ ⌚ _____

Desenho do relógio

Dê uma folha de papel em branco e diga: “desenhe um relógio com todos os números.

Coloque ponteiros marcando 2h45 (guarde o desenho com a ficha).

Memória tardia (5 minutos)

“Que figuras eu lhe mostrei há 5 minutos?” Se necessário, reforce, dizendo figuras desenhadas numa folha de papel plastificada.

Escore: ____ (intrusões: ____)

Reconhecimento

Mostre a folha contendo as 20 figuras e diga: “aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas; quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos.” Escore : ____ (intrusões: ____)

10 Figuras

ANEXO H

EXTENSÃO DE DÍGITOS

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

16
95
283
419
5273
6917
26158
49327
715294
681495
8472936
6185347

Escore (ordem direta):_____

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

15
29
742
518
3948
6274
95631
47352
835291
294171
5927163
8362517

Escore (ordem inversa):_____

ANEXO I

INVENTÁRIO LISTA DE SINTOMAS DE STRESS (LSS)

Avalie os sintomas que se seguem conforme a frequência em sua vida nos últimos tempos e marque o número que melhor representá-la.

0 = nunca 1 = raramente 2 = frequentemente 3 = sempre

- 1) Sinto a respiração ofegante
- 2) Qualquer coisa me apavora
- 3) Tenho taquicardia (aumento das batidas do coração)
- 4) Tenho a sensação que vou desmaiar
- 5) No fim de um dia estou esgotado
- 6) Sinto falta de apetite
- 7) Como demais
- 8) Rôo unhas
- 9) Tenho pensamentos que provocam ansiedade
- 10) Sinto-me distraído(a)
- 11) Ranjo dentes
- 12) Aperto as mandíbulas
- 13) Quando me levanto de manhã já estou cansado(a)
- 14) Tenho medo
- 15) Tenho desânimo
- 16) Fico esgotado(a) emocionalmente
- 17) Sinto angústia
- 18) Noto que as minhas forças estão no fim
- 19) Minha pressão se altera
- 20) Apresento distúrbios gastrointestinais (acidez, colite, gastrite...)
- 21) Tenho cansaço
- 22) Costumo deixar de fazer as atividades do dia-a-dia
- 23) Sinto dores nas costas
- 24) Tenho insônia
- 25) Sinto raiva
- 26) Qualquer coisa me irrita
- 27) Sinto náuseas
- 28) Fico afônico(a)
- 29) Não tenho vontade de fazer as coisas

- 30) Tenho dificuldade de relacionamento
- 31) Ouço zumbidos nos ouvidos
- 32) Fumo demais
- 33) Sinto sobrecarga de coisas para fazer
- 34) Sinto-me deprimido(a)
- 35) Esqueço-me das coisas
- 36) Sinto o corpo coberto de suor frio
- 37) Sinto os olhos lacrimejantes e visão embaçada
- 38) Sinto exaustão física
- 39) Tenho sono exagerado
- 40) Sinto insegurança
- 41) Sinto pressão no peito
- 42) Sinto provocações
- 43) Sinto insatisfação com as coisas que faço
- 44) Tenho dor de cabeça
- 45) Tenho as mãos e/ou os pés frios
- 46) Tenho a boca seca
- 47) Sinto que meu desempenho no dia-a-dia está limitado
- 48) Tenho pesadelos
- 49) Tenho um nó no estômago
- 50) Tenho dúvidas sobre mim mesmo(a)
- 51) Sofro de enxaqueca
- 52) Meu apetite oscila muito
- 53) Tem dias em que de repente tenho diarreia
- 54) Minha vida pessoal está difícil
- 55) Meus músculos estão sempre tensos
- 56) Tenho vontade tudo o que estou fazendo
- 57) Tenho discutido frequentemente com amigos e familiares
- 58) Evito festas, jogos e reuniões sociais
- 59) Tenho vontade de ficar sozinho(a)

ANEXO J

INVENTÁRIO DE ANSIEDADE – TRAÇO (IDATE)

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita da afirmação que melhor indicar **COMO VOCÊ GERALMENTE SE SENTE**. Não gaste tempo numa única afirmação, mas tente dar uma resposta que mais se aproxime de como você se sente **GERALMENTE**.

Avaliação				
Quase nunca – 1 Às vezes – 2 Frequentemente – 3 Quase sempre – 4				
1. Sinto-me bem.	1	2	3	4
2. Canso-me com facilidade.	1	2	3	4
3. Tenho vontade de chorar.	1	2	3	4
4. Gostaria de ser tão feliz como os outros parecem.	1	2	3	4
5. Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente	1	2	3	4
6. Sinto-me descansada.	1	2	3	4
7. Sou calma, ponderada e senhora de mim mesma.	1	2	3	4
8. Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver.	1	2	3	4
9. Preocupo-me demais com coisas sem importância	1	2	3	4
10. Sou feliz.	1	2	3	4
11. Deixo-me afetar muito pelas coisas.	1	2	3	4
12. Não tenho confiança em mim mesma.	1	2	3	4
13. Sinto-me segura.	1	2	3	4
14. Evito ter que enfrentar crises ou problemas.	1	2	3	4
15. Sinto-me deprimida.	1	2	3	4
16. Estou satisfeita.	1	2	3	4
17. Às vezes ideias sem importância me entram na cabeça e ficam-me preocupando	1	2	3	4
18. Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça.	1	2	3	4
19. Sou uma pessoa estável.	1	2	3	4
20. Fico tenso preocupado quando penso em meus problemas do momento.	1	2	3	4

ANEXO K

ESCALA CORNELL PARA DEPRESSÃO EM DEMÊNCIA

Sistema de Pontuação: a = incapaz de avaliar; 0 = ausente; 1 = leve ou intermitente; 2 = grave

A pontuação deve se basear em sinais/sintomas que tenham ocorrido durante a semana anterior à entrevista. Não devem ser pontuados os sintomas resultantes de incapacidade física ou doença.

A- SINAIS RELACIONADOS AO HUMOR

1- ANSIEDADE
(expressão ansiosa, ruminações, preocupações)	a	0	1	2
2- TRISTEZA
(expressão triste, voz triste, choroso)	a	0	1	2
3- FALTA DE REATIVIDADE A EVENTOS PRAZEIROSOS	a	0	1	2
4- IRRITABILIDADE
(facilmente chateado, “pavio curto”)	a	0	1	2

B- DISTÚRBIOS DO COMPORTAMENTO

5- AGITAÇÃO
(inquieto, puxando o cabelo, esfregando as mãos)	a	0	1	2
6- RETARDO MOTOR
(movimentos lentos, discurso lentificado, reações demoradas)	a	0	1	2
7- QUEIXAS FÍSICAS MÚLTIPLAS
(pontue “0” se apresentar apenas queixas gastrointestinais)	a	0	1	2
8- PERDA DO INTERESSE
(menos envolvido em atividades rotineiras)
obs.: pontue apenas se as mudanças ocorrerem agudamente, isto é, em menos de um mês.	a	0	1	2

C- SINAIS FÍSICOS

9- PERDA DO APETITE
(comendo menos que o usual)	a	0	1	2
10- PERDA DE PESO
(pontue 2 se a perda for maior que 5 Kg em 1 mês)	a	0	1	2
11- FALTA DE ENERGIA
(fatigabilidade, incapaz de sustentar atividades)
obs.: pontue apenas se a mudança ocorreu agudamente, i. e., em menos de 1 mês	a	0	1	2

D- FUNÇÕES CÍCLICAS

12- VARIAÇÃO DIURNA DO HUMOR (piora matinal dos sintomas)	a	0	1	2
13- DIFICULDADE EM INICIAR O SONO (dorme mais tarde que o costumeiro)	a	0	1	2
14- DESPERTARES MÚLTIPLOS DURANTE O SONO	a	0	1	2
15- DESPERTAR PRECOCE PELA MANHÃ (mais cedo do que usualmente o faz)	a	0	1	2

E- DISTÚRBIO IDEATIVO

16- IDEIAÇÃO SUICIDA (sente que a vida não tem mais sentido, intenções suicidas ou tentativa de suicídio)	a	0	1	2
17- AUTO-ESTIMA POBRE (auto-culpa, auto-depreciação, sentimentos de impotência)	a	0	1	2
18- PESSIMISMO (antecipa o pior)	a	0	1	2
19- DELÍRIOS CONGRUENTES COM O HUMOR (delírios de pobreza, doença ou perda)	a	0	1	2

ANEXO L

INVENTÁRIO SOBRE COPING – JALOWIEC

Assinale com um (X) as questões que tem a ver com o que você faz quando tem que enfrentar um problema.

1. () preocupa-se com o problema
2. () tem esperança de que as coisas melhorem
3. () come ou fuma mais que o habitual
4. () refleti sobre diferentes modos de lidar com situação
5. () tenta convencer-se de que as coisas poderiam ser piores.
6. () exercita-se ou faz qualquer atividade física
7. () tenta “afastar” o problema por um tempo
8. () “enlouquece” e perde a energia
9. () espera o pior que pode acontecer
10. () tenta tirar o problema da mente e pensar em outra coisa.
11. () conversa sobre o problema com familiares ou com familiares ou com amigos.
12. () aceita a situação porque pouco pode ser feito
13. () tenta ver o problema objetivamente em todos os ângulos
14. () sonha com uma vida melhor
15. () conversa sobre o problema com profissionais tais como médico, enfermeira, professor, consultor.
16. () tenta manter a situação sob controle.
17. () reza ou põe a sua confiança em Deus.
18. () tenta sair da situação
19. () guarda seus sentimentos para si próprio
20. () culpa qualquer outra pessoa pelo problema
21. () espera para ver o que acontecerá
22. () deseja ficar só para refletir sobre as coisas
23. () resigna-se com a situação porque as coisas parecem sem esperança.
24. () descarrega seus tensões em alguém.
25. () tenta mudar a situação
26. () usa técnicas de relaxamento
27. () tenta descobrir mais sobre o problema
28. () dorme mais que o habitual
29. () tenta lidar com as coisas uma de cada vez.
30. () tenta manter a vida o mais normal possível e não deixa o problema interferir
31. () pensa sobre como lidou com outros problemas no passado

- 32. () tenta não se preocupar-se porque tudo provavelmente terminará bem
- 33. () tenta resolver um compromisso
- 34. () toma um aperitivo para se sentir melhor
- 35. () deixa o tempo cuidar do problema
- 36. () tenta distrair-se fazendo algo que lhe dê prazer
- 37. () convence-se que é capaz de superar qualquer coisa, independente da dificuldade
- 38. () realiza um plano de ação.
- 39. () tenta manter o senso de humor
- 40. () adia para enfrentar o problema
- 41. () tenta manter os sentimentos sob controle
- 42. () conversa sobre o problema com pessoas que têm estado em situações similares
- 43. () elabora mentalmente o que deve ser feito
- 44. () tenta manter-se ocupado
- 45. () aprende algo novo para lidar com o problema
- 46. () faz algo impulsivo ou arriscado que não faria usualmente
- 47. () pensa sobre as boas coisas de sua vida
- 48. () tenta evitar ou ignorar o problema
- 49. () compara-se com outras pessoas que estão na mesma situação
- 50. () tenta pensar positivamente
- 51. () culpa-se por estar nessa situação
- 52. () prefere resolver coisas por si mesmo
- 53. () toma medicação para diminuir a tensão
- 54. () tenta ver o lado bom da situação
- 55. () tenta convencer-se de que o problema não é tão importante
- 56. () evita ficar com pessoas
- 57. () tenta aperfeiçoar-se de algum modo para lidar melhor com a situação
- 58. () deseja que o problema desapareça
- 59. () depende de outras pessoas para a obtenção de ajuda
- 60. () tenta convencer-se de que está apenas tendo má sorte.