

Breno José Alencar Pires Barbosa

**Avaliação dos marcadores de estresse crônico em indivíduos do estudo
brasileiro de memória e envelhecimento**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Sonia Maria Dozzi
Brucki

Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Nery de Souza
Talarico

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Breno José Alencar Pires Barbosa

**Avaliação dos marcadores de estresse crônico em indivíduos do estudo
brasileiro de memória e envelhecimento**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Sonia Maria Dozzi
Brucki

Coorientadora: Profa. Dra. Juliana Nery de Souza
Talarico

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Barbosa, Breno José Alencar Pires
Avaliação dos marcadores de estresse crônico em
indivíduos do estudo brasileiro de memória e
envelhecimento / Breno José Alencar Pires Barbosa. -
- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientadora: Sonia Maria Dozzi Brucki.

Coorientadora: Juliana Nery de Souza Talarico.

Descritores: 1. Estresse fisiológico 2. Disfunção
cognitiva 3. Doença de Alzheimer 4. Alostase
5. Síndrome metabólica 6. Envelhecimento

USP/FM/DBD-234/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A Sílvia, minha companheira, pelo amor que me renova para o mundo.

Aos meus pais (Marcelo e Neidja), irmãos (Igor e Marcela) e avós (Enaide e – *in memoriam* – Severino, José e Maria) por serem raízes fundamentais à busca de meus sonhos.

Aos anos vividos na cidade de São Paulo, morada divisora de águas em minhas trajetórias pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Sonia Brucki, minha orientadora e mentora, por ter despertado em mim o interesse na Neurologia Cognitiva e do Comportamento e por servir de inspiração a nós, seus alunos, por sua postura como médica e pesquisadora. Sinto-me honrado pela confiança depositada em mim e espero retribuir todo o seu investimento em minha formação de modo igualmente ético, sensível e engajado.

À Profa. Dra. Juliana Nery Souza-Talarico, minha coorientadora, por sua parceria e dedicação ao presente trabalho. Com sua expertise na área e olhar científico atento, trouxe valiosas ideias e apontou caminhos fundamentais para a condução da pesquisa. Me apresentou ainda às suas alunas Maria Clara Jesus e Fernanda Silva, queridas e competentes, a quem estendo meu agradecimento e admiração.

Ao Prof. Dr. Ricardo Nitrini, chefe fraterno e exemplo para gerações de neurologistas, pelo convívio engrandecedor durante os anos de Residência Médica, Preceptoria e Complementação em Neurologia Cognitiva no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Sigo contando com seus ensinamentos dentro e fora da Neurologia.

Aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Leonel Takada, Prof. Dr. Leonardo Cruz e Profa. Dra. Elke Bromberg, pelas sugestões que muito agregaram à qualidade da presente tese.

Aos colegas do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento por todo o aprendizado e parceria, especialmente a Silvia Merlin, Eduardo Três, Conrado Borges, Thiago Teixeira, Maira Okada de Oliveira, Luciana Cassimiro e Isabella Avolio, que compartilharam da experiência no BRAMS (*Brazilian Aging and Memory Study*). Estendo o mesmo agradecimento a Simone Rebouças, secretária do ambulatório, que acolhe tão bem os nossos pacientes e organiza o trabalho de forma eficaz.

Aos pacientes do CEREDIC e do BRAMS, principalmente aqueles que examinei durante a coleta de dados para a presente tese, por disponibilizarem seu valioso tempo em prol da pesquisa e pela experiência sempre amigável da entrevista clínica. Sigo achando que conversar com os pacientes

e com suas famílias tem sido um privilégio único.

À Thais Figueira, secretária do Programa de Pós Graduação em Neurologia, por realizar seu trabalho com tamanha competência, sempre tendo me recebido e orientado tão bem nos trâmites, documentos e prazos durante o mestrado e o doutorado.

Aos meus amigos e contemporâneos dos anos de São Paulo, sobretudo aos que me receberam em casa para as visitas regulares ao HC após minha volta ao Recife desde 2018: Laís Brito e Leonardo Andrade, René Gleizer, Victor Marinho, Herval Neto, Márcio Nattan e Renata Paolilo, Guilherme Bittar e Marina Curralo, Raphael Spera, Felipe Mendonça e Gabriela Martins, Bruno Macêdo e Camila Lira. Espero poder retribuir a hospitalidade e o carinho que me ofereceram.

Aos Professores Beate Saegesser, Lurildo Saraiva e Marcelo Valença, responsáveis pela minha iniciação científica durante a graduação na Universidade Federal de Pernambuco. Ao mesmo grupo, acrescento o Prof. Guilherme Lepski, orientador de minha dissertação de mestrado na Universidade de São Paulo, por sua grande importância durante o meu amadurecimento científico.

“Art is science made clear.”

– Jean Cocteau

*“All that is gold does not glitter,
Not all those who wander are lost;”*

– J.R.R. Tolkien

Índice

ABREVIACÕES.....	10
FIGURAS	11
TABELAS	13
RESUMO	15
ABSTRACT	17
1. INTRODUÇÃO	19
2. REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 Comprometimento cognitivo	21
2.2 O estresse crônico e suas repercussões cognitivas.....	26
2.3 Homeostase e alostase.....	29
2.4 Estresse, neurodegeneração e DA.....	31
3. OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo geral.....	34
3.2 Objetivos específicos	34
4. MÉTODOS	35
4.1 Participantes e desenho do estudo.....	35
4.2 Exames de sangue	40
4.3 Medida do índice de carga alostática (ICA).....	40
4.4 Exames de PET-CT com marcador amiloide.....	42
4.5 Financiamento do estudo	42
4.6 Análise estatística.....	43
4.7 Aspectos éticos.....	44
5. RESULTADOS	45
5.1 Medidas do estresse quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS vs. Controles).....	45
5.2 Medidas do estresse quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS).....	51
5.3 Medidas do estresse quanto ao status cognitivo (subgrupos CCL: amnésico vs. Não amnésico, único domínio vs. Múltiplos domínios)	53
5.4 Medidas do estresse quanto ao status amiloide.....	61
5.4 Análise multivariável	66
6 DISCUSSÃO	68
6.1 Limitações e pontos fortes do estudo.....	75

6.2 Perspectivas futuras	77
7. CONCLUSÕES.....	79
8. BIBLIOGRAFIA.....	80
10. APÊNDICES	87

ABREVIACOES

A β 42	peptídeo beta-amiloide insolúvel
BRAMS	<i>Brazilian Aging and Memory Study</i>
CCL	comprometimento cognitivo leve
CCL MD	comprometimento cognitivo leve de múltiplos domínios
CCL UD	comprometimento cognitivo leve de único domínio
CCLA	comprometimento cognitivo leve amnstico
CCLNA	comprometimento cognitivo leve não amnstico
DA	Doença de Alzheimer
DCS	declínio cognitivo subjetivo
DHEA	dehidroepiandrosterona
DHEA-s	sulfato de dehidroepiandrosterona
EEP	escala do estresse percebido
HbA1C	hemoglobina glicosilada
HDL	lipoproteína de alta densidade
HPA	hipotálamo-pituitária-adrenal
ICA	ndice de carga alostática
IMC	ndice de massa corporal
PA	pressão arterial
PCR	proteína C reativa
PET	Tomografia Computadorizada com Emissão de Psitrns
PiB	composto farmacológico Pittsburgh B, marcado com carbono-11
Rel. C/Q	cintura quadril
RM	ressonância magnética
SNC	sistema nervoso central

FIGURAS

Figura 1 – classificação do CCL quanto aos domínios acometidos em avaliação neuropsicológica.

Adaptado de Petersen, 2016

Figura 2 – representação esquemática da relação entre memória e níveis de cortisol, adaptada de Lupien, 2007

Figura 3 – desenho do estudo BRAMS

Figura 4 – medida do índice de carga alostática. Obs. para os itens colesterol HDL e DHEA-s, foi considerado o percentil < p25 para pontuação no ICA, na medida em que representam disfunção quando estão abaixo da normalidade.

Figura 5 – fluxograma de pacientes incluídos na presente análise

Figura 6 - diagramas de caixa (*boxplot*) entre níveis de cortisol (A), EEP (B) e ICA% (C) vs. Status cognitivo (eixo X). A linha mais espessa representa a mediana e os pontos em separado são os discrepantes (*outliers*). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

Figura 7 – diagramas de caixa (*boxplot*) entre níveis de cortisol (A), EEP (B) e ICA% (C) vs. Subtipo CCL amnésico ou não amnésico (eixo X). A linha mais espessa representa a mediana e os pontos em separado são os discrepantes (*outliers*). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

Figura 8 – diagramas de caixa (*boxplot*) entre níveis de cortisol (A), EEP (B) e ICA% (C) vs. Subtipo CCL MD vs. UD (eixo X). A linha mais espessa representa a mediana e os pontos em separado são os discrepantes (*outliers*). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

Figura 9 – diagrama de caixas (*boxplot*) entre níveis de cortisol (A), EEP (B) e ICA% (C) vs. Status amiloide (eixo X). A linha mais espessa representa a mediana e os pontos em separado são os discrepantes (*outliers*). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

Figura 10 - Representação esquemática de abordagens futuras para avaliação de carga alostática ao longo do tempo e sua relação com os biomarcadores da DA. AL = *allostatic load*; AB = *beta-amyloid*; COG = *cognitive tests*;

TABELAS

Tabela 1 – principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de demência

Tabela 2 – critérios diagnósticos para comprometimento cognitivo leve

Tabela 3 – Perfis AT(N) e categorias de biomarcadores (adaptado de Jack, 2018). A = marcadores de beta-amiloide; T = marcadores de tau fosforilada; N = marcadores de neurodegeneração.

Tabela 4 – categorização das ocupações profissionais adotada pelo BRAMS

Tabela 6 - Valores de referência e método utilizado para análise dos mediadores séricos de estresse crônico pelo laboratório central do HCFMUSP, 2018-2022

Tabela 7 – Dados demográficos dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS vs. controles)

Tabela 8 – Medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS vs. controles)

Tabela 9 – Medidas laboratoriais dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS vs. controles)

Tabela 10 – Medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS)

Tabela 11 – Medidas laboratoriais dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS)

Tabela 12 – Medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL A vs. NA)

Tabela 13 – Dados laboratoriais dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL A vs. NA)

Tabela 14 – Medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL MD vs. UD)

Tabela 15 - Dados laboratoriais dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL MD vs. UD)

Tabela 16 – Dados demográficos, medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao resultado do PET PiB

Tabela 17 – Dados laboratoriais dos grupos quanto ao resultado do PET PiB

Tabela 18 – Análise multivariável por regressão logística multinomial para identificação de características associada de forma independente a cada diagnóstico neurológico (CCL e DCS) comparado ao grupo controle

Tabela 19 – Análise multivariável por regressão logística multinomial para identificação de características associada de forma independente a cada subgrupo de diagnóstico neurológico (CCLA e CCLNA) comparado ao grupo controle

Tabela 20 – Análise multivariável por regressão logística multinomial para identificação de características associada de forma independente a cada subgrupo de diagnóstico neurológico (CCLMD e CCLUD) comparado ao grupo controle

RESUMO

Barbosa BJAP. Avaliação dos marcadores de estresse crônico em indivíduos do estudo brasileiro de memória e envelhecimento [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Diversos estudos sugerem que o estresse crônico e níveis persistentemente elevados de cortisol estão relacionados a disfunção cognitiva e processos neurodegenerativos. O estudo brasileiro de memória e envelhecimento (*Brazilian Memory and Aging Study – BRAMS*) é uma iniciativa de pesquisa para acompanhamento longitudinal de indivíduos em ambulatório especializado em cognição. **Objetivos:** investigar a relação entre marcadores de estresse crônico e status cognitivo no BRAMS, realizando comparações entre os grupos classificados como controle, declínio cognitivo subjetivo (DCS) e comprometimento cognitivo leve (CCL) (amnésico, não amnésico, único domínio ou múltiplos domínios). Secundariamente correlacionar os marcadores quanto ao status amiloide dos participantes. **Metodologia:** estudo observacional do tipo recorte transversal de subgrupo do BRAMS, em que indivíduos de idade ≥ 60 anos que tiveram acesso à avaliação médica, neuropsicológica e PET amiloide. A presente análise busca aferir o índice de carga alostática (ICA), uma medida global de estresse crônico que engloba marcadores antropométricos, endocrinológicos, cardiovasculares, metabólicos e inflamatórios, correlacionando as variáveis com status cognitivo e status amiloide. **Resultados:** Entre os anos de 2018 e 2021, 77 participantes foram avaliados no presente protocolo, sendo que, destes, 65 preencheram critério de inclusão. A média de idade foi de 70,2 ($\pm 6,01$) anos, sendo 72% do sexo feminino e escolaridade média de 11 anos (intervalo interquartil 7 – 15). Houve 42 indivíduos classificados como CCL, 15 como DCS e 8 como controles. Houve diferença significativa entre as medidas de HDL (*high-density lipoprotein*) (55,6 no grupo CCL vs. 66 no grupo DCS vs. 69 no grupo controle, $p = 0,04$), relação cintura/quadril (0,94 no grupo CCL vs. 0,88 no grupo DCS, $p = 0,03$) e também para a medida do ICA em valor percentual considerando os extremos de cortisol (ICA % cortisol $p < 12,5$ ou $p > 87,5$) (36,9% no grupo CCL vs. 27,2% no grupo DCS, $p = 0,04$). Corrigindo-se para fatores de confusão através da análise multivariável, maior escolaridade foi associada a risco reduzido de CCL. Maior escolaridade e classe econômica (ABEP) também foram

associadas de forma independente a menor chance de DCS. **Conclusão:** o presente trabalho representa provavelmente uma das primeiras iniciativas de pesquisa a abordar as medidas de estresse crônico para além do cortisol em uma população com os diagnósticos de DCS e CCL, com marcadores aumentados no grupo CCL. Pela natureza transversal do estudo, as associações encontradas não permitem inferir causalidade entre as medidas, mas poderão ser melhor exploradas em seguimento longitudinal dos participantes no médio e longo prazo.

Palavras-chave: Estresse fisiológico. Disfunção cognitiva. Doença de Alzheimer. Alostase. Síndrome metabólica. Envelhecimento.

ABSTRACT

Barbosa BJAP. Evaluation of chronic stress markers in individuals from the Brazilian aging and memory study [thesis]. São Paulo, “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Several studies suggest that chronic stress and persistently high levels of cortisol are related to cognitive dysfunction and neurodegeneration. The Brazilian Memory and Aging Study (BRAMS) is a research initiative for the longitudinal follow-up of individuals in a tertiary center specialized memory outpatient clinic. **Objectives:** to investigate the relationship between markers of chronic stress and cognitive status in BRAMS, making comparisons between participants classified as controls, subjective cognitive decline (SCD) and mild cognitive impairment (MCI) (amnesic, non-amnesic, single domain or multiple domains). **Secondarily** to correlate the markers with the amyloid status of the participants. **Methodology:** observational study of the cross-sectional type with a subgroup analysis of the BRAMS cohort, in which individuals aged > 60 years who had access to medical, neuropsychological and amyloid PET assessment. The present analysis seeks to measure the allostatic load index (ALI), a global measure of chronic stress through anthropometric, endocrinological, cardiovascular, metabolic and inflammatory markers, correlating the variables with cognitive status and amyloid status. **Results:** Between the years 2018 and 2021, 77 participants were evaluated in the present protocol, of which 65 met the inclusion criteria. The mean age was 70.2 (+ 6.01) years, with 72% being female and 11 years of schooling (interquartile range 7 – 15). There were 42 subjects classified as MCI, 15 as SCD and 8 as controls. There was a significant difference between HDL (high-density lipoprotein) measurements (55.6 in the MCI group vs. 66 in the SCD group vs. 69 in the control group, $p = 0.04$), waist/hip ratio (0.94 in the MCI group vs. 0, 88 in the SCD group, $p = 0.03$) and also for the measurement of the ALI in percentage value considering the extremes of cortisol (ALI % cortisol $p < 12.5$ or $p > 87.5$) (36.9% in the MCI group vs. 27.2% in the SCD group, $p = 0.04$). Correcting for confounders through multivariate analysis, higher education was associated with reduced risk of MCI. Higher education and economic class were also independently associated with a lower chance of SCD. **Conclusion:** The present work probably represents one of the first research initiatives to address

measures of chronic stress beyond cortisol in elderly participants diagnosed with SCD and MCI, with increased markers in the MCI group. Due to the cross-sectional nature of the study, the associations found do not allow inferring causality between the measures, but they can be better explored in the longitudinal follow-up of the participants.

Keywords: Physiological stress. Cognitive dysfunction. Alzheimer's disease. Allostasis. Metabolic syndrome. Aging.

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial tem sido considerado o principal determinante do aumento na prevalência e na incidência das doenças neurodegenerativas, especialmente das demências. Até 2018, estimavam-se quase 6 milhões de pacientes com a Doença de Alzheimer (DA) e quase 12 milhões de indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL) nos Estados Unidos¹. Ao nível mundial, existem projeções de que estes números devem triplicar até o ano de 2050, principalmente às custas do envelhecimento populacional nos países de baixa e de média renda, como o Brasil^{2,3}. Enquanto foi calculado um custo de 228 bilhões de dólares nos EUA em 2018 com cuidados de pacientes com demência¹, no Brasil houve um gasto aproximado de até 1.683,18 dólares por paciente/mês em um centro terciário⁴.

Diante de tamanho impacto epidemiológico e econômico relacionado às Demências, observa-se no campo da neurologia uma grande mobilização no sentido de revisitar a fisiopatologia das doenças neurodegenerativas. O estudo brasileiro de memória de memória e envelhecimento (*Brazilian Memory and Aging Study – BRAMS*) é uma iniciativa de pesquisa para acompanhamento longitudinal de indivíduos em ambulatório especializado em cognição do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Entre 2012 e 2017, haviam sido examinados 489 voluntários idosos com proposta de acompanhamento e participação em diferentes teses e protocolos de pesquisa.

A despeito do grande volume de ensaios clínicos testando novos tratamentos para as demências, os fármacos atualmente aprovados para uso clínico atuam apenas no controle dos sintomas, sem promover modificação da evolução natural da doença⁵. Desta forma, ficam evidentes a importância da prevenção das demências e a necessidade de se pesquisarem novos

fatores de risco modificáveis. A tabela 1 abaixo resume os principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de demência.

Tabela 1 – principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de demência ^{2,3}

Hipertensão arterial sistêmica
Diabetes Mellitus
Tabagismo
Consumo excessivo de bebida alcoólica
Traumatismo Craniano
Depressão e isolamento social
Sedentarismo
Baixos níveis de escolaridade
Déficit auditivo
Poluição do ar

Embora não seja tradicionalmente considerado fator de risco para o desenvolvimento de demência, o estresse crônico é atrelado com frequência às doenças cardiovasculares, pois determina disfunção do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e estado de hipercortisolismo crônico, com efeitos deletérios em órgãos-alvo, dentre eles o coração, os rins e o cérebro ⁶. Ocorre que ainda não está claro se o estresse crônico é fator causal, consequência ou epifenômeno das doenças neurodegenerativas. Nos últimos anos, observa-se um volume crescente de publicações que buscam estabelecer a relação entre o estresse crônico e o risco de declínio cognitivo e demências. Neste âmbito situa-se o presente estudo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Comprometimento cognitivo

Uma vez que o presente estudo se situa no âmbito dos fatores de risco relacionados às demências, torna-se fundamental uma breve revisão sobre a cognição e os distúrbios cognitivos.

A cognição é entendida como um conjunto de habilidades intelectuais necessárias ao aprendizado e desempenho adequado das atividades de vida diária, bem como ao convívio socialmente apropriado. As demências são um grupo de doenças caracterizadas por 1) prejuízo cognitivo evidente em relação ao funcionamento prévio do indivíduo; 2) constatação de alteração em um ou mais domínios cognitivos na avaliação profissional; e 3) perda de capacidade funcional^{2,3}. Na última versão do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* – DSM-5), o termo demência, embora ainda aceito, foi substituído por transtorno neurocognitivo maior^{7,8}. Os autores consideram este termo mais abrangente, pois demência remeteria a causas degenerativas em idosos. Estes critérios estão descritos no Quadro 1.

Quadro 1 - Critérios diagnósticos de Transtorno Cognitivo Maior (DSM-5)^{7,8};

<p>A- Evidência de declínio cognitivo significativo de um nível prévio de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizado e memória, linguagem, perceptual-motor ou cognição social) baseada em:</p> <p>1- queixa do indivíduo, de informante ou do clínico de significativo declínio na função cognitiva; e</p>
--

2- comprometimento substancial no desempenho cognitivo, preferencialmente documentado por testes neuropsicológicos estandardizados ou, na sua ausência, por outra avaliação quantitativa.

B- Os deficits cognitivos interferem com a independência nas atividades diárias (no mínimo requer assistência com atividades instrumentais complexas da vida diária, tais como pagamento de contas ou manuseio de medicações).

C- Os deficits cognitivos não ocorrem exclusivamente no contexto de delirium.

D- Os deficits cognitivos não são melhor explicados por outra desordem mental (por exemplo, esquizofrenia, desordem depressiva maior).

Especificar se devido a:

Doença de Alzheimer, Degeneração lobar frontotemporal, Doença com Corpos de Lewy, Doença vascular, traumatismo cranioencefálico, uso de substância/medicação, infecção pelo HIV, doença priônica, Doença de Huntington, outra condição médica, etiologias múltiplas, não especificada.

O CCL é definido como uma condição em que o indivíduo apresenta comprometimento cognitivo com mínima ou nenhuma repercussão nas atividades instrumentais de vida diária⁹. Pode ser ainda entendido como uma etapa intermediária entre o envelhecimento cerebral normal e a demência. Embora seja comumente estudado como fase prodrômica das doenças neurodegenerativas, o CCL é também visto como manifestação de outras condições neurológicas, sistêmicas ou psiquiátricas (quadro 2).

Quadro 2 – principais causas de comprometimento cognitivo e demências

- **Doenças neurodegenerativas:** Doença de Alzheimer, Demência Frontotemporal, Doença com Corpos de Lewy e outras demências; Doença de Parkinson e parkinsonismos atípicos.
- **Doença cerebrovascular:** multi-infarto, infarto estratégico ou doença de pequenos vasos.
- **Transtornos psiquiátricos:** depressão, ansiedade etc.
- **Distúrbios metabólicos:** hipovitaminose B12, distúrbios da tireoide, disfunção hepática ou renal etc.
- **Medicamentos:** anticolinérgicos, antihistamínicos, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos etc.
- **Distúrbios do sono:** síndrome da apneia obstrutiva do sono

Do ponto de vista epidemiológico, estudos estrangeiros apontam taxas de incidência e prevalência de CCL heterogêneas em indivíduos com mais de 70 anos⁹. A variabilidade pode ser atribuída ao uso de diferentes critérios diagnósticos e instrumentos de aferição, bem como ao perfil distinto de pacientes que buscam clínicas de memória, quando comparados à população geral¹⁰. Os estudos prospectivos apontam para prevalência de CCL entre 14 e 18%, com taxa anual de incidência entre 9,9 e 40,6/1000 pessoas-ano¹⁰⁻¹³. Em artigo de consenso da Academia Americana de Neurologia (AAN)¹⁴, a taxa de prevalência variou de 6,7% em indivíduos com 59-65 anos até 25,2% no grupo entre 80-84 anos. No Brasil, o estudo de Tremembé¹⁵ identificou uma prevalência de 19,5% de comprometimento cognitivo não-demência em idosos na população geral, sendo o risco diretamente associado a idade mais avançada e menores níveis educacionais. Em estudo realizado na cidade de Porto Alegre, houve uma prevalência de 6,1% de CCL¹⁶.

Outros fatores de risco para o desenvolvimento de CCL descritos na literatura são hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, cardiopatias e polimorfismo épsilon-4 no gene da apolipoproteína E (APOE ϵ 4)⁹.

O diagnóstico do CCL é clínico e baseia-se nos critérios listados na tabela 2.

Tabela 2 – critérios diagnósticos para comprometimento cognitivo leve¹⁷

- | |
|---|
| 1) Queixa cognitiva referida pelo paciente, pelo acompanhante ou observada por profissional de saúde; |
| 2) Teste cognitivo alterado em um ou mais domínios; |
| 3) Preservação relativa da funcionalidade instrumental e social; |
| 4) Não preenche critérios para demência. |
-

Os pacientes que não preenchem o critério 2 são classificados como Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS), quando existe a percepção de declínio cognitivo sem evidência de alteração nos testes cognitivos ou perda da funcionalidade. Por risco aumentado de conversão em CCL e demência em estudos populacionais, o DCS é uma condição que merece diagnóstico e seguimento com orientações não farmacológicas e tratamento dos fatores de risco¹⁸.

O CCL pode ainda ser classificado quanto aos domínios cognitivos envolvidos (Figura 1):

- CCL amnésico: é o tipo mais comum, com maior risco de evolução para a demência da DA. Pode ser subdividido em:
 - a. Único domínio: queixa mnésica (preferencialmente confirmada pelo acompanhante) com evidência de comprometimento isolado da memória nos testes neuropsicológicos. Funcionalidade relativamente preservada.
 - b. Múltiplos domínios: a queixa pode ser mnésica, porém há evidência de comprometimento em outros domínios além da memória nos testes neuropsicológicos.
- CCL não amnésico:
 - a. Único domínio: comprometimento desproporcional ou isolado de outro domínio cognitivo (mais comumente das funções executivas, habilidades visuoespaciais ou linguagem). Pode

representar fase prodrômica de outras doenças neurodegenerativas (Demência Frontotemporal, Demência com Corpos de Lewy etc), bem como estar associado aos quadros de depressão. Este tipo é o que apresenta menor taxa de conversão para demência.

b. Múltiplos domínios: comprometimento de domínios cognitivos variados com relativa preservação da memória. Associado à evolução para demência de outras doenças degenerativas (Demência Frontotemporal, Demência com Corpos de Lewy etc).

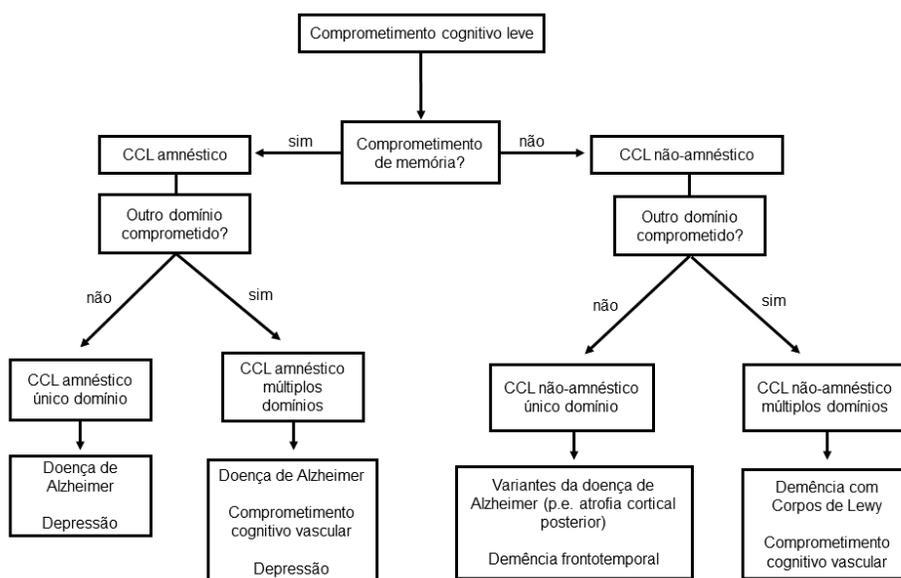


Figura 1 – classificação do CCL quanto aos domínios acometidos em avaliação neuropsicológica. Adaptado de Petersen⁹.

Além dos critérios para CCL já estabelecidos, houve em 2011 a inclusão do termo CCL devido à DA¹⁹, na tentativa do diagnóstico precoce de indivíduos com substrato patológico de DA, porém, antes do estágio de demência, principalmente para fins de pesquisa evolutiva e para tratamento modificador da doença. Tais critérios classificavam a DA em fase assintomática (pré-clínica) e outra fase sintomática, dividida em fase prodrômica (CCL) e de demência. Ocorre que,

desde 2011, o avanço na pesquisa em biomarcadores veio problematizar alguns pontos, dentre eles: 1) assim como o declínio cognitivo ocorre progressivamente em um longo período, a progressão da medida de biomarcadores também é um processo contínuo que se inicia desde antes dos sintomas; 2) enquanto os biomarcadores de amiloide estavam posicionados no ápice da hierarquia, os demais (ex. marcadores de neurodegeneração e patologia tau) eram colocados em mesmo nível; 3) o refinamento dos métodos em biomarcadores os define atualmente como medidas muito precisas da presença *in vivo* de estados patológicos alterados; e 4) medidas de neurodegeneração comumente utilizadas na pesquisa de DA – ex. ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons com marcador de glicose ou dosagem de tau total no líquido cefalorraquidiano (LCR) – são inespecíficas e podem ser indicadores de dano secundário a outras etiologias. Desta forma, atualmente, a probabilidade de um paciente ter o diagnóstico de CCL enquanto manifestação do continuum da DA pode ser estratificada através da medida dos biomarcadores conforme o sistema AT(N)²⁰ (tabela 3).

Tabela 3 – Perfis AT(N) e categorias de biomarcadores (adaptado de Jack, 2018²⁰). A = marcadores de beta-amiloide; T = marcadores de tau fosforilada; N = marcadores de neurodegeneração.

A-T-(N)-	Biomarcadores de DA normais	
A+T-(N)-	Alteração patológica do tipo Alzheimer	<i>Continuum da Doença de Alzheimer</i>
A+T+(N>	Doença de Alzheimer	
A+T+(N)+	Doença de Alzheimer	
A+T-(N)+	Alteração patológica do tipo Alzheimer e não-Alzheimer concomitante	
A-T+(N)-	Alteração patológica não-Alzheimer	
A-T-(N)+	Alteração patológica não-Alzheimer	
A-T+(N)+	Alteração patológica não-Alzheimer	

2.2 O estresse crônico e suas repercussões cognitivas

O uso do termo estresse é cada vez mais frequente na sociedade, sendo bastante relacionado ao estilo de vida apressado, à alta demanda profissional e à sobrecarga emocional do mundo contemporâneo. Todavia, o conceito de estresse remonta originalmente às ciências exatas, sendo definido como o grau de tensão suportado por um material sólido. Essa expressão foi incorporada pelas humanidades e ciências biológicas, sendo o estresse atualmente entendido como uma experiência extremamente individual, não necessariamente relacionada a um evento particular, mas a situações que deflagram uma resposta estressora²¹.

O evento estressor tem como principais características a imprevisibilidade, a ausência de controle sobre a situação e a ameaça social. Pode ser absoluto, como em um acidente de avião, ou relativo e extremamente pessoal, como acontece com pessoas que se sentem mal ao discursar em público. Enquanto na primeira situação a resposta ao estresse pode ser adaptativa e necessária à sobrevivência, no estresse relativo pode ocorrer uma resposta mal adaptativa.

O estresse agudo determina uma série de eventos biológicos que culminam com o aumento da disponibilidade de energia para as células, mediado pelo eixo HPA (resposta de luta e fuga) e pelo cortisol, o hormônio do estresse nos humanos. O estresse crônico, por outro lado, determina estado de hipercortisolismo sustentado, resultando em desfechos deletérios, tais como: catabolismo aumentado, resistência periférica à insulina, aumento dos níveis pressóricos, piora do reparo tecidual e imunossupressão²¹.

Uma vez liberado pelo córtex das glândulas adrenais, parte do cortisol atravessa a barreira hematoencefálica devido às características lipofílicas de sua fração plasmática livre. No sistema nervoso central (SNC), o hormônio se liga a receptores que modulam a transcrição de genes alvo. Os receptores do tipo 1 são expressados principalmente no sistema límbico (sobretudo nas

amígdalas, hipocampos e estruturas correlatas), sendo ativados e saturados em níveis relativamente baixos de cortisol. Estas estruturas estão envolvidas com processamento emocional e consolidação de novas memórias, com repercussão direta na regulação de ansiedade, humor e sono²². Por outro lado, níveis intermediários do hormônio promovem um estado de ocupação apenas parcial dos receptores de cortisol do tipo 2, mais encontrados nas regiões pré-frontais, portanto associados às funções cognitivas pré-frontais (atenção sustentada, memória operacional e alternância de tarefas). De forma geral, a maioria dos estudos sugere que níveis elevados de cortisol estão relacionados a pior desempenho nos testes de atenção sustentada e memória episódica. O modelo atualmente mais aceito postula que níveis muito baixos ou muito elevados de cortisol se relacionam a desempenho ruim nos testes de memória, em curva que se assemelha a um U invertido (figura 2)^{21,22}.

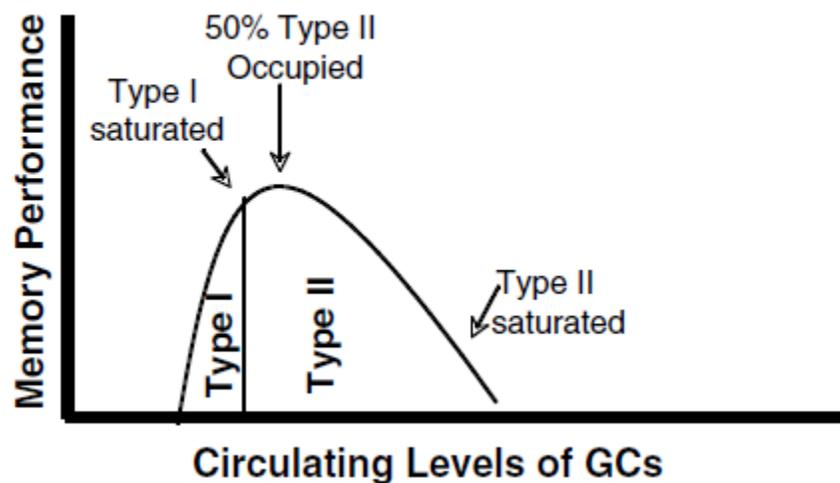


Figura 2 – representação esquemática da relação entre memória e níveis de cortisol, adaptada de Lupien, 2007²¹

Dentre os processos cognitivos, mais especificamente, as áreas pré-frontais e límbicas estão relacionadas ao processamento da memória, entendida como uma função cognitiva que permite a

aquisição de novas informações (ex. acontecimentos cotidianos ou conhecimentos) e sua evocação posterior. A memória permite, portanto, que possamos dar sequência temporal aos eventos e acontecimentos da vida diária. A aquisição de uma nova memória envolve a codificação (áreas pré-frontais), o armazenamento/consolidação (rede límbica) e o resgate (áreas pré-frontais) de uma nova informação ou evento autobiográfico²³. Na presença do cortisol, a atividade dessas redes parece ser modulada, conforme reportado em diversos estudos desde os anos 1990^{21,24,25}. Tal modulação pode se dar por regulação da resposta serotoninérgica, ativação beta-adrenérgica, influxo de cálcio e potenciação sináptica de longo-prazo. Enquanto alguns efeitos do cortisol são imediatos, outros parecem ser mais duradouros, inclusive relacionados a mudanças estruturais no cérebro²².

Além do cortisol, a dihidroepiandrosterona (DHEA) e o sulfato de dihidroepiandrosterona (DHEA-s) são hormônios sintetizados pelas adrenais, tendo seus níveis no sangue e no SNC modulados conforme atividade do eixo HPA²⁶. Dentre outras funções, o DHEA-s apresenta função estimulante e antiglicocorticoide, com crescente interesse em sua capacidade de modulação cerebral e de neuroplasticidade. Após pico sérico na adrenarquia, fase que coincide com o desenvolvimento de áreas cerebrais relacionadas ao processamento cognitivo e emocional, os níveis de DHEA-s decrescem com o envelhecimento, atingindo seu nadir nas mesmas faixas etárias em que ocorrem maiores prevalências de depressão e comprometimento cognitivo²⁶.

2.3 Homeostase e alostase

Apesar de bastante sólido, o modelo do hipercortisolismo modulando a aquisição e o resgate de novas memórias dá margem a questionamentos, dentre eles: como mensurar outros

efeitos do estresse crônico sobre a cognição? Qual o papel das respostas fisiológicas adaptativas ao estresse crônico? Existem outros mediadores além do cortisol e das catecolaminas?

Neste contexto, surge o modelo da alostase em complementação ao conceito de homeostase. Enquanto a homeostase pressupõe o funcionamento do organismo dentro de valores da normalidade para respostas fisiológicas, a alostase é definida como a capacidade do organismo de adaptar o funcionamento dos órgãos e sistemas para oferecer respostas às demandas dos meios interno e externo²⁷.

O modelo da alostase define que eventos estressores (ex. solidão, trauma, abuso, demandas da vida diária) são percebidos de forma individual por cada organismo no contexto de experiências passadas, predisposições genéticas e ambientais, desencadeando respostas comportamentais diversas (ex. luta, fuga, hábitos de vida). A carga alostática seria, portanto, o somatório das respostas fisiológicas adaptativas aos eventos estressores. Na presença de sobrecarga alostática, o organismo encontra-se em um estado de disfunção, inicialmente temporária, para adaptação ao evento estressor. Ocorre que, quando há eventos estressores repetitivos/constantemente ou respostas mal adaptativas, acontece a sobrecarga alostática, que pode vir acompanhada de disfunção permanente de órgãos e sistemas²⁷.

Os principais mediadores primários das respostas adaptativas ao estresse são cortisol, DHEA-s, adrenalina, noradrenalina e citocinas inflamatórias. No contexto de eventos repetitivos ou respostas mal adaptativas, surgem efeitos secundários como adaptação metabólica, vascular e imunológica (numa fase prodrômica, anterior à lesão de órgãos-alvo). Finalmente, na sobrecarga alostática, estão presentes os efeitos terciários relacionados à disfunção permanente – e até progressiva – de diversos órgãos e sistemas. Dentre os efeitos terciários, podem ser citadas as

disfunções metabólicas (diabetes, obesidade), circulatórias (dano endotelial, aterosclerose), imunológicas (imunidade reduzida) e neurológicas (neurodegeneração, depressão, ansiedade, demências)^{27,28}.

Uma operacionalização inicial da noção de carga alostática utilizou avaliações de 10 parâmetros biológicos que refletem o funcionamento de eixo HPA, sistema nervoso simpático, sistema cardiovascular e processos metabólicos²⁹. Quatro medidas são de mediadores primários, enquanto outras seis foram classificadas como mediadores secundários, que refletem os componentes da Síndrome Metabólica. Decompor o índice de carga alostática em biomarcadores neuroendócrinos (hormônios do estresse, DHEA-s) versus biomarcadores de síndrome metabólica (pressão arterial, perfis lipídicos, relação cintura/quadril) revelou que as medidas não se sobrepõem, sugerindo que cada grupo pode contribuir de forma independente para os riscos à saúde. Essas vias diferenciais fornecem suporte misto para a inclusão de um índice de carga alostática (ICA) abrangente em detrimento de subcategorias de biomarcadores²⁷. Pontuações mais altas em uma medida numérica resumida de carga alostática foram associadas a quatro principais desfechos de saúde: maior incidência de doença cardiovascular, declínio no funcionamento físico, declínio no funcionamento cognitivo e mortalidade²⁹. Em estudo seminal de 2001³⁰, o ICA foi um melhor preditor de mortalidade e declínio funcionamento físico do que a síndrome metabólica ou os mediadores primários isoladamente em acompanhamento longitudinal de 7 anos.

2.4 Estresse, neurodegeneração e DA

Um volume considerável de artigos sugere que níveis persistentemente elevados de cortisol estão relacionados a atrofia hipocampal e processos neurodegenerativos mediados por estresse oxidativo, acelerando especialmente a deposição de beta-amiloide insolúvel (A β 42) e da proteína

tau hiperfosforilada – as proteínas anormais definidoras da patologia DA – em modelos animais^{21,22}. Além disso, o cortisol aumentado tem sido destacado como um dos biomarcadores preditivos de evolução do CCL para demência, bem como de progressão mais rápida na DA²².

Um estudo avaliou o estresse relacionado ao trabalho usando o questionário *Demand-Control-Support* em 9969 adultos de meia idade, com achado de desempenho cognitivo significativamente menor nos testes de evocação tardia, fluência verbal e função executiva³¹. Em sua revisão sistemática, D'amico e colaboradores buscaram associação entre carga alostática e performance cognitiva em adultos sem comprometimento cognitivo. Foram incluídos dezoito artigos para análise qualitativa e doze para metanálise. Houve uma associação transversal significativa entre maiores índices de carga alostática e prejuízos na cognição geral e função executiva, com relativa preservação da memória³².

Echouffo-Tcheugui et. al³³ investigaram a correlação entre níveis de cortisol sérico, medidas cognitivas e de conectividade cerebral por meio de neuroimagem avançada. O estudo transversal avaliou 4095 indivíduos recrutados na coorte de Framingham entre 2002 e 2005 com idade média de 48 anos. Destes, 4036 tiveram dosagem do cortisol sérico, 2018 realizaram ressonância magnética e 2297 fizeram avaliação neuropsicológica. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de demência, AVC prévio ou que faziam uso de corticosteroides por outras comorbidades. Foi realizada análise multivariada para os fatores de confusão, sendo os desfechos primários o desempenho nos testes cognitivos e as medidas de ressonância magnética versus nível sérico de cortisol. Os indivíduos com maiores níveis séricos de cortisol tiveram menor volume cerebral em substância cinzenta, menor conectividade da substância branca e pior desempenho cognitivo global. Os resultados sugerem que a desregulação do eixo HPA e o consequente estado

de hipercortisolismo, mesmo que subclínico, podem estar relacionados à neurodegeneração e à perda de conectividade cerebral. Apesar de contundentes, a interpretação destes resultados merecem cautela³⁴, pois seu desenho transversal não permite inferir causalidade e podem ter sido incluídos indivíduos com doença neurodegenerativa pré-clínica, já que não houve estratificação por biomarcadores da DA. Apesar de estatisticamente significantes, as diferenças de medidas cognitivas e de neuroimagem podem não ser clinicamente relevantes entre os diferentes tercís de cortisol, nos levando ao questionamento sobre até que ponto os resultados possuem magnitude de efeito do ponto de vista clínico. A medida isolada do cortisol sérico pode não refletir o hipercortisolismo crônico, já que aproximadamente apenas 10% da fração livre do hormônio cruza a barreira hematoencefálica. Atualmente, a dosagem do cortisol no fio de cabelo tem sido recomendada como método mais preciso para documentação de exposição prolongada ao cortisol nos estudos epidemiológicos e outras medidas de sobrecarga alostática podem ser incorporadas³⁵.

Outro estudo recente examinou casos da *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI)³⁶. Os pesquisadores avaliaram 91 indivíduos sem comprometimento cognitivo que tinham dosagem de cortisol e A β 42 no LCR e foram seguidos por um tempo médio de 84 meses quanto à evolução para CCL ou DA. Houve maiores taxas de conversão no subgrupo com cortisol elevado e A β 42 reduzido, mesmo quando corrigidas para fatores de confusão como status APOE ϵ 4 e depressão. No mesmo estudo, maiores escores de reserva cognitiva (nível educacional, ocupação, volume cerebral) foram fatores protetores.

A maior parte dos estudos que buscaram correlacionar os efeitos do estresse na cognição teve como limitações: 1) amostras relativamente pequenas, sem dimensão populacional; 2) foco na população idosa, muitas vezes com comprometimento cognitivo já instalado; e 3) avaliação

direcionada apenas à memória episódica ou às medidas exclusivas das regiões hipocâmpais. As diferenças em populações examinadas, idade e nível educacional dos participantes, métodos de mensuração e outros fatores endócrinos/psicológicos ainda representam desafios para a pesquisa na área. Neste campo, se situa o presente estudo.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a relação entre marcadores de estresse crônico e status cognitivo em idosos acompanhados em ambulatório especializado em cognição.

3.2 Objetivos específicos

- Medir e descrever os marcadores de estresse crônico – escala de estresse percebido, marcadores antropométricos, laboratoriais e índice de carga alostática – de pacientes em acompanhamento no BRAMS;
- Investigar e comparar as medidas de estresse crônico entre os subgrupos controle, DCS e CCL (amnésico, não amnésico, único domínio e múltiplos domínios);
- Investigar se existem associações entre os marcadores de estresse e o status amiloide dos participantes.

4. MÉTODOS

4.1 Participantes e desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, com recorte transversal, de um subgrupo de pacientes acompanhados no BRAMS. Os participantes foram recrutados e examinados no ambulatório do Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos (CEREDIC) do HCFMUSP.

Foram incluídos indivíduos de idade ≥ 60 anos que tiveram procura espontânea ou foram referenciados ao CEREDIC e preenchiam critério de classificação como controles normais, CCL ou DCS (detalhados abaixo). Foram excluídos do estudo os pacientes que preenchiam qualquer um dos critérios listados abaixo:

- Diagnóstico de demência na avaliação inicial (sendo estes referenciados para atendimento específico);
- Presença de transtorno psiquiátrico maior diagnosticado pelos critérios do DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*), como depressão, transtorno de ansiedade, abuso de álcool ou drogas psicoativas, desde que mal controlados ou descompensados;
- diagnóstico atual ou progresso de outras doenças do sistema nervoso central, bem como presença de lesões estruturais em sistema nervoso central ao exame de imagem que justifiquem queixas cognitivas;
- uso atual ou recorrente de corticosteroides, pela alteração dos marcadores relacionados ao cortisol;
- limitações visuais e/ou auditivas que prejudiquem a realização dos testes cognitivos;

- incapacidade de ler, compreender e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação no estudo.

Após concordarem voluntariamente em participar do estudo e assinarem o TCLE (apêndice A), os participantes da pesquisa foram convocados para a primeira avaliação. Esta consistiu em uma entrevista semiestruturada com coleta de dados sociodemográficos, como grau de escolaridade em anos, tipo de ocupação profissional (categorizada de 1 a 5, conforme detalhado em tabela 4 abaixo) e classificação econômica, de acordo com critérios estabelecidos pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisas (ABEP). Na consulta médica, foi realizada avaliação cognitiva com Mini Exame do Estado Mental (MEEM apêndice B)^{37,38}, bateria breve de rastreio cognitivo (apêndice C)^{39,40}, rastreio de sintomas depressivos pela escala de depressão geriátrica (apêndice D)⁴¹, aplicação do questionário de atividades funcionais (apêndice E)⁴² e da escala de estresse percebido (EEP, apêndice F)^{43,44}, além da realização do exame clínico, das medidas antropométricas (peso, altura, pressão arterial, relação cintura-quadril, índice de massa corporal - IMC) e do exame neurológico sumário.

Tabela 4 – categorização das ocupações profissionais adotada pelo BRAMS

Ocupação	Códigos
Ocupações braçais não-qualificadas em zona rural (Execução de trabalhos típicos do meio rural, como agricultura de subsistência, colheita sazonal, lida de gado, caça, pesca, extrativismo)	1
Ocupações braçais não-qualificadas em zona urbana (Execução de tarefas repetitivas, que não exigem treinamento específico e geralmente podem ser realizadas por indivíduos não alfabetizados. Exemplos: limpeza, coleta de lixo, montagem em linha de produção, manuseio de carga, serviço pesado em construção civil)	2
Ocupações braçais qualificadas (Execução de tarefas braçais com relativa especialização, caracterizadas pela necessidade de treinamento. Exemplos: marceneiro, metalúrgico, costureiro, motorista)	3
Serviços (Execução de rotinas em lojas, escritórios, instituições ou grandes empresas. Exemplos: balconista, secretário, gerente, encarregado de setor, bancário, representante comercial)	4
Intelectuais (Trabalho criativo, administrativo ou técnico com necessidade de formação superior. Exemplos: dentista, engenheiro, jornalista, pesquisador, executivo de grandes empresas)	5

Após a primeira avaliação, os participantes que preencheram os critérios de inclusão foram encaminhados para realização de testes neuropsicológicos padronizados pela idade e pela escolaridade na população brasileira (Quadro 4). Foram então classificados quanto ao status cognitivo como controles saudáveis, DCS ou CCL. A classificação foi realizada por pesquisador médico de forma cega, apenas com acesso aos resultados da avaliação cognitiva e funcional (tabela 5).

Quadro 4 – testes e baterias utilizadas na avaliação neuropsicológica para classificação dos indivíduos quanto ao status cognitivo ⁴⁵⁻⁵¹

ACE- R
Dígitos OD e OI
FAS
Figura de Rey
Stroop
Trail Making
Memória Lógica
Reprodução Visual
RAVLT
Vocabulário
Raciocínio Matricial
QI Estimado
Nomeação de Boston
PCAS

Tabela 5 - Critérios para classificação quanto ao status cognitivo^{52,53}

Critério	Definição
Controle	Sem queixa cognitiva, sem prejuízos nos testes, funcionalidade mantida
DCS	Apresenta queixa cognitiva em relação a desempenho prévio, espontânea ou referida quando interrogado pelo examinador, com desempenho preservado na avaliação neuropsicológica, sem perda funcional
CCL(Petersen/Winblad)	Desempenho $\leq 1,5$ DP em um único teste para cada domínio, sem perda funcional
CCL (Jak/Bondi)	Desempenho $\leq -1,0$ DP em pelo menos dois testes no mesmo domínio, sem perda funcional
CCL (BRAMS)	Preenche critérios 3 ou 4 acima

Sequencialmente, os participantes do BRAMS foram convocados para coleta de exames de sangue, ressonância magnética (RM) de encéfalo (com morfometria baseada em voxel) e tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET - CT), com marcador glicose (PET - CT FDG) e com marcador amiloide (PET – PiB, do inglês *Pittsburgh compound B*), conforme detalhado abaixo. A RM foi realizada em todos os participantes como forma de inclusão no estudo (para descartar critérios de exclusão listados acima), mas, considerando que 1) houve considerável variação de tempo entre a realização da RM ou do PET FDG e a coleta dos mediadores de estresse em boa parte dos pacientes incluídos nesta tese e 2) RM e PET FDG são biomarcadores de neurodegeneração cujo resultado pode variar significativamente com o passar do tempo, **optamos por não incluir na presente tese os resultados de RM ou PET FDG como variáveis a priori**, mantendo apenas o resultado do PET PiB naqueles que já dispunham do exame ou que tiveram acesso ao mesmo durante a realização do estudo.

Seguindo protocolo do BRAMS, os participantes são reavaliados a cada 6 meses com avaliação médica e anualmente com avaliação neuropsicológica formal. Os dados longitudinais do seguimento não foram considerados no presente estudo e serão objetivo de publicações futuras decorrentes da linha de pesquisa. A figura 3 resume o desenho do estudo.

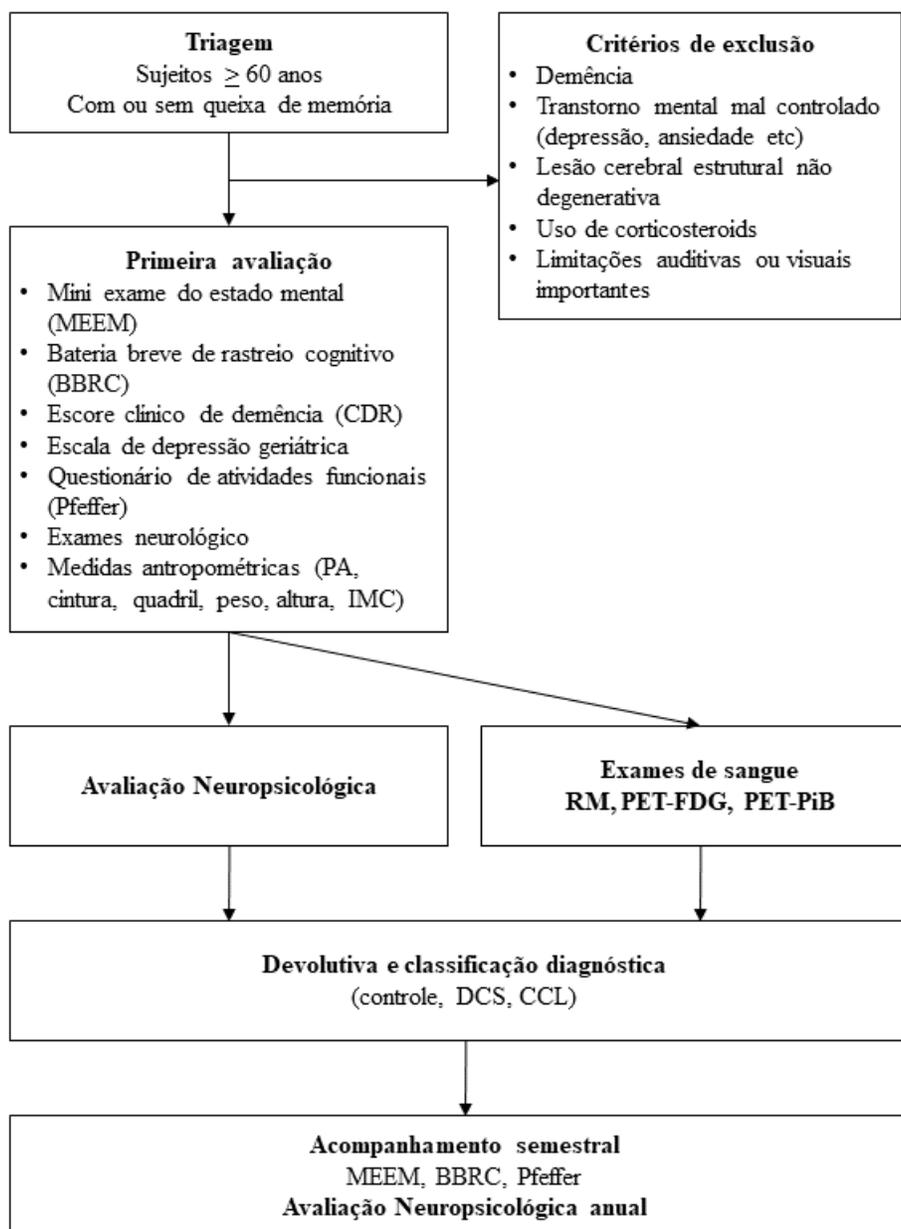


Figura 3 – desenho do estudo BRAMS

4.2 Exames de sangue

Foram realizados coleta e processamento do sangue dos participantes no laboratório central do HCFMUSP. Para todos os casos do BRAMS é realizada dosagem de causas potencialmente reversíveis de declínio cognitivo, conforme recomendações da Academia Brasileira de Neurologia⁵⁴, que inclui hemograma, função renal, tireoidiana e hepática, cálcio e albumina, vitamina B12 e sorologias para sífilis e HIV. Além destes, para os participantes da presente tese, foram dosados ainda os marcadores do estresse crônico metabólico (cortisol sérico, DHEA-S, colesterol total, colesterol HDL, hemoglobina glicada, fibrinogênio, Proteína C Reativa). Os exames de sangue foram colhidos através de coleta agendada cedo pela manhã, com os pacientes em jejum. Foi ainda calculada a razão entre cortisol e DHEA-s, apontada na literatura como medida sensível para estudo do eixo HPA⁵⁵⁻⁵⁷. O método utilizado pelo laboratório está descrito na tabela 6 a seguir, bem como os valores de referência utilizados.

Tabela 6 - Valores de referência e método utilizado para análise dos mediadores séricos de estresse crônico pelo laboratório central do HCFMUSP, 2018-2022

Mediador	Valor Mínimo	Valor Máximo	Método
Cortisol	3,7	19,4	Quimioimunoensaio AR
DHEA-S	120	1540	Eletroquimioluminométrico CL
Creatinina	0,5	0,9	Colorimétrico cinético
HbA1C	4,1	6	Cromatografia líquida de alta performance (HPLC)
HDL	> 40		Enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação
PCR	< 5,0		Imunoquímico
Fibrinogênio	200	393	Clauss

4.3 Medida do índice de carga alostática (ICA)

A medida dos marcadores antropométricos, endócrinos, cardiovasculares, metabólicos e inflamatórios foi integrada através do ICA, seguindo referências da literatura^{27,30} e de tese

publicada na mesma instituição⁵⁸. Para cada variável acima do percentil 75, foi contabilizado 1 ponto – exceto para os itens HDL e DHEA-s, que estão anormais quando baixos. Para estes, foi considerado o percentil < 25 para pontuação no ICA (figura 4). Como existe hipótese de que níveis muito baixos ou elevados do cortisol podem estar associados a disfunção, foram feitas medidas em separado do ICA tanto para cortisol no percentil > 75 quanto para um grupo em separado, com cortisol nos níveis extremos - percentis < p12,5 (extremo inferior) e > p87,5 (extremo superior). Quando uma variável estava faltando, ela recebeu pontuação 0 (ou seja, contribuiu com 0 pontos para o ICA). Como houve casos que não dispunham de todas as medidas necessárias à composição do ICA (ex. por dados indisponíveis ou incompletos), o resultado do ICA foi expresso tanto em valores absolutos (variável contínua, que será referida como ICA absoluto) quanto em valor percentual (valores alterados divididos por número de valores disponíveis, que será referido como ICA%).

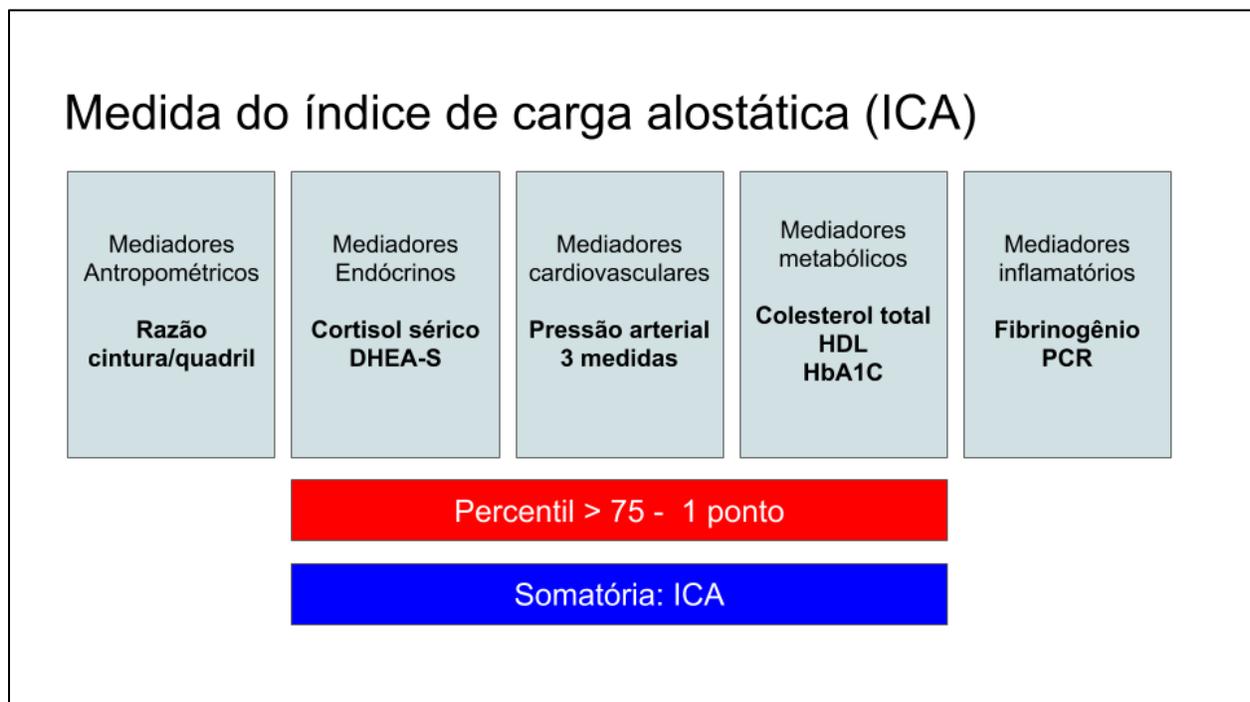


Figura 4 – medida do índice de carga alostática. Obs. para os itens colesterol HDL e DHEA-s, foi considerado o percentil < p25 para pontuação no ICA, na medida em que representam disfunção quando estão abaixo da normalidade.

4.4 Exames de PET-CT com marcador amiloide

Alguns participantes da pesquisa também tiveram acesso à Tomografia Computadorizada com Emissão de Pósitrons (PET CT) com marcador para amiloide (composto farmacológico Pittsburgh B, PIB, marcado com carbono-11). O exame de PET PiB foi classificado como "amiloide positivo" se houvesse perda da diferenciação entre substância branca e cinzenta, com captação aumentada do radiofármaco em substância cinzenta cortical em pelo menos duas das seis áreas a seguir: frontal, temporal, parietal lateral, precuneus, giro do cíngulo anterior ou posterior. A imagem também foi classificada como positiva se apenas uma área cortical tivesse captação aumentada em intensidade maior. De modo contrário, o exame foi considerado "amiloide negativo" quando havia preservação do contraste entre as substâncias branca e cinzenta, com captação do radiofármaco presente na substância branca e ausente no córtex cerebral. Foi realizada análise semiquantitativa com uso do método 3D-SSP que utiliza standard uptake values ratio (SUV_r) das áreas corticais normalizadas para a substância cinzenta cerebelar. Um ponto de corte de 1,42 para a SUV_r foi definido como padrão positivo, com resultados validados em literatura⁵⁹.

4.5 Financiamento do estudo

Os participantes com queixa cognitiva tiveram acesso aos exames de sangue e de RM do crânio através de verba assistencial do Sistema Único de Saúde, como parte da investigação da queixa cognitiva. Para os dados referentes ao exame de PET PiB, foram recrutados pacientes que já dispunham do exame através de verba de pesquisas em andamento do mesmo grupo (FAPESP

2012/50239-6, 2017/10033-4 e 2021/01459-3) ou de verba própria destinada para pesquisa obtida através de cursos do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento.

4.6 Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas pelas frequências absolutas e relativas e comparadas através do teste de qui-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme aplicabilidade. As variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade através de métodos gráficos e dos valores de assimetria (skewness) e curtose (kurtosis). As normais foram descritas por médias e desvios-padrão e comparadas pelo teste T de Student ou ANOVA e aquelas não-normais, através de medianas e quartis e comparadas pelo teste de Mann-Whitney U ou Kruskal-Wallis. Foram descritas as variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais e de imagem para a amostra geral e estratificadas pelos diagnósticos neurológicos, comparados entre si e com os controles saudáveis.

O tamanho de efeito foi calculado pela diferença média padronizada para as variáveis com diferença significativa na comparação dicotômica entre os subgrupos de diagnósticos neurológicos. A seguinte interpretação foi utilizada: $< 0,2$ tamanho de efeito desprezível; $0,2-0,49$ pequeno tamanho de efeito; $0,5-0,79$ moderado; $\geq 0,8$ grande.

Para identificação dos fatores associados a cada subgrupo de diagnóstico neurológico, modelos de regressão logística binária e multinomial foram utilizados, com resultados expressos através de razões de chance (Odds Ratio, OR) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Foram incluídas a priori nos modelos as variáveis idade e escolaridade, devido a plausibilidade biológica, e o índice de carga alostática por ser uma das variáveis de interesse principal. Outras

potenciais variáveis identificadas na análise univariada ($p < 0,1$) foram também incluídas nos modelos, exceto se fossem componentes do cálculo do índice de carga alostática.

Todos os testes foram bicaudados e foram considerados significativos valores finais de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software R (R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

4.7 Aspectos éticos

Todos os participantes da pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque, respeitadas as Normas de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde, após a aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolos de pesquisa nº 3.646.048 e 4.715.541, CAAE 20714919.0.0000.0068). Todos os participantes leram, compreenderam, concordaram e assinaram o TCLE para participarem do estudo.

5. RESULTADOS

Entre os anos de 2018 e 2021, 77 voluntários do BRAMS foram convocados para participação no presente protocolo. Destes, 12 foram excluídos por preencherem critérios de exclusão ou por desistência/perda durante o estudo. Os 65 restantes incluídos na análise tiveram classificação neuropsicológica (n = 65), avaliação médica com medidas antropométricas (n = 62), aplicação da escala do estresse percebido (n = 57) e coleta de exames laboratoriais (n = 54). Desta amostra, 31 pacientes dispunham do resultado de PET PiB. O fluxograma de pacientes incluídos na presente análise encontra-se resumido na Figura 5.

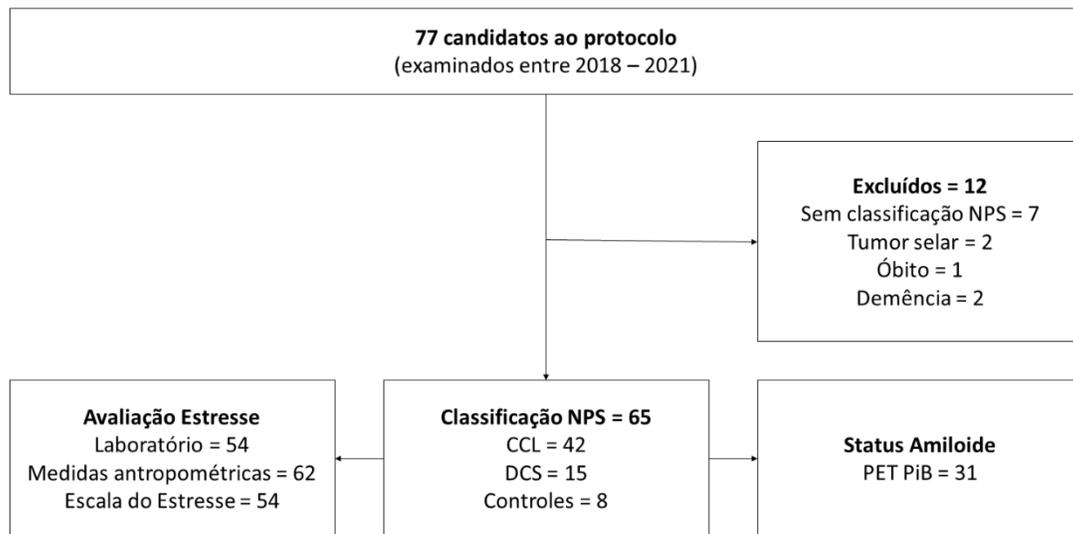


Figura 5 – fluxograma de pacientes incluídos na presente análise

5.1 Medidas do estresse quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS vs. Controles)

Inicialmente realizamos descrição das medidas demográficas (tabela 7), medidas clínicas do estresse (tabela 8) e de exames laboratoriais (tabela 9) da amostra geral, comparando as

variáveis entre os grupos CCL, DCS e controle. Para cada variável analisada, foi detalhado o número de dados indisponíveis (ND = não disponível). Dentre os 65 indivíduos examinados, a média de idade foi de 70,2 (\pm 6,01) anos, sendo 72% do sexo feminino e escolaridade média de 11 anos (intervalo interquartil 7 – 15). Houve 42 indivíduos classificados como CCL, 15 como DCS e 8 como controles. A medida dos níveis de HDL foi a única variável com diferença significativa entre os grupos (55,6 no grupo CCL vs. 66 no grupo DCS vs. 69 no grupo controle, $p = 0,04$). Não houve diferenças significativas entre as demais comparações realizadas. Os dados estão representados graficamente na figura 6.

Tabela 7 – Dados demográficos dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS vs. controles)					
Característica	Geral, N = 65 ¹	CCL, N = 42 ¹	DCS, N = 15 ¹	Controles, N = 8 ¹	p-value ²
Idade	70.28 (6.01)	69.17 (5.78)	71.47 (6.13)	73.88 (5.82)	0.085
Sexo					0.655
F	47 / 65 (72%)	29 / 42 (69%)	11 / 15 (73%)	7 / 8 (88%)	
Escolaridade (anos)	11.00 (7.00, 15.00)	9.00 (5.00, 12.00)	11.00 (8.50, 13.50)	13.00 (9.50, 17.75)	0.184
Ocupação					0.154
1	2 / 64 (3%)	1 / 41 (2%)	1 / 15 (7%)	0 / 8 (0%)	
2	15 / 64 (23%)	13 / 41 (32%)	1 / 15 (7%)	1 / 8 (12%)	
3	7 / 64 (11%)	6 / 41 (15%)	1 / 15 (7%)	0 / 8 (0%)	
4	22 / 64 (34%)	10 / 41 (24%)	9 / 15 (60%)	3 / 8 (38%)	
5	18 / 64 (28%)	11 / 41 (27%)	3 / 15 (20%)	4 / 8 (50%)	
ABEP	26.34 (6.47)	25.19 (6.59)	29.62 (4.09)	26.14 (8.09)	0.106
Missing	9	6	2	1	
Classe Socioeconômica			0.291		
D	2 / 56 (4%)	2 / 36 (6%)	0 / 13 (0%)	0 / 7 (0%)	
C2	5 / 56 (9%)	4 / 36 (11%)	0 / 13 (0%)	1 / 7 (14%)	
C1	11 / 56 (20%)	9 / 36 (25%)	0 / 13 (0%)	2 / 7 (29%)	
B2	17 / 56 (30%)	10 / 36 (28%)	5 / 13 (38%)	2 / 7 (29%)	
B1	16 / 56 (29%)	8 / 36 (22%)	7 / 13 (54%)	1 / 7 (14%)	
A2	5 / 56 (9%)	3 / 36 (8%)	1 / 13 (8%)	1 / 7 (14%)	
Etnia					>0.999
Branca	48 / 64 (75%)	30 / 41 (73%)	12 / 15 (80%)	6 / 8 (75%)	
Amarela	13 / 64 (20%)	8 / 41 (20%)	3 / 15 (20%)	2 / 8 (25%)	
Negra	2 / 64 (3%)	2 / 41 (5%)	0 / 15 (0%)	0 / 8 (0%)	
Pardo	1 / 64 (2%)	1 / 41 (2%)	0 / 15 (0%)	0 / 8 (0%)	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²One-way ANOVA; Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

Tabela 8 – Medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS vs. controles)

Característica	Geral, N = 65 ¹	CCL, N = 42 ¹	DCS, N = 15 ¹	Controles, N = 8 ¹	p-value ²
PA sistólica	130.00 (120.00, 139.00)	129.50 (121.25, 135.25)	130.00 (118.00, 145.00)	130.00 (125.00, 138.00)	0.894
ND	7	4	2	1	
PA diastólica	79.50 (72.12, 80.00)	79.00 (72.88, 83.12)	80.00 (75.00, 80.00)	76.00 (70.00, 80.00)	0.689
ND	7	4	2	1	
Rel. C/Q	0.91 (0.87, 0.96)	0.94 (0.88, 0.98)	0.88 (0.85, 0.92)	0.91 (0.86, 0.92)	0.110
ND	11	8	3	0	
IMC	26.34 (23.74, 28.01)	26.77 (23.98, 29.15)	23.83 (22.89, 26.19)	27.44 (26.46, 28.12)	0.093
ND	3	3	0	0	
Depressão					0.752
Não	45 / 55 (82%)	29 / 36 (81%)	10 / 13 (77%)	6 / 6 (100%)	
Sim	10 / 55 (18%)	7 / 36 (19%)	3 / 13 (23%)	0 / 6 (0%)	
ND	10	6	2	2	
EEP	12.00 (6.00, 17.00)	12.50 (6.00, 16.25)	10.00 (4.50, 20.00)	9.00 (4.50, 12.50)	0.452
ND	11	6	4	1	
ICA absoluto (cortisol p > 75)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 3.00)	2.50 (2.00, 3.25)	0.828
ICA % (cortisol p > 75)	33.33 (25.00, 50.00)	36.93 (27.95, 50.00)	27.27 (22.50, 35.42)	34.85 (32.14, 42.50)	0.191
ICA absoluto (cortisol p < 12.5 ou p > 87.5)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.75)	2.00 (2.00, 3.00)	2.50 (2.00, 3.25)	0.718
ICA % (cortisol p < 12.5 ou p > 87.5)	33.33 (25.00, 50.00)	36.93 (27.95, 50.00)	27.27 (20.00, 35.42)	34.85 (32.14, 42.50)	0.111
Tempo coleta vs. classificação (dias)	-1.50 (-152.50, 75.75)	11.00 (-148.00, 55.00)	-36.00 (-226.50, 1.00)	62.50 (-78.25, 204.25)	0.256
ND	1	1	0	0	
¹ Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)					
² One-way ANOVA; Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test					

Tabela 9 – Medidas laboratoriais dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS vs. controles)					
Mediador	Geral, N = 65 ¹	CCL, N = 42 ¹	DCS, N = 15 ¹	Controle, N = 8 ¹	p-value ²
Cortisol contínuo	10.62 (4.17)	10.05 (4.43)	12.16 (3.84)	10.06 (2.67)	0.303
ND	17	12	2	3	
Cortisol categórico					0.319
Baixo	16 / 48 (33%)	13 / 30 (43%)	2 / 13 (15%)	1 / 5 (20%)	
Médio	16 / 48 (33%)	8 / 30 (27%)	5 / 13 (38%)	3 / 5 (60%)	
Elevado	16 / 48 (33%)	9 / 30 (30%)	6 / 13 (46%)	1 / 5 (20%)	
ND	17	12	2	3	
DHEA-s	599.00 (416.00, 866.00)	598.50 (305.75, 876.25)	618.00 (416.00, 900.00)	539.50 (445.25, 652.50)	0.911
ND	24	18	2	4	
Rel. Cortisol / DHEA-s	0.02 (0.01, 0.03)	0.01 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.02 (0.02, 0.02)	0.641
ND	25	19	2	4	
Creatinina	0.84 (0.69, 0.92)	0.84 (0.73, 0.92)	0.81 (0.64, 0.86)	0.85 (0.67, 0.98)	0.636
ND	13	10	1	2	
HbA1C	5.70 (5.40, 6.00)	5.80 (5.40, 6.23)	5.60 (5.50, 5.88)	5.60 (5.45, 5.70)	0.677
ND	20	14	1	5	
Colesterol	184.00 (163.50, 218.25)	194.50 (165.00, 222.00)	160.00 (157.00, 173.00)	200.00 (184.00, 207.00)	0.063
ND	23	14	6	3	
HDL	60.00 (15.95)	55.60 (13.52)	66.25 (16.57)	69.50 (20.23)	0.040
ND	17	12	3	2	
PCR	1.25 (0.75, 2.77)	1.40 (0.75, 3.95)	0.95 (0.75, 1.38)	1.30 (1.20, 1.70)	0.436
ND	19	15	1	3	
Fibrinogênio	302.00 (270.00, 354.00)	273.00 (228.00, 356.00)	302.00 (279.00, 348.00)	332.00 (316.25, 355.50)	0.511
ND	35	25	6	4	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²One-way ANOVA; Fisher's exact test; Kruskal-Wallis rank sum test

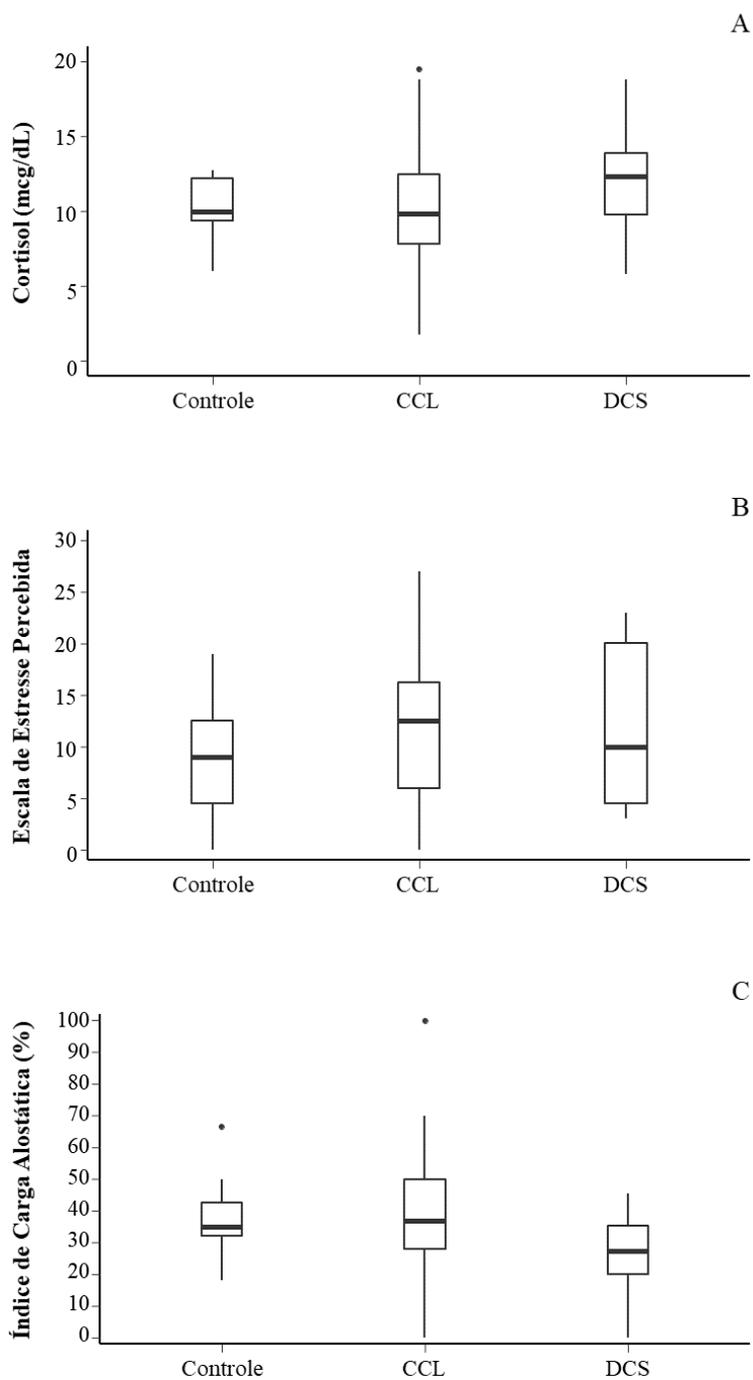


Figura 6 – diagramas de caixa (*boxplot*) entre níveis de cortisol (A), EEP (B) e ICA% (C) vs. Status cognitivo (eixo X). A linha mais espessa representa a mediana e os pontos em separado são os discrepantes (*outliers*). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

5.2 Medidas do estresse quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS)

Diante da baixa frequência de indivíduos inicialmente classificados como controle ($n = 8$), optamos por realizar análise estatística em separado para comparação entre os grupos CCL vs. DCS quanto às variáveis clínicas de estresse (tabela 10) e de exames laboratoriais (tabela 11). Para cada variável analisada, foi detalhado o número de dados indisponíveis (ND = dado não disponível). Houve diferença com significância estatística entre a medida da relação cintura/quadril (0,94 no grupo CCL vs. 0,88 no grupo DCS, $p = 0,03$) e também para a medida do ICA em valor percentual considerando os extremos de cortisol (ICA % cortisol $p < 12,5$ ou $p > 87,5$) (36,9% no grupo CCL vs. 27,2% no grupo DCS, $p = 0,04$). Dentre as variáveis laboratoriais isoladas, houve diferença com significância estatística entre os níveis de colesterol (194 no grupo CCL vs. 160 no grupo DCS, $p = 0,02$). Embora sem significância estatística, houve ainda tendência a maiores medidas de IMC ($p = 0,08$) e de ICA em valor percentual considerando cortisol > 75 ($p = 0,08$) no grupo CCL, bem como tendência a menor valor de HDL neste grupo ($p = 0,06$). Não houve diferenças significativas para as demais variáveis estudadas entre os grupos.

Tabela 10 – Medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS)				
Característica	Geral, N = 57 ¹	CCL, N = 42 ¹	DCS, N = 15 ¹	p-value ²
PA sistólica	130.00 (120.00, 138.00)	129.50 (121.25, 135.25)	130.00 (118.00, 145.00)	0.664
ND	6	4	2	
PA diastólica	80.00 (73.25, 80.50)	79.00 (72.88, 83.12)	80.00 (75.00, 80.00)	0.711
ND	6	4	2	
Rel. C/Q	0.91 (0.87, 0.97)	0.94 (0.88, 0.98)	0.88 (0.85, 0.92)	0.037
ND	11	8	3	Effect size = 0.31 (0.03 – 0.56)
IMC	25.41 (23.58, 27.91)	26.77 (23.98, 29.15)	23.83 (22.89, 26.19)	0.080
ND	3	3	0	
Depressão				>0.999
Não	39 / 49 (80%)	29 / 36 (81%)	10 / 13 (77%)	
Sim	10 / 49 (20%)	7 / 36 (19%)	3 / 13 (23%)	
ND	8	6	2	
EEP	12.00 (6.00, 17.00)	12.50 (6.00, 16.25)	10.00 (4.50, 20.00)	0.940
ND	10	6	4	
ICA absoluto (cortisol p>75)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 3.00)	0.645
ICA % (cortisol p > 75)	33.33 (25.00, 50.00)	36.93 (27.95, 50.00)	27.27 (22.50, 35.42)	0.089
ICA absoluto (cortisol p<12.5 ou p>87.5)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.75)	2.00 (2.00, 3.00)	0.477
ICA % (cortisol p<12.5 ou p>87.5)	33.33 (25.00, 50.00)	36.93 (27.95, 50.00)	27.27 (20.00, 35.42)	0.046 Effect size = 0.27 (0.04 – 0.48)
Tempo coleta vs. classificação (dias)	-6.50 (-169.00, 48.25)	11.00 (-148.00, 55.00)	-36.00 (-226.50, 1.00)	0.144
Missing	1	1	0	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test

Tabela 11 – Medidas laboratoriais dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL vs. DCS)				
Mediador	Geral, N = 57 ¹	CCL, N = 42 ¹	DCS, N = 15 ¹	p-value ²
Cortisol contínuo	10.69 (4.33)	10.05 (4.43)	12.16 (3.84)	0.126
ND	14	12	2	
Cortisol categórico				0.206
Baixo	15 / 43 (35%)	13 / 30 (43%)	2 / 13 (15%)	
Médio	13 / 43 (30%)	8 / 30 (27%)	5 / 13 (38%)	
Elevado	15 / 43 (35%)	9 / 30 (30%)	6 / 13 (46%)	
ND	14	12	2	
DHEA-s	599.00 (322.00, 900.00)	598.50 (305.75, 876.25)	618.00 (416.00, 900.00)	0.762
ND	20	18	2	
Rel. Cortisol / DHEA-s	0.02 (0.01, 0.03)	0.01 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.397
ND	21	19	2	
Creatinina	0.84 (0.70, 0.90)	0.84 (0.73, 0.92)	0.81 (0.64, 0.86)	0.333
ND	11	10	1	
HbA1C	5.75 (5.43, 6.07)	5.80 (5.40, 6.23)	5.60 (5.50, 5.88)	0.830
ND	15	14	1	
Colesterol	183.00 (162.00, 219.00)	194.50 (165.00, 222.00)	160.00 (157.00, 173.00)	0.028
ND	20	14	6	
HDL	58.64 (15.06)	55.60 (13.52)	66.25 (16.57)	0.064
ND	15	12	3	
PCR	1.20 (0.70, 2.90)	1.40 (0.75, 3.95)	0.95 (0.75, 1.38)	0.231
ND	16	15	1	
Fibrinogênio	283.50 (246.00, 354.00)	273.00 (228.00, 356.00)	302.00 (279.00, 348.00)	0.483
ND	31	25	6	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test

5.3 Medidas do estresse quanto ao status cognitivo (subgrupos CCL: amnésico vs. Não amnésico, único domínio vs. Múltiplos domínios)

Diante da alta frequência de indivíduos classificados com CCL na amostra e tendo em vista a heterogeneidade clínica e neuropsicológica deste subgrupo, com subclassificações (amnésico, não amnésico, único domínio ou múltiplos domínios), optamos por realizar análise estatística em separado para comparação entre os subgrupos de CCL quanto às variáveis clínicas de estresse (tabela 12 e 14) e de exames laboratoriais (tabela 13 e 15). Para cada variável analisada, foi

detalhado o número de dados indisponíveis (ND = dado não disponível). Houve associação entre os níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1C) e o tipo CCL, com níveis maiores no grupo CCL amnésico (5.9 no grupo CCLA vs. 5.4 no grupo CCLNA, $p = 0.03$). Também houve diferenças entre os níveis de fibrinogênio entre os subgrupos, sendo maiores no subgrupo CCL não amnésico (270 CCL A vs. 420 CCL NA, $p = 0,03$), com a ressalva de que houve um volume considerável de dados indisponíveis para esta medida. Não houve diferenças significativas para as demais variáveis estudadas entre ou para os subgrupos único domínio versus múltiplos domínios). As associações foram representadas de forma gráfica nas figuras 7 e 8 abaixo.

Tabela 12 – Medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL A vs. NA)				
Característica	Overall, N = 42 ¹	Amnésico, N = 27 ¹	Não Amnésico, N = 15 ¹	p-value ²
PA sistólica	129.50 (121.25, 135.25)	130.00 (124.25, 137.00)	125.50 (120.00, 130.00)	0.255
ND	4	3	1	
PA diastólica	79.00 (72.88, 83.12)	79.00 (73.62, 80.88)	79.00 (72.75, 83.50)	0.976
ND	4	3	1	
Rel. C/Q	0.94 (0.88, 0.98)	0.95 (0.90, 0.98)	0.90 (0.86, 0.96)	0.340
ND	8	5	3	
IMC	26.77 (23.98, 29.15)	26.56 (23.81, 27.25)	27.69 (24.51, 30.08)	0.292
ND	3	2	1	
Depressão				>0.999
Não	29 / 36 (81%)	18 / 22 (82%)	11 / 14 (79%)	
Sim	7 / 36 (19%)	4 / 22 (18%)	3 / 14 (21%)	
ND	6	5	1	
EEP	12.50 (6.00, 16.25)	12.00 (8.50, 16.00)	13.00 (6.00, 16.00)	0.817
Missing	6	4	2	
ICA absoluto (cortisol p>75)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (1.50, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	>0.999
ICA% (cortisol p > 75)	36.93 (27.95, 50.00)	36.36 (28.64, 50.00)	37.50 (26.11, 52.78)	0.510
ICA absoluto (cortisol p<12.5 ou p>87.5)	3.00 (2.00, 4.75)	3.00 (1.50, 5.00)	3.00 (2.00, 3.50)	0.810
ICA% (cortisol p<12.5 ou p>87.5)	36.93 (27.95, 50.00)	36.36 (28.64, 50.00)	37.50 (27.50, 52.78)	0.792
Tempo classificação vs. Coleta lab (dias)	11.00 (-148.00, 55.00)	2.50 (-90.00, 45.25)	12.00 (-266.50, 121.50)	0.818
Missing	1	1	0	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test

Tabela 13 – Dados laboratoriais dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL A vs. NA)				
Characteristic	Overall, N = 42 ¹	A, N = 27 ¹	NA, N = 15 ¹	p-value ²
Cortisol contínuo	10.05 (4.43)	9.61 (4.06)	10.81 (5.12)	0.515
ND	12	8	4	
Cortisol categórica				0.714
Baixo	13 / 30 (43%)	9 / 19 (47%)	4 / 11 (36%)	
Médio	8 / 30 (27%)	4 / 19 (21%)	4 / 11 (36%)	
Elevado	9 / 30 (30%)	6 / 19 (32%)	3 / 11 (27%)	
ND	12	8	4	
DHEA-s	598.50 (305.75, 876.25)	598.00 (322.00, 907.00)	725.00 (427.50, 829.50)	0.634
ND	18	10	8	
Rel. cortisol/DHEA-s	0.01 (0.01, 0.03)	0.01 (0.01, 0.02)	0.01 (0.01, 0.03)	0.974
ND	19	11	8	
Creatinina	0.84 (0.73, 0.92)	0.79 (0.71, 0.91)	0.85 (0.76, 0.96)	0.372
ND	10	6	4	
HbA1C	5.80 (5.40, 6.23)	5.90 (5.50, 6.50)	5.40 (5.40, 5.80)	0.031
				Effect size = 0.41
				(0.08 – 0.68)
ND	14	10	4	
Colesterol	194.50 (165.00, 222.00)	185.00 (165.00, 213.00)	217.50 (190.00, 226.00)	0.291
ND	14	9	5	
HDL	55.60 (13.52)	54.30 (10.54)	58.20 (18.53)	0.549
ND	12	7	5	
PCR	1.40 (0.75, 3.95)	1.60 (0.93, 3.30)	1.40 (0.60, 6.30)	0.877
ND	15	9	6	
Fibrinogênio	273.00 (228.00, 356.00)	270.00 (225.00, 325.75)	420.00 (382.00, 454.00)	0.038
				Effect size = 0.52
				(CI – Error)
ND	25	13	12	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test

Tabela 14 – Medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL MD vs. UD)				
Characteristic	Overall, N = 42 ¹	MD, N = 21 ¹	UD, N = 21 ¹	p-value ²
PA sistólica	129.50 (121.25, 135.25)	127.50 (120.50, 132.75)	130.00 (121.75, 140.88)	0.628
ND	4	3	1	
PA diastólica	79.00 (72.88, 83.12)	77.50 (74.25, 80.00)	80.00 (72.38, 86.62)	0.649
ND	4	3	1	
Rel. C/Q	0.94 (0.88, 0.98)	0.95 (0.91, 0.99)	0.90 (0.88, 0.95)	0.173
ND	8	3	5	
IMC	26.77 (23.98, 29.15)	27.14 (24.07, 29.73)	26.56 (23.86, 27.67)	0.339
ND	3	1	2	
Depressão				>0.999
Não	29 / 36 (81%)	15 / 18 (83%)	14 / 18 (78%)	
Sim	7 / 36 (19%)	3 / 18 (17%)	4 / 18 (22%)	
ND	6	3	3	
EEP	12.50 (6.00, 16.25)	13.00 (8.25, 16.50)	12.00 (6.00, 15.50)	0.680
Missing	6	3	3	
ICA absoluto (cortisol p>75)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	0.524
ICA% (cortisol p > 75)	36.93 (27.95, 50.00)	33.33 (30.00, 50.00)	37.50 (27.27, 50.00)	0.733
ICA absoluto (cortisol p<12.5 ou p>87.5)	3.00 (2.00, 4.75)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 5.00)	0.531
ICA% (cortisol p<12.5 ou p>87.5)	36.93 (27.95, 50.00)	33.33 (30.00, 50.00)	37.50 (27.27, 50.00)	0.723
Tempo classificação vs. Coleta lab (dias)	11.00 (-148.00, 55.00)	8.50 (-106.75, 43.75)	11.00 (-148.00, 97.00)	0.557
Missing	1	1	0	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²Welch Two Sample t-test; Pearson's Chi-squared test; Wilcoxon rank sum test; Fisher's exact test

Tabela 15 - Dados laboratoriais dos grupos quanto ao status cognitivo (CCL MD vs. UD)				
Characteristic	Overall, N = 42 ¹	MD, N = 21 ¹	UD, N = 21 ¹	p-value ²
Cortisol contínuo	10.05 (4.43)	10.71 (5.01)	9.47 (3.93)	0.465
ND	12	7	5	
Cortisol categórica				0.464
Baixo	13 / 30 (43%)	7 / 14 (50%)	6 / 16 (38%)	
Médio	8 / 30 (27%)	2 / 14 (14%)	6 / 16 (38%)	
Elevado	9 / 30 (30%)	5 / 14 (36%)	4 / 16 (25%)	
ND	12	7	5	
DHEA-s	598.50 (305.75, 876.25)	598.00 (270.25, 833.25)	713.50 (378.50, 876.25)	0.544
ND	18	9	9	
Rel. cortisol/DHEA-s	0.01 (0.01, 0.03)	0.02 (0.01, 0.03)	0.01 (0.01, 0.03)	0.525
ND	19	10	9	
Creatinina	0.84 (0.73, 0.92)	0.85 (0.68, 0.95)	0.81 (0.75, 0.88)	0.718
ND	10	7	3	
HbA1C	5.80 (5.40, 6.23)	5.80 (5.45, 6.40)	5.80 (5.40, 6.00)	0.776
ND	14	10	4	
Colesterol	194.50 (165.00, 222.00)	209.00 (186.00, 224.25)	179.50 (162.75, 222.00)	0.246
ND	14	9	5	
HDL	55.60 (13.52)	52.46 (12.26)	58.00 (14.30)	0.264
ND	12	8	4	
PCR	1.40 (0.75, 3.95)	1.90 (1.00, 4.20)	1.30 (0.45, 3.45)	0.528
ND	15	8	7	
Fibrinogênio	273.00 (228.00, 356.00)	271.50 (223.50, 305.25)	343.00 (238.00, 356.00)	0.563
ND	25	13	12	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test

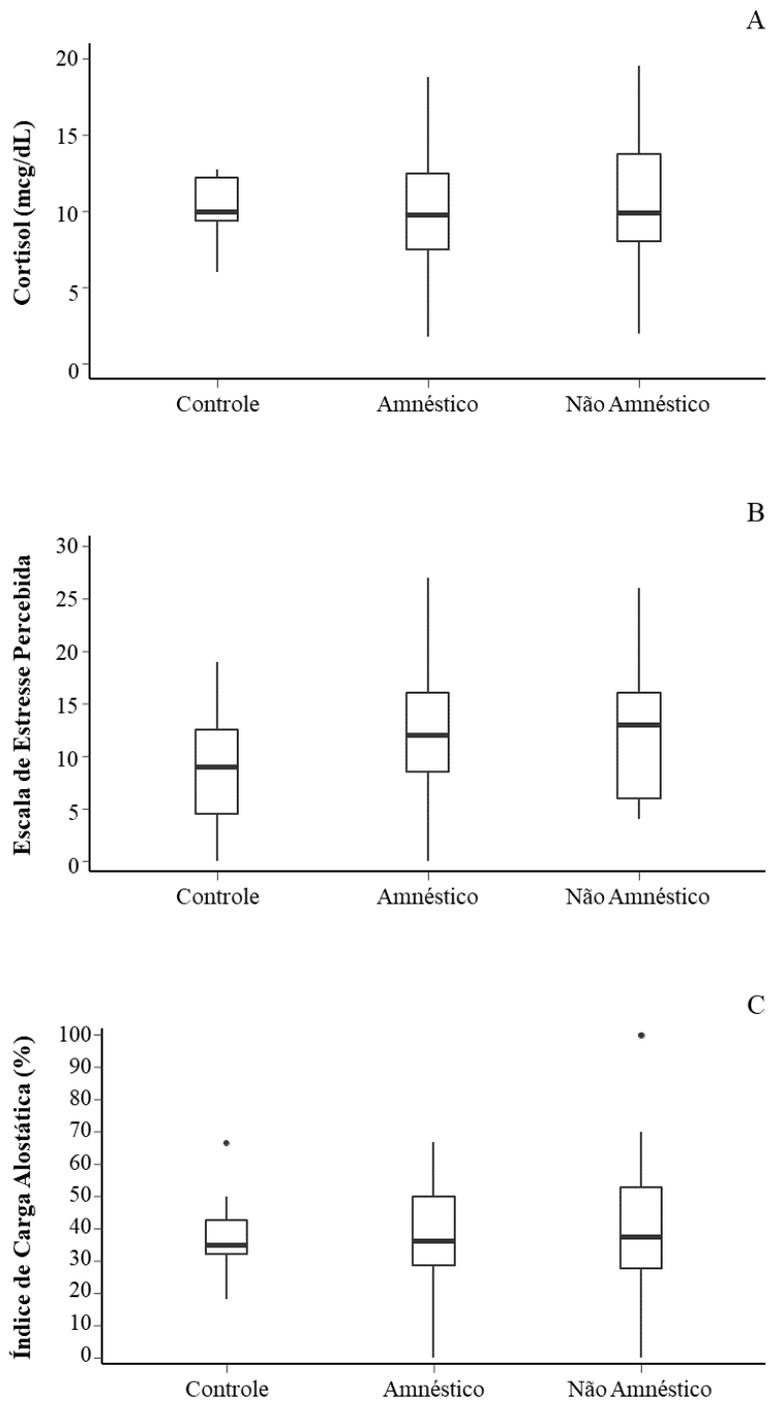


Figura 7 – diagramas de caixa (*boxplot*) entre níveis de cortisol (A), EEP (B) e ICA% (C) vs. Subtipo CCL amnésico ou não amnésico (eixo X). A linha mais espessa representa a mediana e os pontos em separado são os discrepantes (*outliers*). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

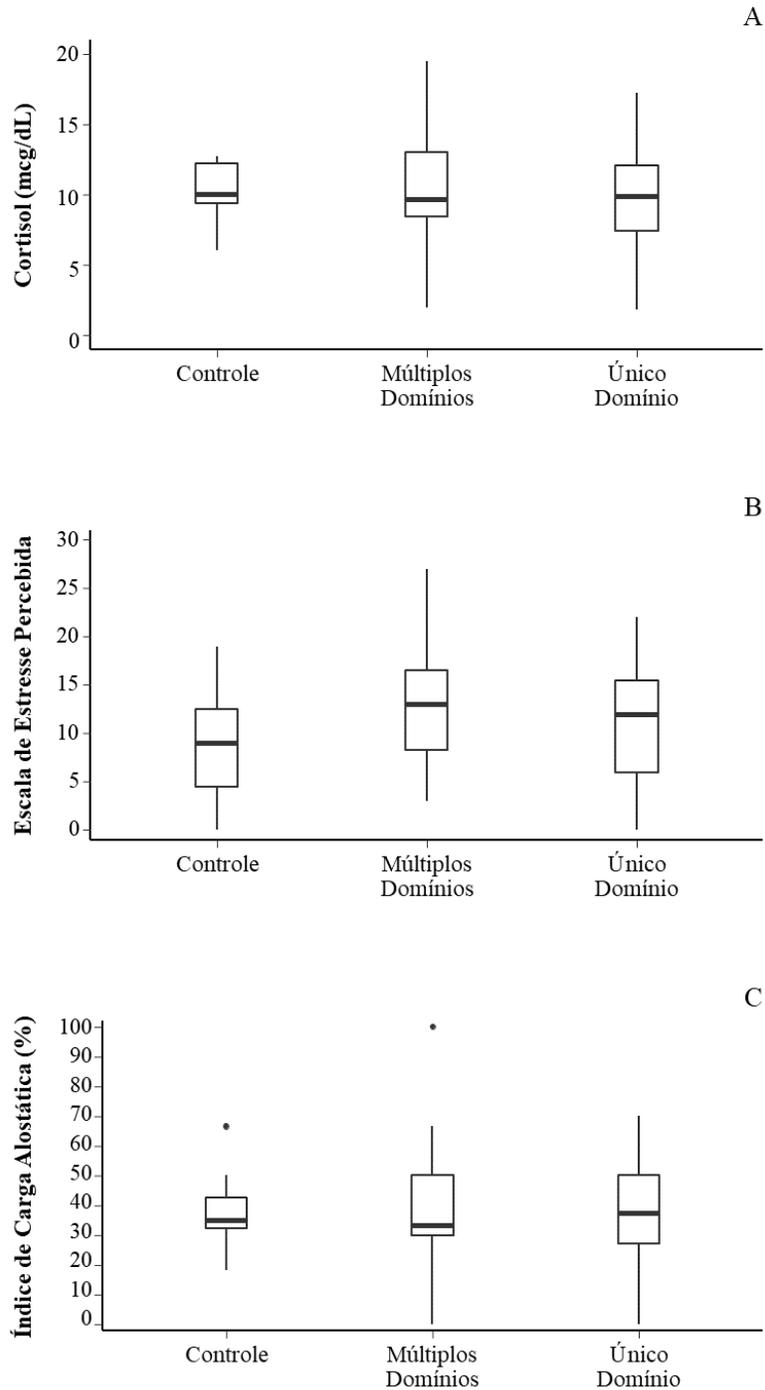


Figura 8 – diagramas de caixa (*boxplot*) entre níveis de cortisol (A), EEP (B) e ICA% (C) vs. Subtipo CCL MD vs. UD (eixo X). A linha mais espessa representa a mediana e os pontos em separado são os discrepantes (*outliers*). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

5.4 Medidas do estresse quanto ao status amiloide

Como desfecho secundário, foram comparadas as medidas demográficas, clínicas, de estresse e laboratoriais quanto à presença ou ausência de depósito amiloide cortical visto no exame de PET PiB (tabelas 16 e 17). Para cada variável analisada, foi detalhado o número de dados indisponíveis (ND = dado não disponível). Houve associação entre os níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1C) e o status amiloide do PET PiB, com níveis menores no grupo amiloide-positivo (5.85 vs. 5.50, $p = 0.03$). Também o tempo entre classificação neuropsicológica e coleta dos exames laboratoriais foi diferente entre os dois grupos (15 vs. 57 dias, $p = 0,04$), o que não é exatamente relevante do ponto de vista clínico, já que o status amiloide não costuma sofrer interferência do fator tempo em intervalo tão curto. Embora sem significância estatística, dois resultados chamam a atenção: 1) a escala do estresse apresentou uma tendência a associação positiva com o resultado do PET PiB, sendo os escores maiores vistos no grupo amiloide-positivo (6 vs. 12, $p = 0.07$); e 2) maior distribuição de indivíduos com cortisol baixo (tercil inferior) no grupo amiloide-negativo (73%, $p = 0,09$). As associações foram representadas de forma gráfica na figura 9.

Tabela 16 – Dados demográficos, medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao resultado do PET PiB

Característica	Geral, N = 31 ¹	Amiloide negativo, N = 19 ¹	Amiloide Positivo, N = 12 ¹	p-value ²
Idade	70.00 (5.97)	68.89 (6.63)	71.75 (4.43)	0.162
Sexo				0.433
F	23 / 31 (74%)	13 / 19 (68%)	10 / 12 (83%)	
Escolaridade	11.00 (6.00, 13.50)	11.00 (6.00, 15.00)	8.50 (6.50, 11.00)	0.220
Ocupação				0.160
1	0 / 31 (0%)	0 / 19 (0%)	0 / 12 (0%)	
2	6 / 31 (19%)	3 / 19 (16%)	3 / 12 (25%)	
3	4 / 31 (13%)	4 / 19 (21%)	0 / 12 (0%)	
4	10 / 31 (32%)	4 / 19 (21%)	6 / 12 (50%)	
5	11 / 31 (35%)	8 / 19 (42%)	3 / 12 (25%)	
ABEP	29.00 (23.25, 32.00)	30.00 (24.25, 33.00)	28.00 (22.75, 30.25)	0.358
Classe econômica				0.634
D	2 / 26 (8%)	2 / 18 (11%)	0 / 8 (0%)	
C2	1 / 26 (4%)	0 / 18 (0%)	1 / 8 (12%)	
C1	3 / 26 (12%)	2 / 18 (11%)	1 / 8 (12%)	
B2	8 / 26 (31%)	5 / 18 (28%)	3 / 8 (38%)	
B1	9 / 26 (35%)	6 / 18 (33%)	3 / 8 (38%)	
A2	3 / 26 (12%)	3 / 18 (17%)	0 / 8 (0%)	
Etnia				0.095
Amarela	7 / 31 (23%)	6 / 19 (32%)	1 / 12 (8%)	
Branca	22 / 31 (71%)	13 / 19 (68%)	9 / 12 (75%)	
Negra	2 / 31 (6%)	0 / 19 (0%)	2 / 12 (17%)	
Pardo	0 / 31 (0%)	0 / 19 (0%)	0 / 12 (0%)	
PA sistólica	129.00 (120.00, 131.50)	128.50 (120.00, 130.00)	130.00 (120.00, 136.00)	0.805
ND	4	4	0	
PA diastólica	80.00 (72.25, 84.50)	80.00 (72.25, 85.50)	80.00 (73.75, 82.75)	0.941
ND	4	4	0	
Rel. C/Q	0.90 (0.87, 0.95)	0.88 (0.87, 0.95)	0.91 (0.89, 0.92)	>0.999
ND	7	5	2	
IMC	25.18 (23.58, 27.21)	25.93 (23.38, 28.82)	24.43 (23.67, 26.33)	0.267
ND	1	1	0	
Depressão				0.150
Não	18 / 24 (75%)	13 / 15 (87%)	5 / 9 (56%)	
Sim	6 / 24 (25%)	2 / 15 (13%)	4 / 9 (44%)	
ND	7	4	3	
EEP	12.00 (6.00, 19.00)	6.00 (3.75, 17.50)	12.00 (12.00, 20.00)	0.078
Missing	6	3	3	
ICA absoluto (cortisol p>75)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	0.983
ICA% (p > 75)	33.33 (23.61, 40.00)	33.33 (26.14, 52.27)	28.64 (21.21, 38.12)	0.238

Tabela 16 – Dados demográficos, medidas clínicas, EEP e ICA dos grupos quanto ao resultado do PET PiB

Característica	Geral, N = 31 ¹	Amiloide negativo, N = 19 ¹	Amiloide Positivo, N = 12 ¹	p-value ²
ICA absoluto (cortisol p<12.5 ou p>87.5)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.00, 4.00)	3.00 (2.75, 4.25)	0.739
ICA% (cortisol p<12.5 ou p>87.5)	33.33 (26.14, 45.45)	33.33 (26.14, 47.73)	31.67 (25.00, 39.49)	0.440
Tempo classificação vs. Coleta lab (dias)	13.50 (-138.75, 95.25)	-15.00 (-236.50, 46.75)	57.00 (12.75, 168.50)	0.043 Effect size = 0.37 (0.07 – 0.66)
Missing	1	1	0	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum test; Wilcoxon rank sum exact test

Tabela 17 – Dados laboratoriais dos grupos quanto ao resultado do PET PiB

Característica	Geral, N = 31 ¹	Amiloide negativo, N = 19 ¹	Amiloide Positivo, N = 12 ¹	p-value ²
Cortisol contínuo	9.20 (4.08)	10.40 (2.92)	7.78 (4.90)	0.140
ND	7	6	1	
Cortisol categórica				0.094
Baixo	12 / 24 (50%)	4 / 13 (31%)	8 / 11 (73%)	
Médio	7 / 24 (29%)	6 / 13 (46%)	1 / 11 (9%)	
Elevado	5 / 24 (21%)	3 / 13 (23%)	2 / 11 (18%)	
ND	7	6	1	
DHEA-s	598.00 (420.00, 866.00)	759.00 (477.50, 1,151.50)	465.00 (308.00, 676.00)	0.223
ND	10	8	2	
Rel. cortisol/DHEA-s	0.01 (0.01, 0.02)	0.01 (0.01, 0.02)	0.01 (0.01, 0.02)	0.796
ND	11	9	2	
Creatinina	0.74 (0.65, 0.89)	0.81 (0.69, 0.91)	0.65 (0.58, 0.80)	0.182
ND	4	3	1	
HbA1C	5.70 (5.50, 6.00)	5.85 (5.62, 6.20)	5.50 (5.45, 5.70)	0.033
				Effect Size = 0.43
				(0.06 – 0.73)
ND	6	5	1	
Colesterol	183.50 (165.00, 214.00)	193.00 (165.00, 220.00)	183.00 (165.00, 196.00)	0.526
ND	9	6	3	
HDL	61.54 (16.24)	63.53 (18.50)	58.82 (12.88)	0.451
ND	5	4	1	
PCR	1.30 (0.80, 2.80)	1.90 (0.70, 3.50)	1.25 (1.05, 2.00)	0.598
ND	8	6	2	
Fibrinogênio	302.00 (272.25, 369.50)	325.00 (274.50, 369.50)	302.00 (268.75, 357.00)	0.755
ND	13	9	4	

¹Mean (SD); n / N (%); Median (IQR)

²Welch Two Sample t-test; Fisher's exact test; Wilcoxon rank sum exact test; Wilcoxon rank sum test

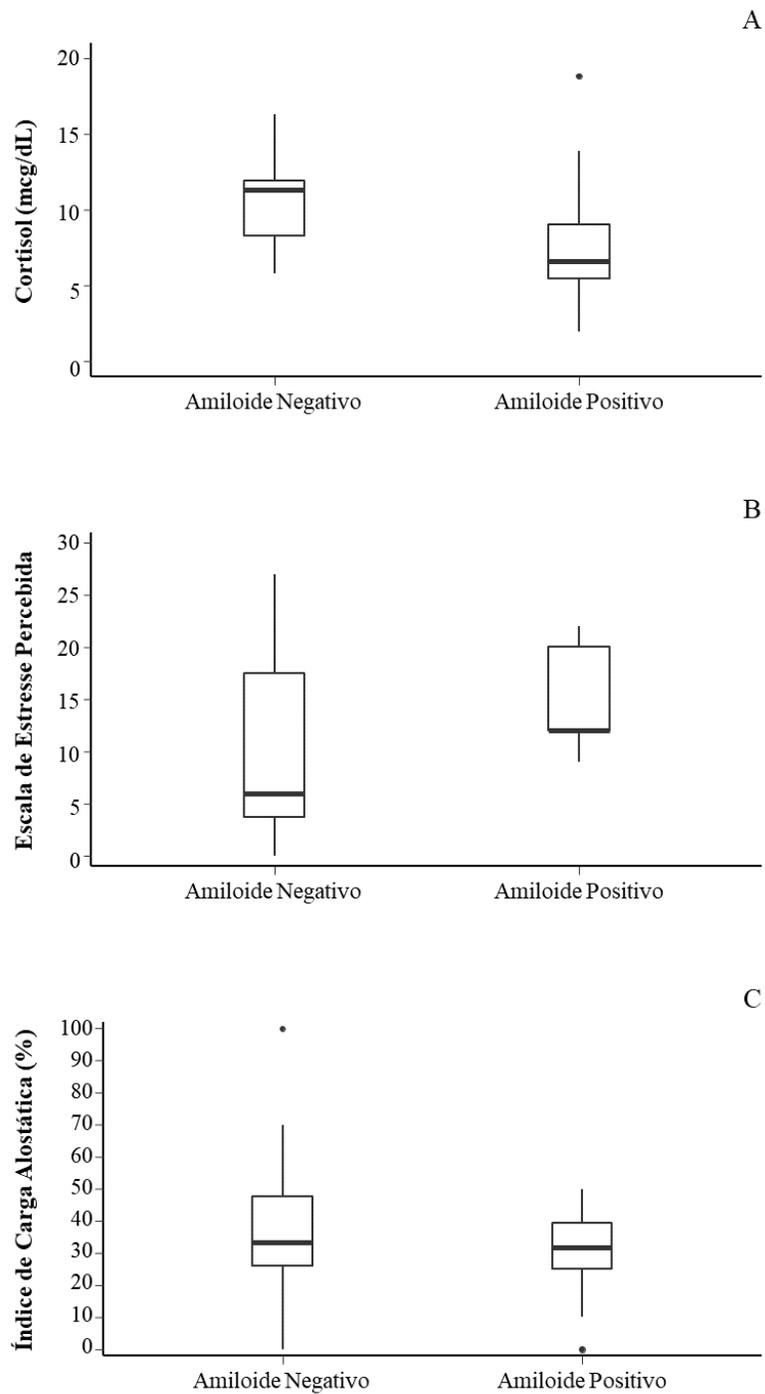


Figura 9 – diagrama de caixas (*boxplot*) entre níveis de cortisol (A), EEP (B) e ICA% (C) vs. Status amiloide (eixo X). A linha mais espessa representa a mediana e os pontos em separado são os discrepantes (*outliers*). Não houve associação estatisticamente significativa entre as variáveis.

5.4 Análise multivariável

Na análise por regressão logística multinomial, em modelo definindo como referência o status de controle, maior idade foi associada a menor chance quanto ao risco de CCL (OR 0,86, CI 0,7 – 1,0, $p = 0,04$) e maior escolaridade associada a menor chance tanto para CCL (OR 0,73, CI 0,55 – 0,98, $p = 0,03$) quanto para DCS (OR 0,71, CI 0,52 – 0,97, $p = 0,03$). Por outro lado, maior nível econômico pela ABEP foi associado a maior chance de DCS (OR 1,3, CI 1,03 – 1,66, $p = 0,29$) (tabela 18). Em outro modelo, definindo como referência o status controle, maior escolaridade foi associada a menor chance de CCL do tipo amnésico (OR 0,79, CI 0,65 – 0,97, $p = 0,02$) e maior idade associada a menor chance de CCL NA (OR 0,84, CI 0,69 – 0,97, $p = 0,02$) (tabela 19). Por fim, em terceiro modelo, idade e classe econômica (ABEP) foram associadas a menor OR para CCL do tipo único domínio (tabela 20).

Tabela 18 – Análise multivariável por regressão logística multinomial para identificação de características associada de forma independente a cada diagnóstico neurológico (CCL e DCS) comparado ao grupo controle

Desfecho	Característica	OR ¹	95% CI ¹	p-value
CCL	Idade	0.86	0.74, 1.00	0.044
	Escolaridade	0.73	0.55, 0.98	0.034
	ICA% (cortisol $p < 12,5$ ou $p > 87,5$)	0.98	0.93, 1.04	0.600
	ABEP	1.14	0.92, 1.41	0.241
	IMC	0.97	0.78, 1.21	0.805
DCS	Idade	0.94	0.78, 1.12	0.468
	Escolaridade	0.71	0.52, 0.97	0.032
	ICA% (cortisol $p < 12,5$ ou $p > 87,5$)	0.96	0.90, 1.02	0.191
	ABEP	1.31	1.03, 1.66	0.029
	IMC	0.81	0.61, 1.09	0.172

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabela 19 – Análise multivariável por regressão logística multinomial para identificação de características associada de forma independente a cada subgrupo de diagnóstico neurológico (CCLA e CCLNA) comparado ao grupo controle

Desfecho	Característica	OR ¹	95% CI ¹	p-value
A	Idade	0.89	0.76, 1.04	0.154
	Escolaridade	0.79	0.65, 0.97	0.022
	ICA% (cortisol p<12,5 ou p>87,5)	0.99	0.94, 1.03	0.545
NA	Idade	0.82	0.69, 0.98	0.025
	Escolaridade	0.96	0.78, 1.17	0.668
	ICA% (cortisol p<12,5 ou p>87,5)	0.99	0.94, 1.04	0.742

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

Tabela 20 – Análise multivariável por regressão logística multinomial para identificação de características associada de forma independente a cada subgrupo de diagnóstico neurológico (CCLMD e CCLUD) comparado ao grupo controle

Desfecho	Característica	OR ¹	95% CI ¹	p-value
MD	Idade	0.85	0.71, 1.00	0.055
	Escolaridade	0.75	0.55, 1.02	0.064
	ICA% (cortisol p<12,5 ou p>87,5)	0.99	0.94, 1.05	0.725
UD	ABEP	1.04	0.83, 1.31	0.742
	Idade	0.84	0.71, 1.00	0.054
	Escolaridade	0.74	0.55, 1.00	0.049
	ICA% (cortisol p<12,5 ou p>87,5)	0.97	0.92, 1.02	0.262
	ABEP	1.29	1.01, 1.63	0.037

¹OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, realizamos uma avaliação observacional, com recorte transversal, de medidas do estresse crônico em pacientes idosos voluntários acompanhados no BRAMS. Todos os pacientes incluídos na análise tiveram acesso às avaliações médica e neuropsicológica formal, que permitiram o diagnóstico preciso do status cognitivo e a classificação dos participantes entre controles saudáveis, DCS ou CCL (bem como dos seus subgrupos amnésico, não amnésico, único domínio e múltiplos domínios) em acordo com critérios vigentes^{52,53}. A maioria dos participantes foi examinada quanto aos mediadores clínicos e laboratoriais de estresse crônico, utilizando uma matriz ampla que englobou tanto medidas isoladas de mediadores primários (ex. cortisol e DHEA-s) quanto secundários (ex. HDL, creatinina, relação cintura/quadril, IMC etc), bem como seus valores combinados através de medida global de carga alostática (ICA), medida ainda pouco explorada na área da neurologia cognitiva. Secundariamente, investigaram-se ainda as associações entre as medidas do estresse e o status amiloide em 31 participantes que tiveram acesso ao exame de PET PiB.

Os principais resultados encontrados foram de diferenças significativas nas medidas de estresse crônico entre os grupos. Quando foram comparados CCL, DCS e controles, observaram-se níveis mais baixos de HDL no grupo CCL, intermediários no DCS e maiores no controle. Na comparação entre os grupos CCL e DCS, houve maior relação cintura/quadril e maiores níveis de colesterol no primeiro grupo, ambos mediadores secundários de estresse crônico e relacionados diretamente ao risco cardiovascular³⁰. Dentre os mediadores primários de estresse incluídos na análise, tanto cortisol quanto DHEA-s (ou relação cortisol/DHEA-s) isoladamente não tiveram associação com o status cognitivo na amostra, mas quando incorporados à medida de carga

alostática, houve um resultado expressivo. O ICA foi maior no grupo CCL quando comparado ao DCS e tal diferença só foi evidente quando a variável foi calculada considerando-se os percentis extremos de cortisol ($p < 12,5$ ou $p > 87,5$) e obtida de forma relativa – em valor percentual, calculado através da razão entre medidas alteradas pelo número de medidas disponíveis, conforme detalhado na seção de métodos. Corrigindo-se para fatores de confusão através de múltiplas comparações (análise multivariada), maior escolaridade teve papel moderador com risco reduzido de CCL. Maior escolaridade e classe econômica (ABEP) também tiveram papel moderador e foram associadas a menor chance de DCS.

Secundariamente, fizemos explorações das medidas de estresse crônico entre os diferentes subgrupos de CCL (amnésico, não amnésico, único domínio e múltiplos domínios). Houve diferença significativa entre os níveis de hemoglobina glicada, maiores no subgrupo CCLA quando comparados ao CCLNA. Também houve diferença entre os níveis de fibrinogênio, maiores no subgrupo CCLNA, com a ressalva de que houve um volume considerável de dados indisponíveis para esta medida. Corrigindo-se para fatores de confusão através de múltiplas comparações (análise multivariada), maior escolaridade e idade tiveram papel moderador e associação com risco reduzido de CCLA e CCLNA, respectivamente. Maior escolaridade e classe econômica tiveram papel moderador e foram associadas a menor risco de CCLUD.

Por fim, também foram exploradas associações transversais entre os marcadores de estresse e o status amiloide, medido pelo PET PiB. Houve associação entre os níveis de Hemoglobina Glicada (HbA1C) e o status amiloide do PET PiB, com níveis menores no grupo amiloide-positivo. Embora sem significância estatística, a escala do estresse apresentou uma tendência a associação positiva com o resultado do PET PiB, sendo os escores maiores vistos no grupo amiloide-positivo.

Nos parágrafos seguintes, vamos analisar de forma objetiva os principais achados acima à luz da literatura científica na área, apontando a seguir as limitações do estudo e as perspectivas futuras.

Um corpo de pesquisa robusto procurou examinar os perfis de cortisol nos idosos com comprometimento cognitivo nos últimos anos. Alguma evidência sugere um padrão *stepwise* (em degraus) entre desregulação da secreção do cortisol e comprometimento cognitivo em idosos, em que pacientes com DA teriam níveis maiores de cortisol do que aqueles com CCL, que por sua vez teriam níveis maiores que os idosos cognitivamente normais⁶⁰. Tal hipótese seria explicada pela disfunção hipocampal relacionada à patologia DA. Como o hipocampo é diretamente relacionado às áreas hipotalâmicas no diencéfalo, seu comprometimento pode ser associado à desregulação do eixo HPA por alças de feedback negativo alteradas⁶¹. Por outro lado, estudos transversais e prospectivos apontam níveis de cortisol similares entre indivíduos com CCL e idosos cognitivamente normais^{62,63}, ilustrando que tal relação ainda não é tão bem estabelecida, tampouco se há relação causal. Em nosso estudo, os níveis de cortisol também não foram associados aos diferentes perfis cognitivos (controles, DCS ou CCL). Neste sentido, a avaliação de outros mediadores para além do cortisol tem sido apontada como um caminho possível para a pesquisa no campo.

A incorporação das medidas de carga alostática em interface com desempenho cognitivo também apresenta um corpo sólido de evidência, mas boa parte dos artigos situam-se no campo da psicologia e psiquiatria. Em publicação de 2017, Vaccarino e cols.⁶⁴ examinaram 35 pacientes com transtorno bipolar compensado e outros 30 controles saudáveis com idade média de 65 anos, realizando medida de nove parâmetros para compor a carga alostática: pressão arterial sistólica e diastólica; relação cintura-quadril; nível de colesterol HDL; razão colesterol/HDL; DHEA-S;

hemoglobina glicada no plasma; e norepinefrina e epinefrina. Ao contrário da hipótese original do estudo, a carga alostática não diferiu entre os dois grupos. Por outro lado, a carga alostática foi mais fortemente associada ao desempenho cognitivo do que outros escores de saúde global. Mais recentemente, outro grupo⁶⁵ examinou a carga alostática em 167 pacientes esquizofrênicos em comparação a 72 controles saudáveis, com idade média de 37,5 anos. As medidas avaliadas para compor a carga alostática foram 13: (1) cardiovascular: pressão arterial sistólica de repouso, pressão arterial diastólica de repouso e frequência cardíaca; (2) metabólicos: IMC, relação cintura-quadril, colesterol HDL, colesterol total e HbA1c; (3) inflamação: proteína C reativa hipersensível (h-PCR); e (4) neuroendócrinos: epinefrina de urina noturna, norepinefrina, cortisol e DHEA. Em comparação com os controles, os pacientes com esquizofrenia que eram normotensos, tinham peso adequado e baixos níveis de colesterol total ainda apresentavam carga alostática significativamente maior, principalmente devido ao menor HDL e maiores frequência cardíaca, razão cintura-quadril, HbA1C, h-PCR e níveis de cortisol urinários. Com a força de um tamanho amostral de 3234 participantes idosos, um terceiro estudo⁶⁶ avaliou em recorte transversal as medidas de carga alostática e sua relação com cognição e classe econômica. As variáveis avaliadas foram: pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica, IMC, razão cintura/coxa, HDL, colesterol total, razão colesterol/HDL, HbA1c e PCR. Os autores encontraram que, em relação aos participantes com o menor nível de escolaridade ou renda familiar, os participantes com nível superior ou no quartil de renda mais alta apresentaram os maiores escores cognitivos e a menor carga alostática. A conclusão foi que, embora a carga alostática tenha sido significativamente associada negativamente ao desempenho cognitivo, ela mediu no máximo 4,5% do efeito da classe econômica na cognição.

Os estudos acima podem ser comparados ao nosso em vários aspectos. Primeiro, na medida da carga alostática, que sofreu alguma variabilidade, mas se manteve dentro de medidas semelhantes: enquanto o nosso trabalho considerou dez variáveis na composição do ICA, os artigos acima utilizaram nove⁶⁴, treze⁶⁵ e dez⁶⁶ mediadores, respectivamente. Em todos os cenários, o cortisol foi pontuado quando se apresentou com valor acima do p75, mostrando que nossa ideia de considerar valores nos extremos inferior e superior ($p < 12,5$ e $p > 87,5$) para compor o ICA configura uma iniciativa relevante na área. A população estudada teve idade semelhante à nossa em 2 dos 3 artigos. Enquanto o nosso trabalho encontrou diferenças no ICA% entre os grupos CCL e DCS, a carga alostática diferiu entre os grupos analisados em apenas 1 dos 3 artigos, com a ressalva de que um deles não fez comparação entre grupos, mas pesquisou o papel moderador do ICA na relação entre classe econômica e cognição. Finalmente, os artigos se assemelham ao nosso em seu desenho transversal, o que colocará em destaque estudos que consigam incorporar uma matriz longitudinal de acompanhamento da carga alostática em medidas de cognição e memória, uma proposta de médio e longo prazo para a presente linha de pesquisa.

Além do ICA, outros mediadores de estresse crônico tiveram diferença estatística entre os perfis cognitivos no presente estudo, conforme destacado acima. HDL e relação cintura/quadril foram piores no grupo CCL quando comparados a DCS, sendo ambos sabidamente fatores de risco cardiovascular e componentes da síndrome metabólica (SM). Estudos transversais^{67,68} e longitudinais⁶⁹ demonstraram que idosos com SM apresentam baixo desempenho cognitivo em comparação com indivíduos sem SM, especialmente nos domínios de velocidade de processamento de informações, memória (evocação imediata e tardia), flexibilidade mental e também menor pontuação no Mini Exame do Estado Mental⁶⁷. Ainda dentre os mediadores de

estresse crônico envolvidos na SM, embora os níveis de HbA1C não tenham diferido entre os grupos controle, CCL e DCS em nossa amostra, houve diferença deste mediador entre os subgrupos amnésico e não amnésico de CCL, com níveis maiores no primeiro. Em estudos populacionais, o perfil amnésico de CCL teve pior prognóstico quanto à progressão para a fase de demência da DA quando comparado ao não amnésico^{9,70,71}. A disfunção glicêmica ou resistência insulínica tem sido apontada como protagonista na patogênese da DA, tendo inclusive relação com a carga alostática⁷². Os problemas cognitivos associados à SM e têm sido atribuídos tradicionalmente à resistência insulínica e à aterosclerose. Contudo, a hiperglicemia crônica induz toxicidade biológica através de complexas vias fisiopatológicas, com alteração da transdução de sinal e geração de espécies reativas de oxigênio⁷³. O estresse oxidativo resultante contribui para disfunção endotelial e o dano microvascular pode ser um determinante importante dos déficits cognitivos⁷⁴. Ademais, pacientes com SM estão sujeitos a regimes pressóricos aumentados, com maior densidade de lesões na substância branca frequentemente encontradas em exames de ressonância magnética cerebral de idosos⁷⁵. A presença de lesões cerebrais na substância branca é um importante fator prognóstico para o desenvolvimento de AVC, e também para comprometimento cognitivo e demência^{76,77}. Alguns autores até sugeriram que a presença destas lesões em pacientes hipertensos pode ser considerado um marcador precoce de dano cerebral^{78,79}.

O fibrinogênio, um mediador inflamatório da carga alostática, foi significativamente maior no grupo CCL não amnésico, com a ressalva de que houve um volume considerável de dados indisponíveis para esta medida. O fibrinogênio é considerado um marcador de patologia vascular, indicando uma barreira hematoencefálica enfraquecida, e tem papel na neuroinflamação e neurodegeneração, mas pouco se sabe sobre a relação entre os seus níveis e o desempenho

cognitivo de pacientes CCL. Um estudo recente⁸⁰ investigou os níveis de fibrinogênio em 643 pacientes com CCL por meio de análise multivariada. O subgrupo com níveis elevados da substância apresentou pior desempenho nas funções frontais (atenção, função executiva e nomeação), mas não houve maior progressão para demência. O achado está em desacordo com achados de outro grupo⁸¹, que acompanhou 185 pacientes com CCL por 2 anos e observou maior declínio cognitivo e risco aumentado de demência vascular nos pacientes com níveis elevados de fibrinogênio. Embora parcialmente discordantes entre si, de forma geral, tais achados estão alinhados com nossos resultados, já que o perfil CCL não amnésico é frequentemente relacionado à disfunção em outros testes cognitivos, como de funções frontais, um perfil comum no CCL de natureza vascular^{70,77,79,82}.

Embora sem significância estatística, a escala do estresse percebido (EEP) apresentou uma forte tendência a associação positiva com o resultado do PET PiB, sendo os escores maiores vistos no grupo amiloide-positivo. Embora não componha a dimensão biológica das medidas do estresse, como o ICA, este é um instrumento amplamente utilizado nos estudos da área, com validação em língua portuguesa tanto para versão de 14 itens quanto para a sua versão reduzida, de 10 itens^{43,44}. Embora exista a chance de influência da anosognosia na avaliação do estresse percebido em pacientes com DA⁸³, estudos recentes apontam para associações positivas. Trammel e cols.⁸⁴ investigaram a relação transversal entre a EEP e os biomarcadores de DA em pacientes de etnia afro-americana com CCL. Escores de EEP mais altos foram associados a índices de biomarcadores relacionados a Tau (p-tau e relação p-tau/A β 42), sugerindo uma potencial conexão biológica entre estresse com DA e diversidade racial. Outro grupo⁸⁵ examinou 6207 indivíduos > 65 anos com acompanhamento por quase 7 anos e reportou associação positiva entre maiores taxas de estresse

percebido com menor desempenho cognitivo e declínio cognitivo mais rápido com o passar do tempo. Neste estudo, não foram medidos biomarcadores da DA. Outro grupo⁸⁶ reportou que em 133 indivíduos com CCLA e 68 participantes cognitivamente normais, a EEP foi maior no grupo CCL em comparação com o grupo controle, sem diferenças em outra escala de estresse e nos níveis de cortisol salivar. Embora nenhum destes estudos tenha visto associação entre níveis de estresse percebido e patologia amiloide, nossos resultados parecem estar alinhados, apontando a EEP como uma ferramenta essencial na avaliação psicológica dos pacientes idosos com queixas cognitivas.

6.1 Limitações e pontos fortes do estudo

Embora o BRAMS tenha examinado até o momento mais de 600 participantes, muitos dos quais seguem acompanhados na coorte, apenas uma parcela deles teve acesso à entrevista e coleta de exames laboratoriais necessários à inclusão na presente tese. Por serem voluntários, muitos participantes tiveram dificuldade em comparecer para os protocolos, sobretudo aqueles convidados a participar de mais de uma pesquisa em andamento, o que não é incomum considerando o número de teses e estudos vinculados ao nosso grupo e a outros da mesma instituição. Some-se a isso a tragédia da pandemia COVID-19, que, além da triste repercussão para os idosos e suas famílias, teve graves prejuízos para a coleta de dados de pesquisa presencial em todo o mundo. Ademais, o HCFMUSP se tornou centro de referência no atendimento aos casos graves por quase 2 anos, período durante o qual não realizamos inclusão de casos novos e procuramos manter o telemonitoramento de nossos participantes.

Outra limitação diz respeito a dados incompletos, sobretudo de medidas necessárias para composição do ICA em valores absolutos, o que pode se explicar por alguma variabilidade na solicitação dos exames ou medidas necessárias quando realizada por outros colaboradores.

Procuramos contornar tal dificuldade excluindo da tese os casos que não preenchiam critérios, que não compareceram para avaliação neuropsicológica ou para a coleta de exames laboratoriais.

Por fim, questões metodológicas como 1) o desenho do estudo, de natureza transversal, que permite apenas o encontro de associações entre as variáveis aferidas e não permite a inferência de relação causal; 2) o tamanho amostral modesto; 3) poucos indivíduos classificados como controles saudáveis, o que pode ser relacionado a um viés de encaminhamento, por se tratar de ambulatório especializado em cognição, com procura menor entre indivíduos assintomáticos; 4) ausência do status APOE dos participantes, medida genética importante nos estudos da área; 5) ausência da medida de cortisol em fio de cabelo, que reflete mais fidedignamente os níveis de cortisol de forma crônica; e 5) a medidas de múltiplas variáveis diretamente relacionadas entre si, situação típica dos estudos que examinam a cognição em população idosa, com alto risco de papel moderador dos fatores de confusão, como idade, escolaridade, hábitos de vida e comorbidades. Para minimizar o efeito desta limitação, realizamos análise multivariada com múltiplas comparações entre potenciais fatores de confusão, destacando idade, escolaridade e classe econômica (ABEP) como potenciais fatores moderadores.

Por fim, destacamos os pontos positivos do estudo em relação à literatura correlata. Até onde sabemos, o presente trabalho representa provavelmente uma das primeiras iniciativas de pesquisa a abordar as medidas de estresse crônico para além do cortisol em uma população com os diagnósticos de DCS e CCL. Trata-se de um campo ainda em crescimento, com alto volume de pesquisa buscando fatores prognósticos associados à progressão para demência, bem como possíveis intervenções específicas que modifiquem o curso natural de sua evolução. Ademais, destacamos como forças do estudo: 1) ampla avaliação clínica e laboratorial de marcadores de

estresse crônico, para além do cortisol; 2) avaliação Neuropsicológica completa e sistematizada de todos os participantes incluídos; 3) parte da amostra dispõe de PET PiB, exame de difícil acesso em nosso meio, permitindo cruzar os dados de estresse crônico com o status amiloide da amostra; 4) diversidade étnica e racial; e 5) acompanhamento longitudinal dos participantes no BRAMS, o que permitirá repetir as medidas ora estudadas no médio e longo prazo, com previsão de resultados mais robustos, além da ampliação do tamanho amostral.

6.2 Perspectivas futuras

O presente estudo vem agregar ao crescente corpo de pesquisa que investiga as relações entre marcadores de estresse crônico, cognição, envelhecimento e risco de declínio cognitivo. Nossos resultados reforçam a complexidade desta interface, pois as medidas realizadas são de difícil correlação com os desfechos. Até o momento, não se sabe se a desregulação do eixo HPA e a sobrecarga alostática são causa, consequência ou epifenômeno do processo neurodegenerativo das demências.

Portanto, a partir dos resultados obtidos, propomos que novos estudos no campo deveriam explorar 1) desenhos longitudinais com dados de seguimento em longo prazo; 2) ampla avaliação de todas as variáveis envolvidas no modelo teórico, com testes neuropsicológicos, mediadores de alostase e de neuroimagem; 3) medida do cortisol em fio de cabelo, por ser mais fidedigno como indicador dos níveis do hormônio nos meses precedentes à coleta e 4) dosagem dos biomarcadores de DA desde as fases pré-clínicas com ajustes para fatores de confusão (Figura 10)^{22,34}.

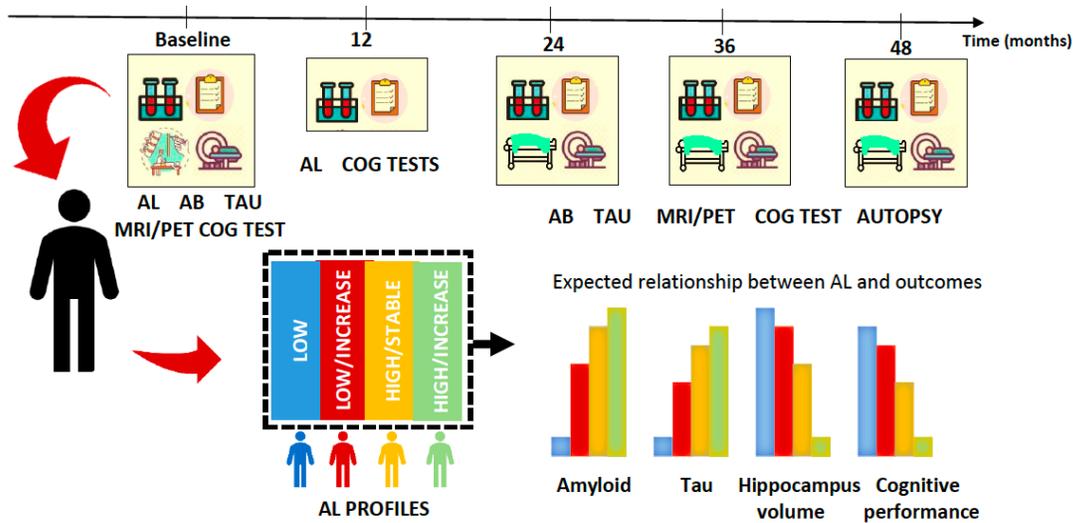


Figura 10 - Representação esquemática de abordagens futuras para avaliação de carga alostática ao longo do tempo e sua relação com os biomarcadores da DA. AL = *allostatic load*; AB = *beta-amyloid*; COG = *cognitive tests*;

7. CONCLUSÕES

- a) Quando foram comparados CCL, DCS e controles, foram observados níveis mais baixos de HDL no grupo CCL, intermediários no DCS e maiores no controle.
- b) Na comparação entre os grupos CCL e DCS, houve maior relação cintura/quadril e maiores níveis de colesterol no primeiro grupo.
- c) O ICA foi maior no grupo CCL quando comparado ao DCS e tal diferença só foi evidente quando a variável foi calculada considerando-se os percentis extremos de cortisol ($p < 12,5$ ou $p > 87,5$) e obtida de forma relativa – em valor percentual.
- d) Houve diferença significativa entre os níveis de hemoglobina glicada (HbA1C), maiores no subgrupo CCLA quando comparados ao CCLNA.
- e) Corrigindo-se para fatores de confusão através da análise multivariável, maior escolaridade foi associada a risco reduzido de CCL. Maior escolaridade e classe econômica (ABEP) também foram associadas de forma independente a menor chance de DCS.
- f) Pela natureza transversal do presente estudo, as associações encontradas não permitem inferir causalidade entre as medidas, mas poderão ser melhor exploradas em seguimento longitudinal dos participantes no médio e longo prazo.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Rabinovici GD. Late-onset Alzheimer Disease. *Contin Minneap Minn.* 2019;25(1):14-33. doi:10.1212/CON.0000000000000700
2. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet Lond Engl.* 2017;390(10113):2673-2734. doi:10.1016/S0140-6736(17)31363-6
3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet Lond Engl.* 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
4. Ferretti C, Sarti FM, Nitrini R, Ferreira FF, Brucki SMD. An assessment of direct and indirect costs of dementia in Brazil. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193209. doi:10.1371/journal.pone.0193209
5. Watermeyer T, Robb C, Gregory S, Udeh-Momoh C. Therapeutic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis modulation in Alzheimer's disease: A narrative review of pharmacological and lifestyle interventions. *Front Neuroendocrinol.* 2021;60:100877. doi:10.1016/j.yfrne.2020.100877
6. Steptoe A, Kivimäki M. Stress and cardiovascular disease: an update on current knowledge. *Annu Rev Public Health.* 2013;34:337-354. doi:10.1146/annurev-publhealth-031912-114452
7. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(11):634-642. doi:10.1038/nrneurol.2014.181
8. Simpson JR. DSM-5 and neurocognitive disorders. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2014;42(2):159-164.
9. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. *Contin Minneap Minn.* 2016;22(2 Dementia):404-418. doi:10.1212/CON.0000000000000313
10. Brucki SMD. Epidemiology of mild cognitive impairment in Brazil. *Dement Neuropsychol.* 2013;7(4):363-366. doi:10.1590/S1980-57642013DN7400002
11. Luck T, Riedel-Heller SG, Kaduszkiewicz H, et al. Mild cognitive impairment in general practice: age-specific prevalence and correlate results from the German study on ageing, cognition and dementia in primary care patients (AgeCoDe). *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(4):307-316. doi:10.1159/000108099
12. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2012;8(1):14-21. doi:10.1016/j.jalz.2011.01.002
13. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology.* 2002;59(10):1594-1599.
14. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation

- Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126-135. doi:10.1212/WNL.0000000000004826
15. César KG, Brucki SMD, Takada LT, et al. Prevalence of Cognitive Impairment Without Dementia and Dementia in Tremembé, Brazil. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(3):264-271. doi:10.1097/WAD.000000000000122
 16. Godinho C, Camozzato AL, Onyszko D, Chaves ML. Estimation of the risk of conversion of mild cognitive impairment of Alzheimer type to Alzheimer's disease in a south Brazilian population-based elderly cohort: the PALA study. *Int Psychogeriatr*. 2012;24(4):674-681. doi:10.1017/S1041610211002043
 17. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011;7(3):280-292. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.003
 18. Studart A, Nitrini R. Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dement Neuropsychol*. 2016;10(3):170-177. doi:10.1590/S1980-5764-2016DN1003002
 19. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2011;7(3):270-279. doi:10.1016/j.jalz.2011.03.008
 20. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018;14(4):535-562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018
 21. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn*. 2007;65(3):209-237. doi:10.1016/j.bandc.2007.02.007
 22. Ouanes S, Popp J. High Cortisol and the Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Review of the Literature. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:43. doi:10.3389/fnagi.2019.00043
 23. Gliabus GP. Memory Dysfunction. *Contin Minneap Minn*. 2018;24(3, BEHAVIORAL NEUROLOGY AND PSYCHIATRY):727-744. doi:10.1212/CON.0000000000000619
 24. Kirschbaum C, Wolf OT, May M, Wippich W, Hellhammer DH. Stress- and treatment-induced elevations of cortisol levels associated with impaired declarative memory in healthy adults. *Life Sci*. 1996;58(17):1475-1483.
 25. de Quervain DJ, Roozendaal B, Nitsch RM, McGaugh JL, Hock C. Acute cortisone administration impairs retrieval of long-term declarative memory in humans. *Nat Neurosci*. 2000;3(4):313-314. doi:10.1038/73873

26. do Vale S, Escera C. Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone-Sulfate and Emotional Processing. *Vitam Horm*. 2018;108:413-441. doi:10.1016/bs.vh.2018.01.022
27. Juster RP, McEwen BS, Lupien SJ. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;35(1):2-16. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.10.002
28. Matos TM, Souza-Talarico JND. How stress mediators can cumulatively contribute to Alzheimer's disease An allostatic load approach. *Dement Neuropsychol*. 2019;13(1):11-21. doi:10.1590/1980-57642018dn13-010002
29. Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. Price of adaptation--allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging. *Arch Intern Med*. 1997;157(19):2259-2268.
30. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(8):4770-4775. doi:10.1073/pnas.081072698
31. de Souza-Talarico JN, Suemoto CK, Santos IS, et al. Work-related stress and cognitive performance among middle-aged adults: The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Stress Health J Int Soc Investig Stress*. 2020;36(1):19-30. doi:10.1002/smi.2906
32. D'Amico D, Amestoy ME, Fiocco AJ. The association between allostatic load and cognitive function: A systematic and meta-analytic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2020;121:104849. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104849
33. Echouffo-Tcheugui JB, Conner SC, Himali JJ, et al. Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: The Framingham Heart Study. *Neurology*. 2018;91(21):e1961-e1970. doi:10.1212/WNL.0000000000006549
34. Barbosa BJAP, de Souza-Talarico JN, Nitrini R, Brucki SMD. Reader response: Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: The Framingham Heart Study. *Neurology*. 2019;93(15):685. doi:10.1212/WNL.0000000000008257
35. Wosu AC, Valdimarsdóttir U, Shields AE, Williams DR, Williams MA. Correlates of cortisol in human hair: implications for epidemiologic studies on health effects of chronic stress. *Ann Epidemiol*. 2013;23(12):797-811.e2. doi:10.1016/j.annepidem.2013.09.006
36. Udeh-Momoh CT, Su B, Evans S, et al. Cortisol, Amyloid- β , and Reserve Predicts Alzheimer's Disease Progression for Cognitively Normal Older Adults. *J Alzheimers Dis JAD*. Published online June 24, 2019. doi:10.3233/JAD-181030
37. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
38. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777-781.

39. Nitrini R, Caramelli P, Porto CS, et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. *Dement Neuropsychol*. 2007;1(1):32-36. doi:10.1590/S1980-57642008DN10100006
40. Nitrini R, Bucki SMD, Yassuda MS, Fichman HC, Caramelli P. The Figure Memory Test: diagnosis of memory impairment in populations with heterogeneous educational background. *Dement Neuropsychol*. 2021;15(2):173-185. doi:10.1590/1980-57642021dn15-020004
41. Almeida OP, Almeida SA. [Reliability of the Brazilian version of the ++abbreviated form of Geriatric Depression Scale (GDS) short form]. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2B):421-426.
42. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-329.
43. Luft CDB, Sanches S de O, Mazo GZ, Andrade A. Versão brasileira da Escala de Estresse Percebido: tradução e validação para idosos. *Rev Saúde Pública*. 2007;41:606-615. doi:10.1590/S0034-89102007000400015
44. Reis RS, Hino AAF, Añez CRR. Perceived stress scale: reliability and validity study in Brazil. *J Health Psychol*. 2010;15(1):107-114. doi:10.1177/1359105309346343
45. Apolinario D, Brucki SMD, Ferretti RE de L, et al. Estimating premorbid cognitive abilities in low-educated populations. *PloS One*. 2013;8(3):e60084. doi:10.1371/journal.pone.0060084
46. César KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. Addenbrooke's cognitive examination-revised: normative and accuracy data for seniors with heterogeneous educational level in Brazil. *Int Psychogeriatr*. 2017;29(8):1345-1353. doi:10.1017/S1041610217000734
47. Figueiredo VLM de, Nascimento E do. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicol Teor E Pesqui*. 2007;23:313-318. doi:10.1590/S0102-37722007000300010
48. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli L de SR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psychiatry*. 2007;29:324-329. doi:10.1590/S1516-44462006005000053
49. Mansur LL, Radanovic M, Araújo G de C, Taquemori LY, Greco LL. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. *Pró-Fono Rev Atualização Científica*. 2006;18:13-20. doi:10.1590/S0104-56872006000100003
50. Ringe WK, Saine KC, Lacritz LH, Hynan LS, Cullum CM. Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment*. 2002;9(3):254-260. doi:10.1177/1073191102009003004
51. Wechsler D. *Wechsler Memory Scale*. Psychological Corporation; 1945.
52. Jak AJ, Preis SR, Beiser AS, et al. Neuropsychological Criteria for Mild Cognitive Impairment and Dementia Risk in the Framingham Heart Study. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. 2016;22(9):937-943. doi:10.1017/S1355617716000199

53. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, 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(3):240-246. doi:10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x
54. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: Supplementary exams. *Dement Amp Neuropsychol*. 2011;5(3):167-177. doi:10.1590/S1980-57642011DN05030004
55. Tournikioti K, Alevizaki M, Michopoulos I, et al. Cortisol to Dehydroepiandrosterone Sulphate Ratio and Executive Function in Bipolar Disorder. *Neuropsychobiology*. 2021;80(4):342-351. doi:10.1159/000513512
56. Jin RO, Mason S, Mellon SH, et al. Cortisol/DHEA ratio and hippocampal volume: A pilot study in major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;72:139-146. doi:10.1016/j.psyneuen.2016.06.017
57. Farooqi NAI, Scotti M, Lew JM, et al. Role of DHEA and cortisol in prefrontal-amygdalar development and working memory. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;98:86-94. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.08.010
58. Coelho D de P. *Influência dos mediadores biológicos e psicológicos de estresse crônico no desempenho cognitivo de profissionais de enfermagem*. Mestrado em Enfermagem na Saúde do Adulto. Universidade de São Paulo; 2017. doi:10.11606/D.7.2017.tde-19052017-093022
59. Coutinho AM, Busatto GF, de Gobbi Porto FH, et al. Brain PET amyloid and neurodegeneration biomarkers in the context of the 2018 NIA-AA research framework: an individual approach exploring clinical-biomarker mismatches and sociodemographic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(11):2666-2680. doi:10.1007/s00259-020-04714-0
60. Lupien SJ, Juster RP, Raymond C, Marin MF. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol*. 2018;49:91-105. doi:10.1016/j.yfrne.2018.02.001
61. Csernansky JG, Dong H, Fagan AM, et al. Plasma Cortisol and Progression of Dementia in Subjects With Alzheimer-Type Dementia. *Am J Psychiatry*. 2006;163(12):2164-2169. doi:10.1176/ajp.2006.163.12.2164
62. Wolf OT, Convit A, Thorn E, de Leon MJ. Salivary cortisol day profiles in elderly with mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology*. 2002;27(7):777-789. doi:10.1016/S0306-4530(01)00079-8
63. Souza-Talarico JN, Chaves EC, Lupien SJ, Nitrini R, Caramelli P. Relationship Between Cortisol Levels and Memory Performance may be Modulated by the Presence or Absence of Cognitive Impairment: Evidence from Healthy Elderly, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease Subjects. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(3):839-848. doi:10.3233/JAD-2010-1282

64. Vaccarino SR, Rajji TK, Gildengers AG, et al. Allostatic load but not medical burden predicts memory performance in late-life bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(3):546-552. doi:10.1002/gps.4829
65. Zhou Y, Huang J, Zhang P, et al. Allostatic Load Effects on Cortical and Cognitive Deficits in Essentially Normotensive, Normoweight Patients with Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2021;47(4):1048-1057. doi:10.1093/schbul/sbaa196
66. Akrivos J, Zhu CW, Haroutunian V. Role of cumulative biological risk in mediating socioeconomic disparities in cognitive function in the elderly: a mediation analysis. *BMJ Open*. 2020;10(9):e035847. doi:10.1136/bmjopen-2019-035847
67. Hassenstab JJ, Sweat V, Bruehl H, Convit A. Metabolic syndrome is associated with learning and recall impairment in middle age. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(4):356-362. doi:10.1159/000296071
68. Segura B, Jurado MA, Freixenet N, Albuin C, Muniesa J, Junqué C. Mental slowness and executive dysfunctions in patients with metabolic syndrome. *Neurosci Lett*. 2009;462(1):49-53. doi:10.1016/j.neulet.2009.06.071
69. Akbaraly TN, Kivimaki M, Shipley MJ, et al. Metabolic Syndrome Over 10 Years and Cognitive Functioning in Late Midlife. *Diabetes Care*. 2010;33(1):84-89. doi:10.2337/dc09-1218
70. Rasquin SMC, Lodder J, Visser PJ, Lousberg R, Verhey FRJ. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(2-3):113-119. doi:10.1159/000082662
71. Alexopoulos P, Grimmer T, Perneczky R, Domes G, Kurz A. Progression to dementia in clinical subtypes of mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(1):27-34. doi:10.1159/000093101
72. De Felice FG, Gonçalves RA, Ferreira ST. Impaired insulin signalling and allostatic load in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2022;23(4):215-230. doi:10.1038/s41583-022-00558-9
73. Al M. Altered glycemia and brain-update and potential relevance to the aging brain. *Neurobiol Aging*. 2005;26 Suppl 1:70-75. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.009
74. Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(10):565-581. doi:10.1038/s41582-019-0244-7
75. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain J Neurol*. 2002;125(Pt 4):765-772. doi:10.1093/brain/awf077
76. Taylor VH, MacQueen GM. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2007;8(5):409-418. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00401.x

77. Sudo FK, Alves GS, Moreira DM, Laks J, Engelhardt E. Subcortical Vascular Cognitive Impairment staged through cdr's functional subsum (cdr-func): Preliminary results from an outpatient sample. *eNeurologicalSci*. 2016;5:7-10. doi:10.1016/j.ensci.2016.06.001
78. Sierra C, Coca A. White matter lesions and cognitive impairment as silent cerebral disease in hypertension. *ScientificWorldJournal*. 2006;6:494-501. doi:10.1100/tsw.2006.99
79. Alves GS, Alves CE de O, Lanna ME, Moreira DM, Engelhardt E, Laks J. Subcortical ischemic vascular disease and cognition: A systematic review. *Dement Neuropsychol*. 2008;2:82-90. doi:10.1590/S1980-57642009DN20200002
80. Pyun JM, Ryoo N, Park YH, Kim S. Fibrinogen Levels and Cognitive Profile Differences in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2020;49(5):489-496. doi:10.1159/000510420
81. Xu G, Zhang H, Zhang S, Fan X, Liu X. Plasma fibrinogen is associated with cognitive decline and risk for dementia in patients with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract*. 2008;62(7):1070-1075. doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01268.x
82. Meguro K, Dodge HH. Vascular Mild Cognitive Impairment: Identifying Disease in Community-Dwelling Older Adults, Reducing Risk Factors, and Providing Support. The Osaki-Tajiri and Kurihara Projects. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;70(s1):S293-S302. doi:10.3233/JAD-180899
83. Arsenault-Lapierre G, Whitehead V, Lupien S, Chertkow H. Effects of anosognosia on perceived stress and cortisol levels in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:209570. doi:10.1155/2012/209570
84. Trammell AR, McDaniel DJ, Obideen M, et al. Perceived Stress is Associated with Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers in African Americans with Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2020;77(2):843-853. doi:10.3233/JAD-200089
85. Aggarwal NT, Wilson RS, Beck TL, et al. Perceived stress and change in cognitive function among adults 65 years and older. *Psychosom Med*. 2014;76(1):80-85. doi:10.1097/PSY.000000000000016
86. Sussams R, Schlotz W, Clough Z, et al. Psychological stress, cognitive decline and the development of dementia in amnesic mild cognitive impairment. *Sci Rep*. 2020;10(1):3618. doi:10.1038/s41598-020-60607-0

10. APÊNDICES

Apêndice A - TCLE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – **AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE CRÔNICO EM INDIVÍDUOS DO ESTUDO BRASILEIRO DE MEMÓRIA E ENVELHECIMENTO**

Pesquisador principal - Profa. Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki
Pesquisador executante – Dr. Breno José Alencar Pires Barbosa
Departamento/Instituto – Neurologia / Instituto Central

De acordo com a resolução 466/2012 os seguintes conteúdos devem fazer parte das explicações sobre a pesquisa:

Convidamos o(a) Sr(a). para participar da pesquisa **AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE CRÔNICO EM INDIVÍDUOS DO ESTUDO BRASILEIRO DE MEMÓRIA E ENVELHECIMENTO**

O objetivo do estudo é analisar os marcadores metabólicos de estresse crônico nos pacientes acompanhados junto ao Estudo Brasileiro de Memória e Envelhecimento (BRAMS - *Brazilian Aging and Memory Study*), conduzido no Centro de Referência em Distúrbios Cognitivos do Idoso (CEREDIC), vinculado ao Departamento de Neurologia e ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP. Portanto, o presente projeto propõe-se a colaborar com essa crescente área do conhecimento, fundamental para compreendermos os mecanismos do envelhecimento cerebral, sua evolução e seu substrato patológico, e assim direcioná-los como alvos de futuras intervenções terapêuticas. A primeira avaliação ocorrerá de acordo com sua disponibilidade, englobando questionários e testes que envolvem raciocínio, atenção e memória. Não deverá ocorrer desconforto durante a execução das tarefas. O tempo previsto para a realização dos testes é de 2 horas, podendo durar um pouco mais em cada caso. Essa avaliação será feita por um neurologista e por um(a) neuropsicólogo(a). De acordo com o seu resultado nesses testes, você será convocado a realizar exames de sangue para avaliar estresse crônico metabólico (cortisol sérico, DHEA-S, colesterol total, colesterol HDL, hemoglobina glicada, fibrinogênio, Proteína C Reativa), de imagem (ressonância magnética, PET com marcador para glicose e PET com marcador para amilóide, que é a proteína que está presente na doença de Alzheimer) e dosagem do nível de cortisol nos fios de cabelo.

O exame de ressonância magnética não causa nenhum mal conhecido à saúde, sendo contra-indicado na presença de alguns metais, e para isto, é necessário o preenchimento de um questionário de verificação antes do exame. Há um ruído desconfortável, mas haverá um protetor de ouvido. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a

pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento você poderá apertar um botão para conclusão deste exame. Se este for o caso, basta pedir e você será retirado (a) prontamente. O aparelho possui diversos microfones e você irá se comunicar com o pesquisador em alguns intervalos durante o exame. O túnel é iluminado e tem um ventilador. Você não poderá ter problemas de ficar em ambiente fechado (claustrofobia). Apesar das imagens deste experimento não terem a finalidade de fazer diagnóstico, algumas vezes podem mostrar alterações. Caso isto aconteça, você será comunicado e, se desejar, encaminhado para acompanhamento no Hospital das Clínicas.

Os exames de PET são exames tomográficos que utiliza material radioativo para formar as imagens. Todos esses exames já são utilizados na prática médica há vários anos e não causam nenhum mal às pessoas. A exposição à radiação é baixa e por isso são exames considerados seguros, com risco mínimo. Antes do início do exame você precisará receber uma picada na veia para a coleta do exame e para injeção dos materiais (glicose marcada e marcador para amilóide). Você precisará vir em jejum para realização do exame de PET. Os exames de PET e ressonância duram cerca de 30 a 45 minutos cada. Trata-se de uma pesquisa de risco mínimo.

Você será reconvocato a repetir os testes neuropsicológicos, os exames de sangue (os mesmos da primeira avaliação) e de fio de cabelo após um, dois e três anos dos primeiros testes. Não há benefício direto para o participante e não há ganho financeiro para participação na pesquisa. A sua participação na pesquisa contribuirá ao conhecimento sobre o estresse crônico como risco para as doenças neurodegenerativas e, portanto, no futuro ajudar no desenvolvimento de novos tratamentos. Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas durante todo o período da pesquisa. Após o término da pesquisa, os participantes continuarão em acompanhamento neurológico no CEREDIC, vinculado ao Grupo de Neurologia Cognitiva do Hospital das Clínicas. Não há despesas decorrentes da pesquisa, incluindo exames e consultas. Em eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, o participante terá toda assistência médica da instituição. Todos os dados pessoais serão mantidos em sigilos e os dados da pesquisa serão divulgados de forma impessoal, sem identificação do participante. Também serão garantidas as condições de plena liberdade a(o) senhor(a) de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. Em qualquer momento do estudo você poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência no seu acompanhamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A (o) senhor(a) será entregue uma via original do termo de consentimento.

O principal investigador é a Professora Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki e o pesquisador executante é o Dr. Breno José Alencar Pires Barbosa, que podem ser encontrados no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, CEP 05403-900, Cerqueira César, 5º andar. Telefone(s): 2661 6401 ou 26617877. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar, telefones: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; email: cappelq.adm@hc.fm.usp.br.

Fui suficientemente informado a respeito do estudo **“AVALIAÇÃO DOS MARCADORES DE ESTRESSE CRÔNICO EM INDIVÍDUOS DO ESTUDO BRASILEIRO DE MEMÓRIA E**

ENVELHECIMENTO.”. Eu discuti as informações acima com a Pesquisadora Responsável (Profa. Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Dr. Breno José Alencar Pires Barbosa, Profa. Dra. Juliana Nery de Souza-Talarico) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do paciente/representante legal: _____

Data: ____/____/____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Profa. Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki: _____

Data: ____/____/____

Profa. Dra. Juliana Nery de Souza-Talarico: _____

Data: ____/____/____

Dr. Breno José Alencar Pires Barbosa: _____

Data: ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____

SEXO: M F DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: (____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.): _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____

SEXO: M F DATA NASCIMENTO: ____/____/____

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: (____) _____

Apêndice B - Mini exame do estado mental

<i>Adaptação do Folstein Mini Mental Status Examination</i>	TOTAL
Orientação temporal dia (), mês (), ano (), dia da semana (), hora aproximada ()	
Orientação espacial cidade (), estado (), local específico (), local ou andar (), bairro, como chegou ()	
Memória imediata (nomeie clara e lentamente 3 objetos e peça ao paciente para repetir) vaso (), carro (), tijolo ()	
Atenção e cálculo (diminuir 7 de 100 sucessivamente ou soletrar MUNDO ao contrário) 93 (), 86 (), 79 (), 72 (), 65 () ou O (), D (), N (), U (), M ()	
Evocação (relembrar os 3 objetos citados anteriormente) vaso (), carro (), tijolo ()	
Nomeação (aponte para o relógio e pergunte “O que é isto?”. Repita com a caneta) relógio (), caneta ()	
Repetição (repetir a frase “ nem aqui, nem ali, nem lá ”) repetição correta na 1ª tentativa ()	
Comando verbal (pegue o pedaço de papel, dobre-o ao meio e coloque-o sobre a mesa) pegar o papel (), dobrar ao meio (), colocar sobre a mesa ()	
Comando escrito (mostrar um pedaço de papel com a frase “ Feche os olhos ”) fechou os olhos ()	
Escrita (escrever uma frase) Sentença com sujeito + verbo e que faça sentido ()	
Desenho (copiar o desenho da interseção de 2 pentágonos) figura com 10 cantos e 2 linhas de interseção ()	
TOTAL (máximo 30 ou 35)	

Apêndice C - BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO

Identificação e Nomeação de 10 figuras

Apresente a folha de papel com as figuras desenhadas e pergunte: Que figuras são estas?
Se não for capaz de perceber adequadamente um ou dois itens ou de nomeá-los não corrija.
Aceite o nome que o paciente deu e considere-os corretos na avaliação da memória.

Memória incidental

Terminada a nomeação, esconda a folha e pergunte: Que figuras eu acabei de lhe mostrar?
O número de itens evocados fornece o escore de Memória Incidental

Memória imediata

Ao terminar, entregue novamente a folha ao examinando e diga: Olhe bem e procure memorizar estas figuras.

O tempo máximo permitido é de 30 segundos.

Novamente, esconda a folha e pergunte: Que figuras eu acabei de lhe mostrar?

O número de itens evocados fornece o escore de Memória Imediata.

Aprendizado

Ao terminar, entregue novamente a folha ao examinando e diga: Olhe bem e procure memorizar estas figuras.

O tempo máximo permitido é de 30 segundos.

Novamente, esconda a folha e pergunte: Que figuras eu acabei de lhe mostrar?

O número de itens evocados fornece o escore do Aprendizado.

Testes de Iniciativa e Planejamento (Interferência)

Dois testes são utilizados para avaliar funções executivas, linguagem e habilidades visuaiscontrutivas.

Teste de Fluência Verbal

No teste de fluência verbal solicita-se ao examinando: Você deve falar todos os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar. Anote o número de animais lembrados em 1 minuto

Desenho do relógio (Sunderland et al., 1989)

Dê uma folha de papel em branco e diga: Desenhe um relógio com todos os números. Coloque ponteiros marcando 2h45.

10 - hora certa

9 - leve distúrbio nos ponteiros (p. ex.: ponteiro das horas sobre o 2)

8 - distúrbios mais intensos nos ponteiros (p. ex.: anotando 2:20)

7 - ponteiros completamente errados

6 - uso inapropriado (p. ex.: uso de código digital ou de círculos envolvendo números)

5 - números em ordem inversa ou concentrados em alguma parte do relógio

4 - números faltando ou situados fora dos limites do relógio

- 3 - números e relógio não mais conectados. Ausência de ponteiros
- 2 - alguma evidência de ter entendido as instruções, mas vaga semelhança com relógio
- 1 - não tentou ou não conseguiu representar um relógio

Memória tardia (5 minutos)

Ao terminar o desenho, pergunte: Que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos? Se necessário, reforce, dizendo figuras desenhadas numa folha de papel plastificada.

O examinando tem até 60 segundos para responder.

O número de itens evocados fornece o escore de Memória Tardia.

Reconhecimento

Mostre a folha contendo 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.

Para o Reconhecimento, o escore final é obtido pela subtração: corretas - intrusões.

Apêndice D - ESCALA DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA (GDS)

1. Está satisfeito (a) com sua vida?

Não (1) Sim (0)

2. Diminuiu a maior parte de suas atividades e interesses?

Sim (1) Não (0)

3. Sente que a vida está vazia?

Sim (1) Não (0)

4. Aborrece-se com frequência?

Sim (1) Não (0)

5. Sente-se de bem com a vida na maior parte do tempo?

Não (1) Sim (0)

6. Teme que algo ruim possa lhe acontecer?

Sim (1) Não (0)

7. Sente-se feliz a maior parte do tempo?

Não (1) Sim (0)

8. Sente-se frequentemente desamparado (a)?

Sim (1) Não (0)

9. Prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas?

Sim (1) Não (0)

10. Acha que tem mais problemas de memória que a maioria?

Sim (1) Não (0)

11. Acha que é maravilhoso estar vivo agora?

Não (1) Sim (0)

12. Vale a pena viver como vive agora?

Não (1) Sim (0)

13. Sente-se cheio(a) de energia?

Não (1) Sim (0)

14. Acha que sua situação tem solução?

Não (1) Sim (0)

15. Acha que tem muita gente em situação melhor?

Sim (1) Não (0)

Apêndice E - QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS (PFEFFER)

1. Ele (ela) manuseia seu próprio dinheiro?

- 0 - Normal 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2 - Necessita de ajuda
- 3 - Não é capaz

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

- 0 - Normal 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2 - Necessita de ajuda
- 3 - Não é capaz

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

- 0 - Normal 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2 - Necessita de ajuda
- 3 - Não é capaz

4. Ele (ela) é capaz de preparar uma comida?

- 0 - Normal 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2 - Necessita de ajuda
- 3 - Não é capaz

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

- 0 - Normal 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2 - Necessita de ajuda
- 3 - Não é capaz

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

- 0 - Normal 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2 - Necessita de ajuda
- 3 - Não é capaz

42

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

- 0 - Normal 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2 - Necessita de ajuda
- 3 - Não é capaz

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

- 0 - Normal 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
- 1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade
- 2 - Necessita de ajuda

3 - Não é capaz

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

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

1 - Faz com dificuldade 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade

2 - Necessita de ajuda

3 - Não é capaz

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

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

1 - Sim, com precauções 1 - Nunca ficou e teria dificuldade

2 - Sim, por curtos períodos

3 - Não poderia

Apêndice F – Escala do Estresse Percebido – versão reduzida de 10 questões (EPS-10)

ESCALA DE PERCEPÇÃO DE ESTRESSE-10 (EPS-10)

As questões nesta escala perguntam a respeito dos seus sentimentos e pensamentos durante os **últimos 30 dias** (último mês). Em cada questão **indique a frequência** com que você se **sentiu ou pensou** a respeito da situação.

1. Com que frequência você ficou aborrecido por causa de algo que aconteceu inesperadamente? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
2. Com que frequência você sentiu que foi incapaz de controlar coisas importantes na sua vida? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
3. Com que frequência você esteve nervoso ou estressado? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
4. Com que frequência você esteve confiante em sua capacidade de lidar com seus problemas pessoais? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
5. Com que frequência você sentiu que as coisas aconteceram da maneira que você esperava? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
6. Com que frequência você achou que não conseguiria lidar com todas as coisas que tinha por fazer? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
7. Com que frequência você foi capaz de controlar irritações na sua vida? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
8. Com que frequência você sentiu que todos os aspectos de sua vida estavam sob controle? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
9. Com que frequência você esteve bravo por causa de coisas que estiveram fora de seu controle? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente
10. Com que frequência você sentiu que os problemas acumularam tanto que você não conseguiria resolvê-los? (considere os últimos 30 dias)
[0].Nunca [1].Quase Nunca [2].Às Vezes [3].Pouco Frequente [4] Muito Frequente