

AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS CIRCULANTES DE INTERLEUCINA-4 EM PACIENTES PORTADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER COM DIFERENTES DESEMPENHOS NAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA

Raquel Rosa MENDONÇA^{1,3}, Bruna Lannuce Silva CABRAL¹; Marlos Antônio BORGES²; Eugênia Inês Emília Walquíria MOLINARI-MADLUM^{1,4}

¹Laboratório de Imunopatologia, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás. CEP: 74001-970, Brasil.

²Hospital Geral de Goiânia Anis Rassi.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, Atividades de Vida Diária, Índice de Katz e Interleucina-4.

INTRODUÇÃO

Desde o século passado, no Brasil tem-se uma queda na fecundidade e um aumento na expectativa de vida, o que já acontecia nos países desenvolvidos (ALVES et al., 2007). Iniciando o processo de transição epidemiológica, em que as doenças infecto-contagiosas passaram a preponderância das doenças crônico-degenerativas, enquanto as doenças agudas que eram, frequentemente, letais e de curta duração, passou-se as patologias de início insidioso e de longa duração, cuja evolução é marcada pela progressiva redução da capacidade funcional (COSTA, 2006). Combinado com a queda da mortalidade, a população passa por um envelhecimento e conseqüentemente um aumento da longevidade (ALVES et al., 2007). Entre os brasileiros, a frequência de doenças crônicas e a longevidade atual são as duas principais causas do crescimento dos índices de idosos portadores de incapacidades (KARSCH, 2003). Diante do envelhecimento populacional, a meta no atendimento à saúde deixa de ser apenas prolongar a vida, mas, principalmente, de manter a capacidade funcional. Para que isso ocorra, o sistema de saúde precisa garantir o acesso universal aos cuidados progressivos de saúde e política públicas a fim de afirmar a promoção de saúde e a prevenção de doenças (COSTA et al., 2006).

Revisado pelo orientador

² Pesquisador do projeto

³ Orientanda, E-mail: raquelrosa_14@hotmail.com

⁴ Profa. Dra./ Orientadora; E-mail: molinari@iptsp.ufg.br

A avaliação funcional é responsável por mensurar a capacidade de pessoas idosas com relação às suas habilidades para realizar as Atividades de Vida Diária - AVD (ARAÚJO & CEOLIM, 2007). Segundo Katz et al. (1963 apud ALVES et al., 2007), as AVD são tarefas de auto-cuidado, como tomar banho, vestir-se e alimentar-se e são avaliados pelo Índice de Katz. Para Alves et al. (2007), quanto maior a dificuldade expressa no auto-cuidado, mais severa será a incapacidade funcional.

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum das respostas cognitivas desadaptadas (Luzardo; Gorini; Silva, 2006). Afetando, no início a formação hipocampal, o centro de memória de curto prazo, e posteriormente, comprometendo as áreas corticais associativas. A DA é a causa mais freqüente de demência (EBLY et al., 1994 apud ALMEIDA & CROCCO, 2000), sendo caracterizada pela demonstração da existência de declínio nas habilidades intelectuais, tais como na memória, na linguagem, na percepção, nas atividades motoras, na abstração e no planejamento (ALMEIDA & CROCCO, 2000). É caracterizada pela acumulação de peptídeos β -amilóide fibrilar para formar placas amiloidais e existe evidência que os mecanismos inflamatórios e imunes estão envolvidos na patogenia da doença (Hass et al., 2002 apud LUGARESI et al., 2003). Níveis elevados de citocinas inflamatórias na DA sugerem o envolvimento ativo das mesmas no processo degenerativo (KLEGERIS, BISSONNETTE, MCGEER, 2005).

A IL-4 é uma citocina anti-inflamatória considerada importante para modular o processo de neuroinflamação na DA e por antagonizar a atividade pró-inflamatória da IL-1 β (LEE et al., 2009). Além de ser uma citocina imunossupressora, pois parece impedir dano na célula neuronal.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar os níveis circulantes da Interleucina-4 em pacientes portadores da Doença de Alzheimer com diferentes desempenhos nas atividades de vida diária.

METODOLOGIA

Casuística

A amostra foi constituída por idosos portadores da Doença de Alzheimer com diferentes faixas etárias e graus de demência, cadastrados no Programa de Atendimento ao Paciente com Doença de Alzheimer do Hospital Geral de Goiânia.

O projeto comprometia-se a cumprir todas as exigências éticas de respeito humano, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital Geral de Goiânia (CEPH-HGG- Nº. 447/09). Os idosos selecionados aceitaram participarem do estudo e assinaram o Termo de consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que inclui todas as informações pertinentes à pesquisa de acordo com a resolução 196/6 do Conselho Nacional de Saúde, estabelecendo as diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos

Anamnese

Foram anotadas as informações relatadas pelo paciente sobre seu estado, abordando queixas que envolvem a perda de memória recente, alteração no comportamento psicomotor e na orientação viso-espacial.

Análise clínica

A avaliação clínica/médica foi realizada pelo geriatra do Programa de Assistência aos Indivíduos Portadores de Alzheimer.

Avaliação das Atividades de Vida Diária

Foram aplicados questionários estruturados de maneira individualizada para avaliação das atividades da vida diária segundo Katz em pacientes portadores da Doença de Alzheimer com diferentes déficits cognitivos. Esta escala avaliou os idosos segundo a sua capacidade cognitiva em independentes, semi-dependentes e dependentes, conforme os seguintes itens: capacidade de banhar-se, vestir-se, uso do banheiro, transferir-se, alimentar-se e controle esfinteriano.

Coleta de Sangue dos Idosos com Doença de Alzheimer

As amostras sanguíneas foram coletadas em tubos estéreis a vácuo com e sem anticoagulante por profissional qualificado, seguindo as normas de utilização de matérias pérfuro-cortantes. Após centrifugação, o plasma e/ou soro serão separados, aliquotados e armazenados para posterior dosagem da Interleucina-4.

Dosagem da Interleucina-4

A análise das concentrações da citocina IL-4 foi determinada por ensaios imunoenzimáticos de captura-ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) nos soros ou plasma obtidos dos pacientes com Alzheimer. Foi utilizado Kit de alta sensibilidade específico para esta citocina (*Bender Med Systems – ELISA BMS 225 INST*).

Todo procedimento foi realizado conforme preconizado pelo manual do fabricante. A microplaca foi lava com cerca de 400 µl do Tampão de Lavagem (Solução Salina Tamponada com Fosfato com 1% de Tween 20). Em seguida foram adicionados 100 µl de água Mili-Q. Diluições seriadas na base 2 foram realizadas a partir de 120 µl do padrão variando a concentração de 120 a 19 µl. Foram adicionados 100 µl de Tampão de Ensaio aos poços brancos e 50 µl de Tampão para os poços da amostra. Posteriormente, 50µl de cada amostra foram acrescentados aos seus respectivos poços. Em seguida, 50 µl do Conjugado Biotina foram incorporados a todos os poços. A placa foi incubada à temperatura ambiente (18-25°) por 3 horas. As tiras foram lavadas por 4 vezes, adicionando imediatamente 100 µl de streptoavidina – HRP's diluída em todos os poços, incluindo o poço branco. Outra lavagem foi realizada com Tampão de Lavagem, e em seguida foram pipetados 100 µl da Solução Substrato de Tetrametilbenzidina (TMB) em todos os poços. A placa foi incubada por mais 10 minutos, evitando a exposição direta à luz.

A solução Stop foi adicionada quando o padrão de maior concentração desenvolveu uma cor azul escura. As leituras foram realizadas em leitora de microplaca ajustada para o comprimento de onda (450 nm) recomendado pelo fabricante.

Análise Estatística

As variáveis numéricas foram avaliadas para distribuição gaussiana dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. O teste T de Student não pareado foi realizado para analisar os dados obtidos quando a média de dois grupos amostrais foi comparada. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$. O processamento dos dados e a análise estatística foram realizados através de GraphPad Prism Software 3.02.

RESULTADOS

Foram avaliados 76 idosos de ambos os sexos, portadores da doença de Alzheimer, com idade entre 63 e 100 anos que foram classificados segundo o Índice de Katz (IK) em independente (Grupo I), semi-dependente (Grupo II) e dependente (Grupo III), (Figura 1).

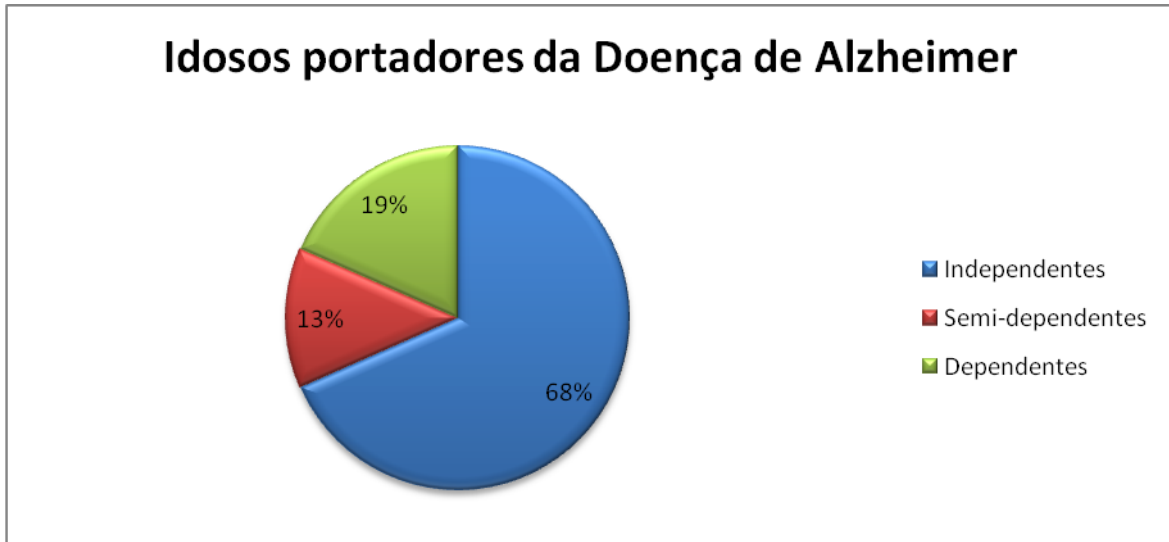


Figura 1. Nível de Dependência para realização das Atividades de Vida Diária de idosos portadores da Doença de Alzheimer (segundo o Índice de Katz).

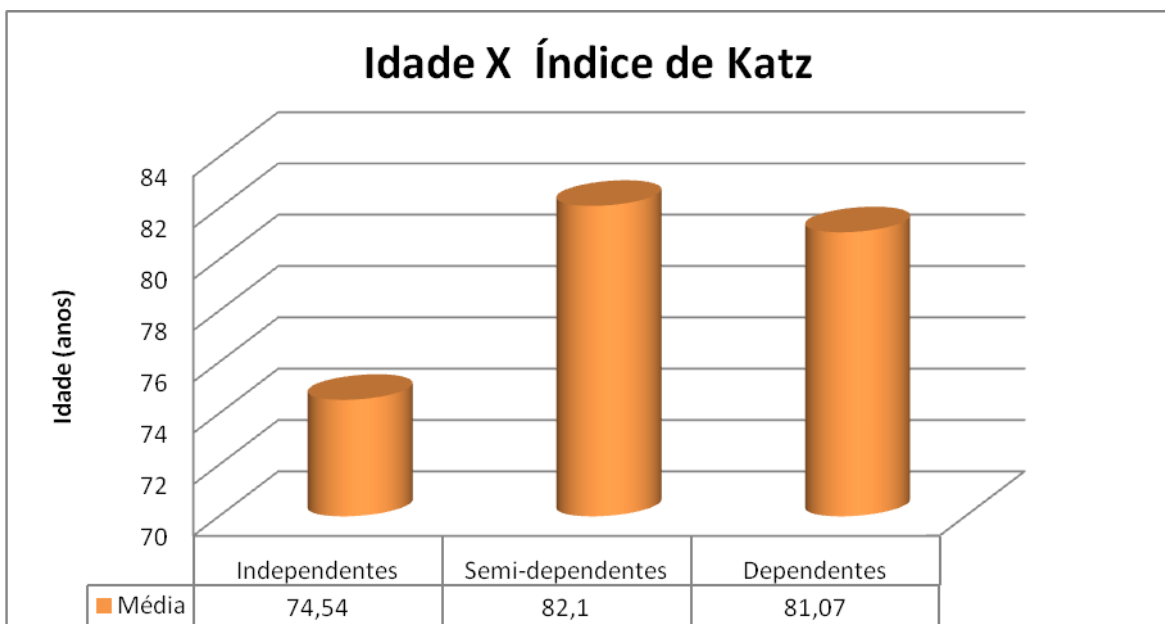


Figura 2. Idade dos idosos portadores de DA classificados conforme o Índice de Katz.

Diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre o aumento da idade dos pacientes e o nível de dependência para a realização das Atividades de Vida Diária entre

os grupos I (Média - M= 74,54; Desvio Padrão - DP= 7,57) e II (M= 82,10; DP= 6,332 e p= 0,0044); assim como entre os grupos I e III (M= 81,07; DP=6,822 e p= 0,0048). Não houve diferença significativa entre os grupos II e III (p= 0,7113).

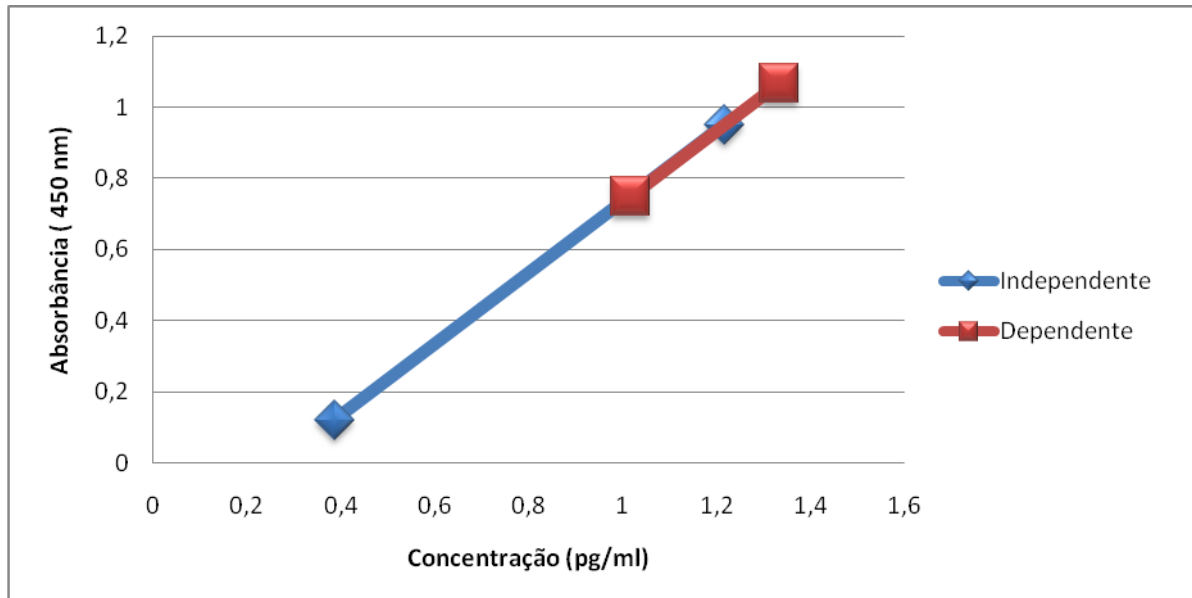


Figura 3. Níveis séricos de IL-4 em idosos dependentes e independentes (segundo Katz).

Diferenças estatisticamente significativas não foram observadas entre a concentração de Interleucina-4 e a classificação dos idosos portadores da DA (segundo o Índice de Katz), entre os grupos I (M= 1122; DP= 1199) e II (M= 1150; DP= 1498 e p> 0,1).

DISCUSSÃO

O diagnóstico da demência é feito a partir de dados que conferem deterioração da capacidade intelectual e funcional do indivíduo por meio de avaliação direta com o paciente ou entrevista com o cuidador (ALMEIDA & CROCCO, 2000). No início, tem-se o agravo da memória anterógrada bem como o senso localizatório. Posteriormente observa-se a perda da praxia ideomotora – incapacidade de repetir e executar gestos – e a perda construcional – inabilidade em operar instrumentos, vestir-se comer e copiar figuras (HUEB, 2008). Ainda pode ser observados graus de acalculia, afasia e agnosia (BOWEN J et al.,1998 apud HUEB, 2008). Com a doença já avançada pode ser visto completa apatia, incapacidade de deambular, convulsões e, conseqüentemente, o coma e óbito (HUEB, 2008).

No início da doença já são notadas várias dificuldades nas AVDs, sendo recomendada a diminuição progressiva das responsabilidades da vida cotidiana, das atividades laborais comuns, como também as obrigações financeiras de maneira que o indivíduo não se sinta discriminado por estar em uma idade já avançada (HUEB, 2008).

A doença de Alzheimer compromete a integridade física, mental e social, levando o paciente à dependência total nas fases mais avançadas. O IK foi construído baseado no declínio funcional e na perda da capacidade para executar as atividades da vida diária nos pacientes idosos que seguem um mesmo padrão de evolução, ou seja, perde-se a capacidade para banhar-se e, a seguir, para vestir-se, transferir-se e alimentar-se.

Os resultados aqui obtidos demonstram que a idade foi um dos fatores que interferiram no declínio funcional dos portadores da doença, portanto quanto maior a idade, maior a dependência para a realização das Atividades de Vida Diária.

O declínio cognitivo que acompanha a idade tem início e progressão variáveis, dependendo de fatores educacionais, saúde e personalidade, bem como do nível intelectual global e das capacidades mentais específicas do indivíduo (Melo & Martin, 2008).

Maior dependência dos idosos com o avançar da idade, também foi observada por Carvalho et al. (2007) observou uma maior dependência nos idosos com idade entre 80-89 anos. O mesmo ocorreu em um estudo realizado por Rosa et al. (2003), demonstrando que a chance de um idoso ter dependência moderada / grave entre 65 a 60 anos é de, aproximadamente, 1,9 vezes, aumentando gradativamente até cerca de 36 vezes entre os idosos acima de 80 anos.

Segundo Njegovan et al. (2000), para alguns autores tem-se a existência de uma relação entre a gravidade das alterações cognitivas e o desempenho funcional nas atividades diárias: nos estágios iniciais da demência onde se tem danos cognitivos leves, as perdas são detectadas prioritariamente nas Atividades Instrumentais de Vida Diária (AIVD), e a realização das Atividades Básicas de Vida Diária (ABVD) somente seria prejudicada nos estágios demenciais mais avançados, nos danos cognitivos severos.

A autonomia está totalmente ligada com a memória íntegra, pois reside na capacidade individual de cuidar de si mesmo, executar tarefas que lhe permitem a adaptação psicossocial, e ser responsável pelos próprios atos. Além de exigir uma maior aptidão cognitiva do que motora. Avaliações cognitivas realizada em idosos mostraram que na senilidade, com ou sem demência, tem-se alterações cognitivas, principalmente na memória de fixação que determina na perda da capacidade executiva. Isto levará a dependência do idoso a um terceiro, o cuidador. Com isso, tem-se a preocupação de avaliar os idosos segundo escalas que relatam

esta dependência. Ainda existem evidências que o comprometimento mais grave é o do autocuidado (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005).

De acordo com Rozenthal et al. (1995 apud ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005) as relações afetivas, sociais e familiares são dificultadas com a perda da memória. A DA traz, dessa forma, muitas limitações ao indivíduo como não conseguir lembrar-se de fatos, lugares e de pessoas, o que diminui a quantidade de pessoas com que se relaciona; impossibilita o cuidar de si, planejar sua qualidade de vida; perde a razão, autonomia e coerência (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005). Tem-se um desprendimento do cognitivo com o corpo, garantindo apenas sua sobrevivência (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005). Afetando não apenas o cognitivo, como também o social e de personalidade (ABRAZ, 2006 apud SANTANA; ALMEIDA; SAVOLDI, 2008). Além disso, as barreiras cognitivas interferem nas atividades de vida diária do idoso, fazendo com que o mesmo se torne cada vez mais dependente de um cuidador (BOTTINO et al., 2006; GROISMAN, 2004 apud SOUZA et al., 2008).

As doenças crônicas estão diretamente relacionadas com maior incapacidade funcional. E este comprometimento da capacidade funcional tem implicações importantes para a família, comunidade, sistema de saúde e para o próprio idoso, uma vez que a incapacidade gera dependência na velhice, diminuindo a qualidade de vida e bem-estar dos idosos.

Para a saúde pública, um novo conceito é mais adequado para instrumentalizar e operacionalizar a atenção à saúde do idoso que é a capacidade funcional. As ações preventivas, assistenciais e de reabilitação devem ter como finalidade a melhoria da capacidade funcional ou, pelo menos, a sua manutenção e, quando possível, a recuperação da capacidade que foi perdida pelo idoso (MACIEL & GUERRA, 2008). A capacidade funcional tem muita importância na análise do perfil de saúde dos idosos, pois muitos idosos possuem, simultaneamente, várias doenças que variam quanto à severidade e provocam diferentes impactos na vida cotidiana (PARAHYBA & SIMÕES, 2006).

Na avaliação em saúde, as atividades cotidianas são designadas como atividades de vida diária (AVD) e subdividem em: ABVD – relacionadas com o autocuidado como banhar-se, alimentar-se, vestir-se, mobilizar-se, manter controle sobre suas eliminações – e AIVD – capacidade do indivíduo de levar uma vida independente dentro na comunidade, incluindo a capacidade para preparar refeições, realizar compras, utilizar transporte, cuidar da casa, utilizar telefone, administrar as próprias finanças, tomar seus medicamentos (PAVARINI & NERI, 2000; BALTES & SILVENBERG apud DUARTE; ANDRADE; LEBRÃO, 2007).

A DA, na maioria dos casos, ocorre esporadicamente. No entanto, estudos de casos familiares herdados, denotam fatores genéticos que contribuem para o desenvolvimento da neurodegeneração (ABBAS et al., 2002).

Estudo sobre a modulação da micróglia humana e a toxicidade celular THP-1 por citocinas endógenas ao sistema nervoso mostrou que os efeitos tóxicos de citocinas eram dependentes da concentração de cada estimulante e foram proporcionais ao tempo de incubação com célula monocítica. E isto pode ser relevante e progredindo lentamente para doenças neurodegenerativas, onde mesmo um ligeiro aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias durante longos períodos pode levar a diminuição da viabilidade neuronal (KLEGERIS, BISSONNETTE, MCGEER, 2005). Esse aumento pode ser causado por doenças crônicas irritantes, como a DA (MRAK et al., 1995 apud KLEGERIS, BISSONNETTE, MCGEER, 2005). Uma vez que tem sido encontrado um aumento de citocinas no cérebro de indivíduo com DA (REALE et al., 2004).

Os resultados aqui obtidos não revelam relação entre o desempenho das AVD segundo Katz e a concentração de Interleucina-4.

Park, Baiki e Jin (2008) demonstraram que a IL-4 endógena contribui para neurodegeneração, e que essa neurotoxicidade é mediada pelo estresse oxidativo gerado pela micróglia com a oxidação do NADPH no hipocampo *in vivo*.

O envelhecimento é acompanhado com gradual deteriorização funcional. No cérebro, o comprometimento funcional leva a um prejuízo cognitivo. Infinitas mudanças contribuem para isso, mas tornou-se mais claro que as mudanças relacionadas à idade no sistema imune, caracterizada por uma tendência a influências pró-inflamatórias, impacto sobre a função neuronal e fatores relacionados com a idade levaram a um desenvolvimento de alterações neuroinflamatórias no cérebro. Várias doenças neurodegenerativas estão relacionadas com a idade e, a maioria estão associadas com alterações inflamatórias. Tudo isso sugere que, com a idade, o cérebro torna-se mais vulnerável a fatores que podem desencadear ou contribuir para a patogênese dessas doenças (LYNCH et al., 2010).

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos no presente estudo sugerem que a idade dos indivíduos portadores da Doença de Alzheimer está relacionada com os desempenhos dos mesmos nas Atividades de Vida Diária. Uma vez que os pacientes independentes foram aqueles com idades menores. Demonstrando que a idade juntamente com a escala de Katz são ferramentas

úteis para avaliar a evolução de idosos portadores de doenças neurodegenerativas como a Doença de Alzheimer. Sugerem também que a concentração de Interleucina-4 não está relacionada com a classificação de idosos portadores da Doença de Alzheimer conforme Katz.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás-FAPEG pelo apoio financeiro a este projeto e ao Programa Institucional Voluntário de Iniciação Científica da Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-graduação da Universidade Federal de Goiás- PIVIC/CNPQ.

REFERÊNCIAS

ABBAS, N.; BEDNAR, I.; MIX, E.; MARIE, S.; PATERSON, D.; LJUNGBERG, A.; MORRIS, C.; WINBLAD, B.; NORDBERG, A.; ZHU, J. Up-regulation of the inflammatory cytokines IFN-g and IL-12 and down-regulation of IL-4 in cerebral cortex regions of APPSWE transgenic mice. *Journal of Neuroimmunology*, v. 126, p. 50-57, 2002.

ABREU, I. D.; FORLENZA, O. V.; BARROS, H. L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev. Psiq. Clín.*, v. 32, n. 3, p. 131-136, 2005.

ABREU, I. D.; FORLENZA, O. V.; BARROS, H. L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev. Psiq. Clín.*, v. 32, n. 3, p. 131-136, 2005.

ALMEIDA, O. P.; CROCCO, E. I. Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer. *Arq Neuropsiquiatr*, v. 58, n. 2-A, p. 292-299, 2000.

ALVES, L. C.; LEIMANN, B. C. Q.; VASCONCELOS, M. E. L.; CARVALHO, M. S.; VASCONCELOS, A. G. G.; FONSECA, T. C. O.; LEBRÃO, M. L.; LAURENTI, R. A influência das doenças crônicas na capacidade funcional dos idosos do Município de São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 8, p. 1924-1930, ago., 2007.

ARAÚJO, M. O. P. H.; CEOLIM, M. F. Avaliação do grau de independência de idosos residentes em instituições de longa permanência. *Rev. Escola de Enfermagem USP*, v. 41, n.3, p. 378-85, 2007.

CARVALHO, G. A.; PEIXOTO, N. M.; CAPELLA, P. D. Análise comparativa da avaliação funcional do paciente geriátrico institucionalizado por meio dos protocolos de Katz e Tinetti. <http://www.efdeportes.com/> Revista Digital - Buenos Aires - Año 12 - N° 114 - Noviembre de 2007.

COSTA, E. C.; NAKATANI, A. Y. K.; BACHION, M. M.; Capacidade de idosos da comunidade para desenvolver Atividades de Vida Diária e Atividades Instrumentais de Vida Diária. Acta Paul Enferm, v. 19, n. 1, p. 43-8, 2006.

COSTA, E. C.; NAKATANI, A. Y. K.; BACHION, M. M.; Capacidade de idosos da comunidade para desenvolver Atividades de Vida Diária e Atividades Instrumentais de Vida Diária. Acta Paul Enferm, v. 19, n. 1, p. 43-8, 2006.

DUARTE, Y. A.; ANDRADE, C. L.; LEBRÃO, M. L. O Índice de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. Rev. Esc Enferm USP, v. 41, n. 2, p. 317-25, 2007.

DUARTE, Y. A.; ANDRADE, C. L.; LEBRÃO, M. L. O Índice de Katz na avaliação da funcionalidade dos idosos. Rev. Esc Enferm USP, v. 41, n. 2, p. 317-25, 2007.

HUEB, T. O. Atualização Doença de Alzheimer. 2008.

KARSCH, U. M. Idosos dependentes: famílias e cuidadores. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 19, n. 3, p. 861-866, mai./jun., 2003.

KLEGERIS, A.; BISSONNETTE, C. J.; MCGEER, P. L. Modulation of human microglia na THP-1 cell toxicity by cytokines endogenous to the nervous system. Neurobiology of Aging, v. 26, p. 673-682, 2005.

LEE, K. S.; CHUNG, J. H.; CHOI, T. K.; SUH, S. Y.; OH, B. H.; HONG, C. H. Peripheral Cytokines and Chemokines in Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord, v. 28, p. 281-287, 2009.

LUGARESI, A.; IORIO, A.; REALE, IARLORI, C.; REALE, M.; LUCA, G.; SPARVIERI, E.; MICHETTI, A.; CONTI, P.; GAMBI, D.; ABATE, G.; PAGANELLI, R. IL-4 in vitro

production is upregulated in Alzheimer's disease patients treated with acetylcholinesterase inhibitors. *Experimental Gerontology*, v. 39, p. 653-657, 2004.

LUZARDO, A. R.; GORINI, M. I. P. C.; SILVA, A. P. S. S. Características de idosos com doença de alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria. *Texto Contexto Enferm*, Florianópolis, v. 15, n. 4, p. 587-94, out./dez., 2006.

LYNCH, A. M.; MURPHY, K. J.; DEIGHAN, B. F.; O'REILLY, J. A.; GUN'KO, Y. K.; COWLEY, T. R.; REYES, R. E. G.; LYNCH, M. A. The Impact of Glial Activation in the Aging Brain. *Aging and Disease*, v. 1, n. 3, dec., 2010.

MACIEL, A. C. C.; GUERRA, R. O. Limitação funcional e sobrevivência em idosos de comunidade. *Ver. Assoc. Med. Bras.*, v. 54, n. 4, p. 347-52, 2008.

MELO, R. O. V.; MARTIN, J. F. V. Influência dos níveis pressóricos no desenvolvimento do déficit cognitivo. *Rev Bras Hipertens* vol.15(1):37-38, 2008.

NJEGOVAN, V.; HING, M. M. S.; MITCHELL, S. L.; MOLNAR, F. J. The Hierarchy of Functional Loss Associated With Cognitive Decline in Older Persons. *Biomedgerontology.oxfordjournals.org*, jan., 2000.

PARAHYBA, M. I.; SIMÕES, C. C. S. A prevalência de incapacidade funcional em idosos no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 11, n. 4, p. 967-974, 2006.

PARK, K. W.; BAIKI, H. H.; JIN, B. K. Interleukin-4-Induced Oxidative Stress Via Microglial NAPDPH Oxidase Contributes to the Death of Hippocampal Neurons In Vivo. *Current Aging Science*, v. 1, p. 192-201, 2008.

SANTANA, R. F.; ALMEIDA, K. S.; SAVOLDI, N. A. M. Indicativos de aplicabilidade das orientações de enfermagem no cotidiano de cuidadores de portadores de Alzheimer. *Rev. Esc Enferm (USP)*, v. 43, n. 2, p. 459-64, 2009.

SOUZA, P. A.; BASTOS, R. C. S.; SANTANA, R. F.; SÁ, S. P. C.; CASSIANO, K. M. Oficinas de estimulação cognitiva para idosos com demência: Uma estratégia de cuidado na enfermagem gerontológica. *Rev. Gaúcha Enferm.*, Porto Alegre (RS), v. 29, n. 4, p. 588-95, dez., 2008.

ROSA, T.E.C. et al. Fatores determinantes da capacidade funcional entre idosos. *Rev Saúde Pública* - Vol 37 (1): 40-48, 2003.