

ANÁLISE DOS NÍVEIS DE CORTISOL SALIVAR EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Valéria Matiello,¹ Bárbara Lúcia Pinto Coelho,² Henry Koiti Sato,³ Marcelo Constantino Assumpção,⁴ Magda Oliveira Clemente⁵

RESUMO

Introdução: A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune neurodegenerativa que afeta o sistema nervoso central (SNC), com característica desmielinizantes. Devido à fase de adaptações realizadas no cotidiano, geralmente no período da tarde, existe a possibilidade do aumento do hormônio cortisol, hormônio ligado diretamente ao estresse e concomitantemente uma piora na qualidade de vida dos portadores. Foi feito um estudo experimental, analisando o cortisol da tarde, pelo método de coleta salivar com o valor de referência $<0,252 \mu\text{g/dL}$, em dois grupos de pacientes, 40 na forma remitente recorrente (EMRR) e 21 em forma progressiva primária e secundária EMP (EMPP/EMSP) no Instituto de Neurologia de Curitiba (INC). Em conjunto com a coleta de saliva foi aplicado, um questionário sócio científico para caracterizar a amostra e um de qualidade de vida WHOQL-BREF, de forma a observar a qualidade de vida dos portadores devido ao estresse. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo dar enfoque entre o grupo EMRR e EMP, qual possui uma qualidade de vida baixa e níveis de cortisol alterados devido ao estresse, causado pelas dificuldades acarretadas pela doença e enfatizar a necessidade do monitoramento dos níveis de cortisol. O estudo só foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisas do INC, sob o número 83717718.8.0000.5227.

Palavras chave: Esclerose Múltipla; Cortisol salivar; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a neurodegenerative autoimmune disease that affects the central nervous system (CNS), with demyelinating characteristics. Due to the phase of adaptations carried out on a daily basis, usually in the afternoon, there is the possibility of an increase in the hormone cortisol, a hormone directly linked to stress and concomitantly worsening the quality of life of patients. An experimental study was carried out, analyzing the afternoon cortisol, using the salivary collection method with the reference value $<0.252 \mu\text{g} / \text{dL}$, in two groups of patients, 40 in the recurrent remitting form (EMRR) and 21 in the primary and secondary progressive form. EMP (EMPP / EMSP) at the Neurology Institute of Curitiba (INC). In conjunction with the saliva collection, a socio-scientific questionnaire was used to characterize the sample and a WHOQL-BREF quality of life questionnaire, in order to observe the quality of life of patients due to stress. **Objective:** This study aimed to focus on the EMRR and EMP group, which has a low quality of life and altered cortisol levels due to stress, caused by the difficulties caused by the disease and to emphasize the need to monitor cortisol levels. The study was only started after the approval of the Ethics and Research Committee of the INC, under the number 83717718.8.0000.5227.

Keywords: Multiple sclerosis; Salivary cortisol; Quality of life.

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença imunomediada, com características desmielinizantes e neurodegenerativas, que causa destruição crônica da bainha de mielina do Sistema Nervoso Central (SNC) e formação de glioses com a proliferação dos oligodendrócitos, responsáveis pela remielinização. A mielina é composta de tecido adiposo, que reveste as células na porção celular conhecida como axônio, responsável por facilitar as transmissões elétricas dos

impulsos saltatórios e conduzir mensagens entre corpo e cérebro, de forma que quando é destruída, incide falhas sinápticas⁶.

A doença permanece com etiologia desconhecida, porém sabe-se que fatores ambientais (infecções, déficit de vitamina D) e genéticos estão envolvidos. A patologia possui sintomas que variam conforme o local da lesão no SNC e é classificada em forma remitente recorrente (EMRR) e em forma progressiva primária e secundária EMP (EMPP/EMSP)⁸.

Os sintomas são diversos como: dificuldade de deambular, incontinência urinária, dor, ataxia, fadiga, parestesia, disfunção sexual, entre outros sintomas¹¹.

Dentre os tratamentos citados pela literatura, além do enfoque ao estilo de vida, é referido ainda medicamentos modificadores de doença que podem ser classificados em imunomoduladores e imunossupressores^{8,6}.

Os glicocorticóides são importantes reguladores de processos fisiológicos como a regulação das células do sistema imunológico, eles são produzidos no córtex da glândula supra renal. O cortisol tem ação anti-inflamatória em níveis normais, segue o ritmo circadiano, pela manhã entre (6:00 e 10:00) inferior a 0,736 µg/dL, à tarde entre (16:00 e 20:00) inferior a 0,252µg/dL, e a noite entre (23:30 e 00:30) inferior a 0,274µg/dL, mantendo-se em altos níveis no período da manhã, por participar do ciclo da gliconeogênese, devendo decair no fim do dia⁷.

Alguns casos de níveis elevados de cortisol estão ligados a uma baixa qualidade de vida, sendo uma das principais causas do estresse¹. A baixa qualidade de vida pode estar atrelada ao seu quadro de debilidade^{1,16}. Mantendo-se em altos níveis constantemente pode gerar problemas como aumento de peso, pressão alta, problemas de cardíacos e diabetes^{14,4}.

Sabe-se também que o cortisol é um hormônio que potencialmente, em altos níveis, é considerado imunossupressor. É prejudicial gerando problemas fisiológicos, hepáticos e endócrinos, fazendo com que o paciente fique mais vulnerável a possíveis agentes externos expondo o SNC exponencialmente a possíveis surtos^{6, 15, 17, 5}.

O objetivo deste estudo foi avaliar o nível de cortisol nas formas EMRR e EMP(EMPP/EMSP), correlacionando perfil epidemiológico e de qualidade de vida, dar enfoque entre o grupo EMRR e EMP, qual possui uma qualidade de vida baixa e níveis de cortisol alterados devido ao estresse, causado pelas dificuldades acarretadas pela doença e enfatizar a necessidade do monitoramento dos níveis de cortisol.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo experimental, visando analisar os níveis de cortisol em pacientes diagnosticados com EM. Foi realizada a aplicação do TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) via contato pessoalmente ou telefônico, após foi realizada uma única coleta de saliva no Instituto de Neurologia e Cardiologia de Curitiba (INC), ou na residência do paciente conforme contato telefônico. No contato telefônico foi aplicado um termo de consentimento, a ligação foi gravada e após o voluntário se dizer de acordo com os termos foi marcado dia a ser realizada a coleta domiciliar conforme a disponibilidade do paciente seguiu-se este padrão para coletas.

A saliva foi coletada através de um Kit de Cortisol Salivar fornecido com as instruções pelo laboratório Lanac. Para a coleta, o participante retira o swab (algodão) do tubo estéril Salivette®, posicionava o swab em baixo da língua ou mastigava por 60 segundos, estimulando a salivagem, depois retornava o swab encharcado de saliva ao tubo Salivette®. A quantidade mínima para análise era de 1ml. A dosagem adotada segue parâmetro de referências pela Associação Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo, sendo pela manhã entre (6:00 e 10:00) inferior a 0,736 µg/dL, à tarde entre (16:00 e 20:00) inferior a 0,252µg/dL, e a noite entre (23:30 e 00:30) inferior a 0,274µg/dL. A dosagem foi realizada no aparelho Modular E170®, da empresa Roche, pelo método de eletroquimioluminescência⁵.

Após a coleta de saliva foi aplicado um questionário o WHOQL-BREF, buscando uma análise da qualidade de vida do paciente e um questionário sócio demográfico, para caracterizar a amostra. Ambos foram aplicados sob a presença da pesquisadora para que possíveis dúvidas fossem esclarecidas. Após esse processo, foi realizada a comparação dos resultados dos níveis de cortisol do paciente no período da tarde das 16 às 18 horas. As coletas foram realizadas no mês de Abril a Junho de 2018 e as amostras foram processadas no laboratório LANAC localizado em Curitiba, os resultados das amostras ficaram em seu prontuário, foram entregues em sua próxima consulta de rotina e foi enviado igualmente àqueles que forneceram seu contato eletrônico.

O diagnóstico da EM foi realizado pela equipe médica do INC, utilizando os critérios Internacionais de Mc Donald¹⁸. A seleção dos voluntários, ocorreu de acordo com os termos de inclusão pacientes que possuíam esclerose múltipla há pelo menos 1 ano, tenham idade maior ou igual há 18 anos, não apresentasse quadro de gravidez, não fazia uso de calmantes, não tivesse doenças endócrinas, psiquiátricas, hepáticas, infecção aguda, dores crônicas, distúrbios de sono,

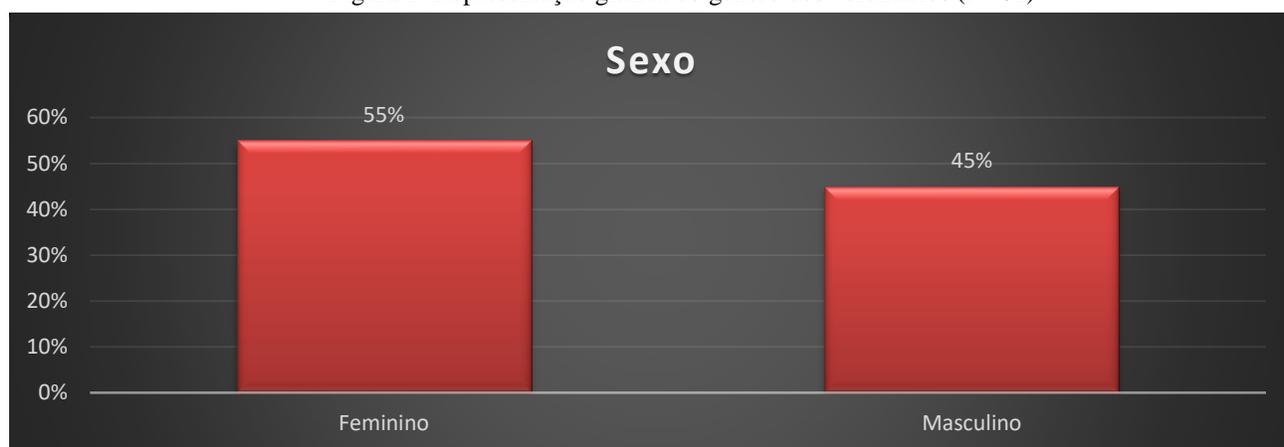
obesidade, alcoolismo, tabagismo crônico, não faça administração de hormônios para tireoide ou insulina, não tenham realizado o procedimento de pulso terapia e o uso de corticóides a pelo menos um mês. Foram descartados os voluntários que se alimentaram 30 minutos antes da coleta ou os que tiveram alguma lesão oral ou algum sangramento gengival, desistentes e por fim coletas não realizadas no período disposto pela pesquisa.

Os voluntários foram recrutados via abordagem telefônica ou pessoalmente. A pesquisa foi realizada com 61 pacientes em suas consultas de rotina no ambulatório de esclerose múltipla do INC, ou em sua residência. O estudo só foi iniciado após a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisas do INC, sob o número 83717718.8.0000.5227. As análises foram realizadas no programa Statistica 7.0 e XIStat a um nível de significância $\alpha = 0.05$.

RESULTADOS

A amostra avaliada foi composta por 61 pacientes, acompanhados pelo ambulatório de Esclerose Múltipla do INC. Caracterizaram-se por maioria do gênero feminino (52,63%) (Figura 1), com idade média de 41,40 ($\pm 12,93$) anos, apresentando idade mínima de 19 e máxima de 69 anos. Somente 12,28% dos pacientes apresentam história familiar da doença, sendo praticamente todos de parentesco de primeiro grau, somente um indivíduo referiu ser o parentesco de segundo grau.

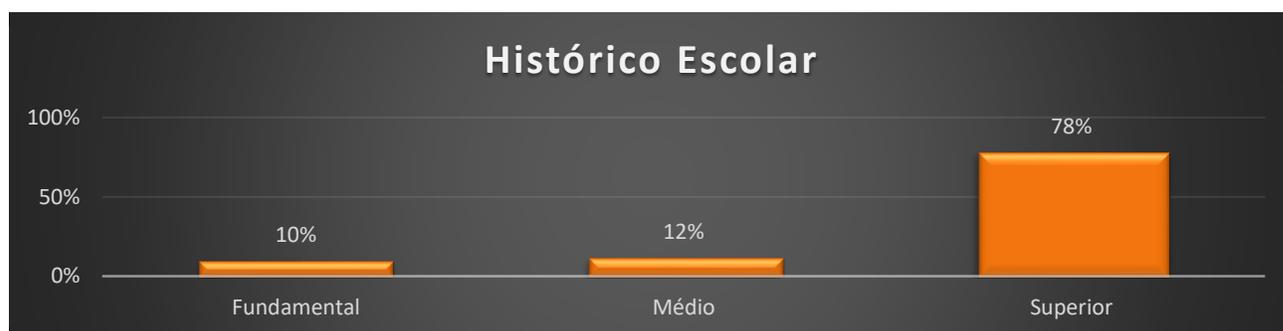
Figura 1- Representação gráfica do gênero dos voluntários (N=61)



Fonte: O Autor (2018)

Quanto à escolaridade, 78% apresentaram nível superior, 12% nível médio e 10% nível fundamental (Figura 2). Apesar da alta escolaridade encontrada, somente 38% referiram estarem exercendo alguma profissão e em sua grande maioria (70%) há mais de 3 anos.

Figura 2- Representação gráfica dos níveis de escolaridade dos voluntários (N=61)



Fonte: O Autor (2018)

Quanto ao estado geral, percebemos que os pacientes tomaram em média $1,91(\pm 1,17)$ medicamentos e 47% referem ser sedentários, não praticando nenhuma atividade física e 75% relataram não fumar e nem beber. Em relação ao quadro de surtos, somente 1 paciente referiu ter tido há menos de 1 ano, sendo este o paciente mais jovem do estudo com 19 anos. Relataram terem tido surto de 1 ano e um mês até dois anos 22% até dois anos e nove meses 42% e 20% não soube informar ou não apresentou.

Quanto ao quadro de estresse, pergunta realizada na entrevista, referindo-se à ocorrência de algum estresse nas últimas duas semanas 82,45% referiram não ter apresentado, no grupo EMP 79% relatou não ter tido estresse nas duas últimas semanas e 21% relatou estresse, em contra partida no grupo EMRR 85% relatou não ter tido estresse nas duas últimas semanas enquanto 15% apresentou algum quadro de estresse (Figura 3).

Figura 3- Representação gráfica dos relatos de estresse nas duas últimas semanas dos grupos EMRR (N=40) e EMP (N=21)



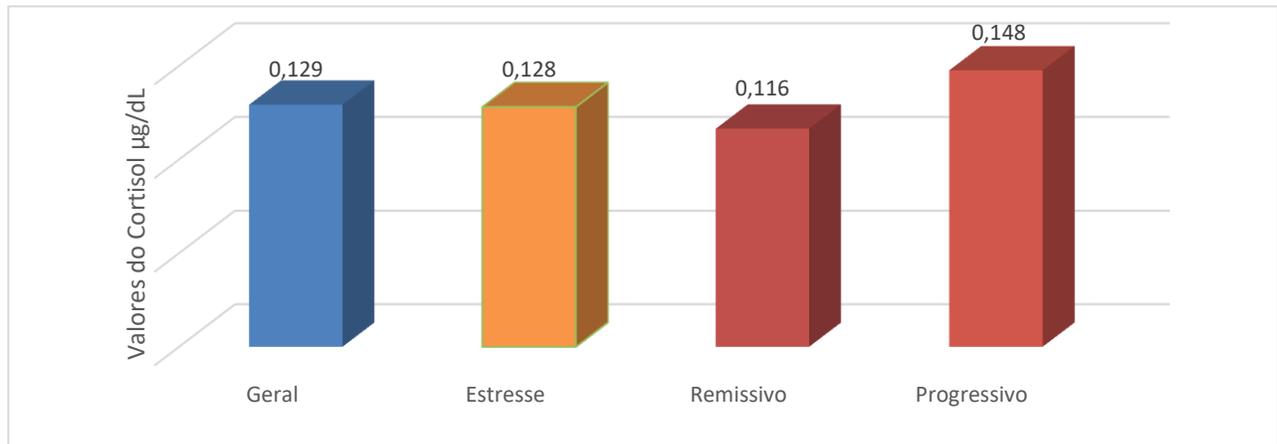
Fonte: O Autor (2018).

Aqueles que apresentaram o quadro de estresse eram todos de nível superior, 70% não trabalhavam e apresentaram cortisol médio de $0,128\mu\text{g/dL}$ ($\pm 0,043$), não diferente da média do grupo da amostra geral.

Os pacientes da amostra foram divididos em dois grupos de acordo com a fase da doença, caracterizados por EMRR com um total de 40 pacientes e EMP com um total de 21 pacientes.

Na avaliação do cortisol pudemos analisar e comparar os níveis no grupo da amostra geral, encontrando um escore médio $0,129\mu\text{g/dL}$, com um valor mínimo de $0,054\mu\text{g/dL}$ e valor máximo de $0,310\mu\text{g/dL}$. No grupo que referiu a algum tipo de estresse nas últimas duas semanas a média foi de $0,128\mu\text{g/dL}$ o mínimo foi $0,070\mu\text{g/dL}$ e o máximo $0,190\mu\text{g/dL}$ e nos outros dois grupos das fases da doença, EMRR e EMP, o mínimo foi $0,054\mu\text{g/dL}$, o máximo $0,310\mu\text{g/dL}$ e a média foi de $0,148\mu\text{g/dL}$ no grupo EMP e $0,116\mu\text{g/dL}$ no EMRR respectivamente. Percebe-se que houve diferença importante no grupo EMP, apesar de não ter apresentado significância estatística, podemos perceber a diferença clínica (Figura 4) (Figura 5).

Figura 4- Representação gráfica da média dos níveis de cortisol salivar (EM $\mu\text{g}/\text{dL}$) nos diferentes grupos analisados, Geral (N=61), Estresse nas Duas Últimas Semanas (N=10), EMRR (N=40) e EMP (N=21)



Fonte: O Autor (2018).

A Tabela 1 apresenta os dados de média, desvio padrão e valores máximos e mínimos do cortisol nos diferentes grupos

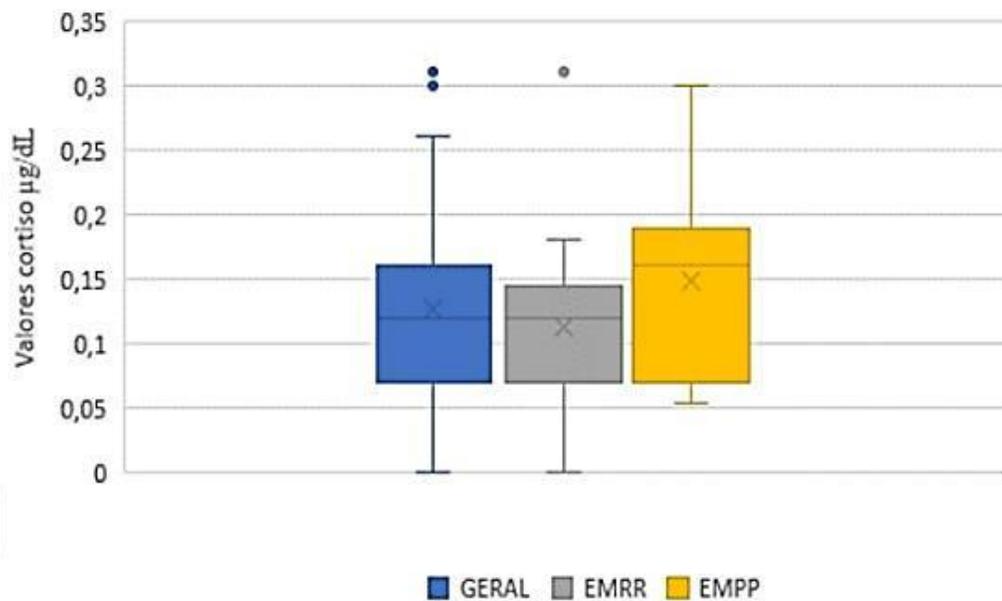


Tabela 1- Distribuição das médias, desvio padrão e valor máximo e mínimo do cortisol dos grupos Geral (N=61), EMRR(N=40) e EMP(N=21)

	Geral	Remissivo	Progressivo
Média	0,129 µg/dL	0,116 µg/dL	0,148 µg/dL
Desvio padrão	0,064 µg/dL	0,052 µg/dL	0,074 µg/dL
Mínimo	0,054 µg/dL	0,054 µg/dL	0,054 µg/dL
Máximo	0,310 µg/dL	0,310 µg/dL	0,310 µg/dL

Fonte: O Autor 2018.

A tabela 2 apresenta as médias e desvio padrão da idade e número de medicamentos nos grupos EMRR e EMP, demonstrando mais uma diferença ocorrida neste grupo. O grupo EMP apresentou maior média de idade e tomava maior quantidade de medicamentos. (Tabela 2)

Os grupos EMRR e EMP apresentaram os níveis de cortisol dentro dos valores de referência, e não obtiveram diferenças com significância estatística, porém foi possível observar uma tendência do cortisol estar em níveis mais altos no grupo EMP. Como apresenta a Tabela 1, ambos os grupos, EMP e EMRR, curiosamente obtiveram os mesmos níveis mínimo e máximo de cortisol, o grupo EMRR apresentou um paciente com o nível de cortisol a 0,310 µg/dL, enquanto o grupo EMP apresentou dois pacientes com o nível de cortisol a 0,310 µg/dL, onde apesar de não haver significância estatística é possível observar, novamente, essa tendência entre os grupos.

Tabela 2- Distribuição das médias e desvio padrão das variáveis idade e número de medicamentos dos indivíduos dos grupos EMRR(N=40) e EMP(N)

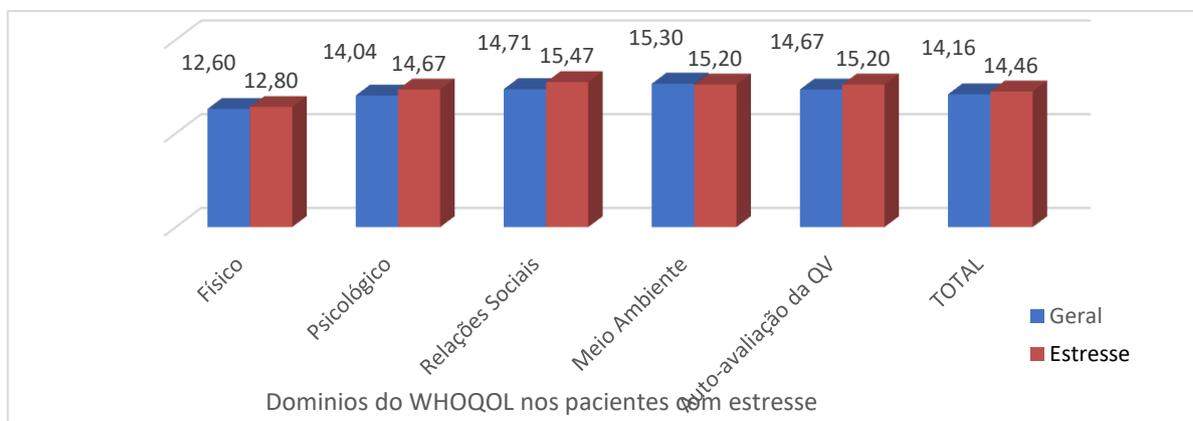
	EMRR	EMP
Idade (Anos)	36,85 (±10,84)	48,13 (±13,02)
Medicamentos (Tipos)	1,70 (±1,14)	2,21 (±1,16)

Fonte: O Autor (2018).

A qualidade de vida dos pacientes deste estudo foi avaliada através do questionário de qualidade de vida da Organização Mundial de Saúde (OMS) o WHOQOL-bref. Na figura 6 podemos observar os scores da avaliação do teste na amostra geral e comparamos com os indivíduos que referiram algum tipo de estresse nas últimas duas semanas.

As médias dos escores de qualidade de vida nos 2 grupos foram muito próximas, não apresentando nenhuma relevância estatística, porém percebeu-se que as médias foram maiores no grupo que referiu estresse, o que não era esperado. Este grupo estresse, se caracterizou por ter uma média de idade de 42,23 ($\pm 14,10$) anos, todos com nível superior, 40% realizam atividade física, 30% exercem atividade profissional, tomam em média 1,9 medicamentos e todos referem não ter tido surtos há pelo menos dois anos, sendo destes, 50% em cada fase da doença (EMRR e EMP).

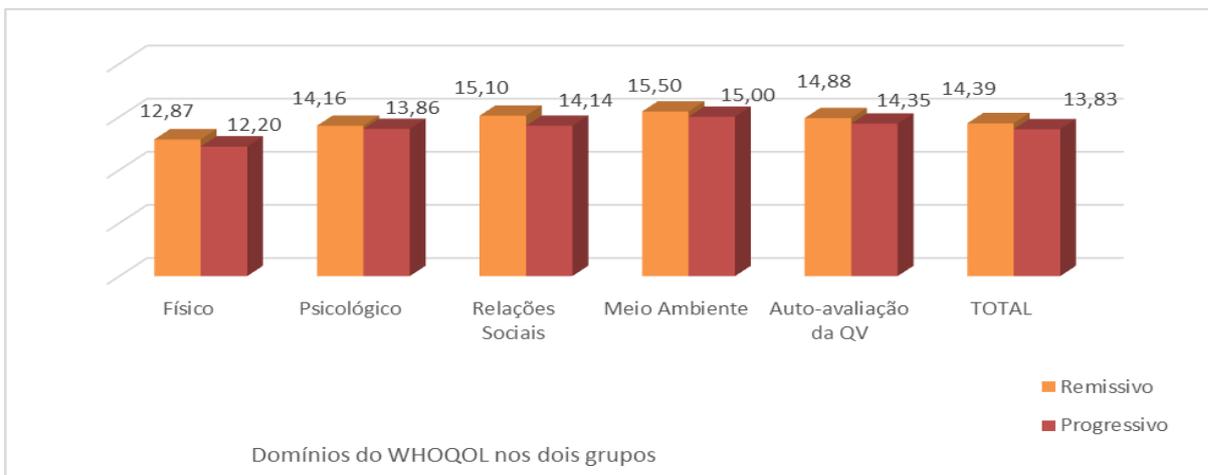
Figura 6 - Representação gráfica da qualidade de vida em pontos, em cada domínio do WHOQOL-BREF na amostra Geral (N=61), comparado aos pacientes que referiram Estresse nas Duas Últimas Semanas (N=10)



Fonte: O Autor (2018).

Ainda foram analisados os escores de qualidade de vida comparados nos dois grupos da fase da doença. Pode-se observar que tanto o escore geral como o escore de cada domínio avaliado, foi menor do grupo progressivo. (Figura7).

Figura 7- Representação gráfica da qualidade de vida em cada domínio do WHOQOL- BREF no grupos EMRR comparado ao EMP



Fonte: O Autor (2018).

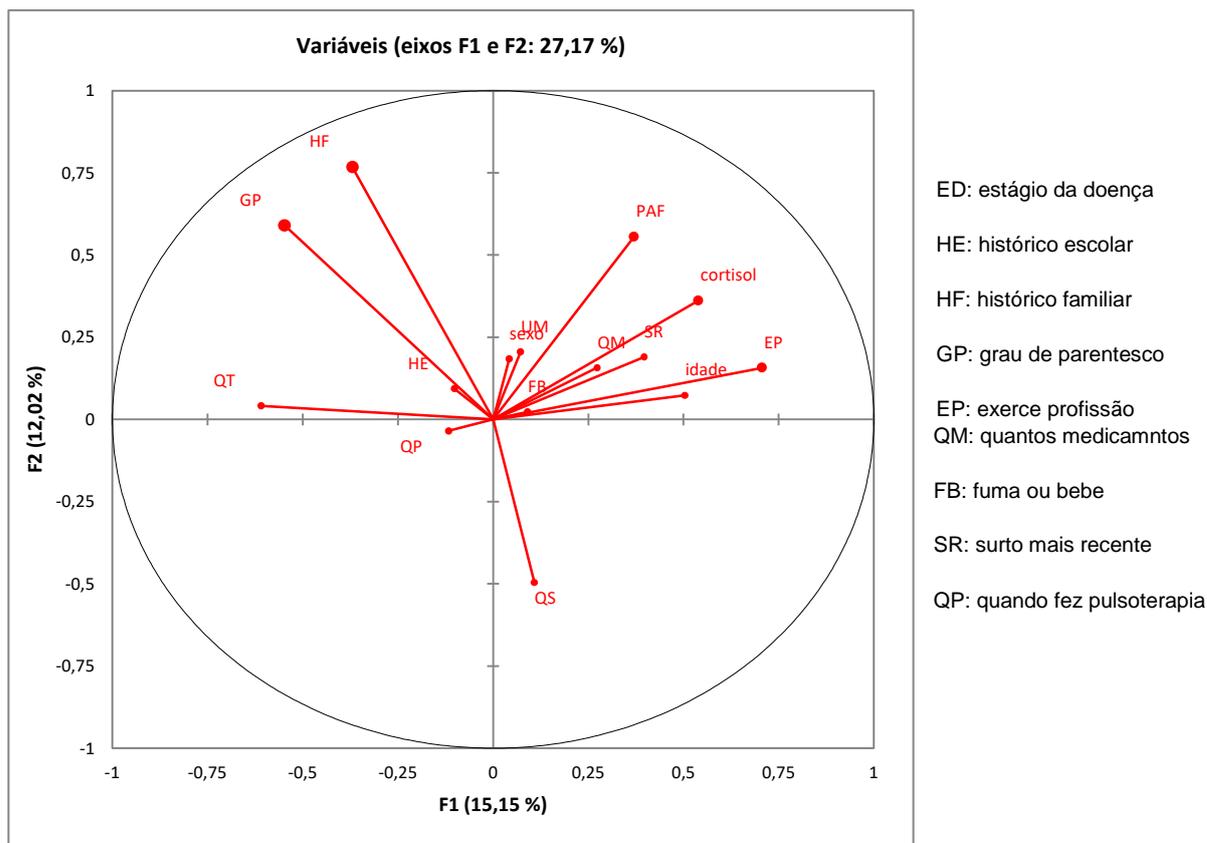
A partir da ordenação dos dados por meio do teste não paramétrico de correlação de Spearman, foi possível observar que o nível de cortisol apresentou uma correlação moderada positiva e significativa com a variável tempo de serviço ($r = 0,31$; $p = 0,0152$). Assim, é possível fazer inferências de que os níveis de cortisol foram maiores nas pessoas que não exercem algum tipo de profissão.

Além disso, é possível observar uma correlação fraca, positiva e significativa entre a variável idade e o tempo de serviço ($r = 0,26$; $p = 0,03927$), ou seja, pacientes com a taxa de idade mais elevada não exercem alguma profissão. Foi possível observar, ainda, uma correlação moderada, positiva e significativa ($r = 0,36$; $p = 0,0038$) entre a idade e o estágio da doença.

Neste contexto, estágios mais agravados da doença foram observados nos pacientes que exercem alguma atividade remunerada há mais de dois anos, mostrando-se um importante fator que, associado com a idade e os níveis de cortisol, tornando-se um fator sugestivo de ser influenciador na saúde dos pacientes.

Foi observada correlação moderada, positiva e significativa entre a idade e a forma EMP da doença ($r = 0,54$; $p < 0,0001$), o que indica que estágios mais avançados da doença foram observados com o aumento da idade. Além disso, pacientes mais velhos são aqueles que tomam a maior quantidade de medicamentos, visto que houve uma correlação moderada, positiva e significativa entre as duas variáveis respostas ($r = 0,33$; $p = 0,009$). Por fim, ficou tácito que pacientes com a forma mais avançada da doença são aqueles que apontam não se lembrarem da data do surto mais recente ou não apresentaram ($r = 0,28$; $p = 0,031$).

Figura 8 - Representação gráfica do resultado na análise dos componentes principais (ACP)



Fonte: O Autor (2018).

Em geral, por meio da Análise de Componentes Principais (Figura 8), observou-se que a gravidade da doença tem uma correlação diretamente proporcional com as variáveis EP, idade, cortisol, SR, QM, PAF, FB, sexo e UM.

DISCUSSÃO

Poucos estudos são encontrados relatando a relação do estresse com os surtos de EM, porém há relatos que a ansiedade e a depressão são transtornos comuns. Estes transtornos estão diretamente ligados à queda na qualidade de vida². Os surtos que ocorrem na doença e as sequelas muitas vezes irreversíveis, supostamente contribuem com o aparecimento de transtorno de humor^{9,12}. No estudo observou-se relação da doença em faixa etária menor com altos níveis de estresse.

Existem pesquisas que discorrem sobre possíveis causas da EM, alguns artigos apontam a ação do estresse como agravante da doença e como gatilho ao início^{12,15}.

O principal objetivo da pesquisa foi avaliar os níveis de cortisol salivar nos pacientes diagnosticados com EM e comparar os resultados da doença na forma EMRR e EMP. A

dosagem de cortisol salivar tem sido utilizada para a avaliação do estresse, ansiedade, depressão e síndrome do pânico. Esta dosagem, também tem sido avaliada em relação à privação de sono em pacientes trabalhadores noturnos, em pacientes com fadiga crônica e para avaliação de estresse em crianças durante tratamento dentário^{3,5}. A saliva vem se mostrando fundamental para o diagnóstico de doenças sistêmicas, e avaliações fisiológicas¹⁸.

Quanto a análise do cortisol salivar, percebeu-se que somente três pacientes (5,26%) apresentaram valores anormais, houve correlação com idade, sexo, forma da doença, nenhum voluntários relatou estresse e todos eram de nível superior.

Os valores médios encontrados do cortisol, apesar de dentro da normalidade, não apresentaram diferença da amostra geral e dos pacientes que referiram terem tido quadro de estresse nas últimas duas semanas. Mas a principal análise ficou com os dois grupos avaliados, onde pudemos perceber uma diferença importante, apesar de não haver significância estatística entre o grupo EMRR e EMP. O grupo EMRR apresentou uma média de cortisol menor ($0,116 \pm 0,052$) do que a média do grupo EMP ($0,148 \pm 0,074$). Este aumento percebido no grupo EMP, sugere ser um grupo com maior probabilidade de sintomas relacionados ao estresse e ansiedade.

Percebeu-se ainda que os participantes do grupo EMP, eram de idade avançada e ingeriam maior quantidade de medicamentos. O número de medicamentos ingeridos vem sendo apresentado como uma variável de fragilidade em alguns estudos, onde se discute que quanto maior o número de medicamentos tomados pelo paciente, maior serão as comorbidades e fragilidade apresentada pelo mesmo como pior percepção de saúde¹³.

A pesquisa apresentou uma baixa qualidade de vida em pacientes EMP. A qualidade de vida do portador é fortemente afetada pela sua debilidade, influenciando o próprio sentido de vida social, ansiedade e depressão. Os fatores mencionados podem agravar o progresso clínico da doença, consequentemente da fisiopatologia da doença¹⁰.

Em vista destes fatores apresentados, a capacidade do indivíduo estando em déficit por conta do progresso da doença, gera um quadro de estresse alterando os níveis de cortisol e consequentemente influência na qualidade de vida, que pode ser afetada de forma significativa¹⁷. O cortisol em níveis normais é um excelente anti-inflamatório, este já é utilizado no tratamento da doença em seu estágio agudo^{14,4}.

Os pacientes do grupo EMP apresentaram principalmente uma baixa nos domínios físico, psicológico e relações pessoais. Na pesquisa a grande maioria se apresentou sedentário,

com problemas motores e psicológicos, segundo algumas revisões, alguns pacientes acabam ficando mais reservados¹¹.

Outro fator relevante no estudo foi que os pacientes em sua grande maioria possuem alta escolaridade, não havendo nenhuma divergência em relação a sua formação e nem ao seu atual trabalho. Aqueles que trabalham, não relataram estresse vinculado ao trabalho, o mais citado foi insatisfação com seu físico. Acredita-se que esta alta escolaridade relatada pelos mesmos acarrete em melhor autocuidado, melhor acesso ao serviço de saúde e melhores condições de vida.

CONCLUSÃO

Através do comparativo dos resultados das análises entre os grupos EMRR e EMP, foi possível observar que os pacientes com Esclerose Múltipla em estágio EMP apresentaram uma diferença que pode ser observada com a elevação dos níveis cortisol em comparação aos níveis do grupo surto EMRR, mesmo essa diferença não sendo estatisticamente significativa. Sendo assim os pacientes EMP sobressaíram-se apresentando déficit nos domínios físico, psicológico e relações sociais nas avaliações de qualidade de vida.

Os pacientes devem ser instruídos a respeito dos malefícios e benefícios dos altos níveis de estresse e do cortisol de forma que possam ser evitados possíveis surtos e o agravamento da doença.

Sugere-se novos estudos com o controle de outras variáveis, como o grau de comprometimento funcional, tempo de doença, estado civil e instrumentos específicos de ansiedade e depressão, a coleta do cortisol realizando a curva para monitoração do ciclo circadiano afim de comparação de dados com a literatura.

Um grupo controle poderia nos auxiliar verificar cuidadosamente as alterações dos valores do cortisol em um grupo sem a doença e auxiliar nas conclusões e efetividade do método utilizado.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer imensamente a todos os envolvidos, meu orientador Dr. Marcelo Assumpção, minha co-orientadora Bárbara, minha Coordenadora de curso Dra. Thalyta, ao professor Wilian Barbosa Sales e demais envolvidos que direta ou indiretamente contribuíram e estiveram comigo nesta fase tão importante da minha vida acadêmica como pesquisadora. A Instituição que acolheu minha pesquisa, o Instituto de Neurologia de Curitiba

em especial ao Dr. Henry que me ajudou, me apoiou e me disponibilizou seu tempo e ajuda no que estava ao seu alcance, sendo fundamental para que a pesquisa acontecesse. A minha família meu pai Jair, minha mãe Zilda por terem sido minhas forças e minha inspiração. Aos meus amigos, em especial ao meu namorado Wilian que dedicou suas madrugadas a me apoiar em tudo que foi necessário, minha melhor amiga Gislaine que foi essencial em tudo, meu amigo Dr Victor Barboza, sua filha Inês, minha querida amiga e família pelo apoio e ajuda.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, L.D. B et. al. Associação entre estresse, níveis de cortisol salivar e líquen plano bucal: um estudo de caso-controle. XXI Seminário de Iniciação Científica 2017, n.21, p. 1932-1936.
2. BAIXINHO, C. L et.al. Intervenções de Enfermagens Promotoras da Funcionalidade do Adulto com Esclerose Múltipla: Revisão integrativa. Revista enfermagem UFPE online. 2016, v 10, p 838-847.
3. BUENO, J.R.; GOUVÊA, C.M.C.P. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE) 2011, São Paulo, v.5 n.29, p.435-445.
4. CASTRO, M.; MOREIRA, A. Análise crítica do cortisol salivar na avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo. 2003, vol.47, n.4, p.358-367.
5. DAIAN, M.R et. al. Estresse em Procedimentos Cirúrgicos. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva 2012, v.25, n.2, p118-124.
6. FOX, R.J.; COHEN, J. A. Multiple sclerosis: the importance of early recognition and treatment. Cleveland Clinic Meded 2014, v.68 , n.2, p 1-4.
7. GAMEZ, C.M.; TRISTÁ, S.E. Subclinical hypercortisolism. Revista Cubana de Endocrinología 2014. v. 25, ed. 3, p. 237-242.
8. LUBLIN, F.D.; REINGOLD, S.C.; COHEN, J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurology 2014.v ,83,p 278-286.
9. MSIF; ABEM. Mapeamento da Esclerose Múltipla. Atlas da EM 2013, v.1 p 6-10.
10. NALI, L. H. et. al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updates and considerations for safer treatment in JCV positive patients. Arquivos de Neuro-Psiquiatria 2014, v.72, n.12,p. 960-965.
11. NASCIMENTO, F. D.; SILVA, S. M. V. Esclerose Múltipla:Imunopatologia,Diagnóstico e Tratamento – Artigo de Revisão Interfaces Científicas 2014, v.2 p. 81 – 90.

12. NOVAIS, P.G.N. et. al. M.H.C. The effects of progressive muscular relaxation as a nursing procedure used for those who suffer from stress due to multiple sclerosis. *Revista Latino-Americana Enfermagem* 2016, v.24, p. 1-9.
13. PEGORARI, M. S.; TAVARES, D.M.S. Fatores associados à síndrome de fragilidade em idosos residentes em área urbana. *Revista Latino-Americana Enfermagem* 2014, v.5 n.22 p-874-82.
14. PIERRE, K.; SCHLESINGER, N.; ANDROULAKIS, I. The Hepato-Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Renal Axis: Mathematical Modeling of Cortisol's Production, Metabolism, and Seasonal Variation. *Journal of Biological Rhythms* 2017, p 1-16.
15. ROSA, G.T. Influência dos Agentes Estressores no Aumento dos Níveis de Cortisol Plasmático [monografia], Universidade de Rio Verde (Unirv);2016.
16. TAVARES, J.P. et.al. Relationship between psychosocial stress dimensions and salivary cortisol in military police officers. *Revista Latino-Americana Enfermagem* 2017, v 25. n. p 10-14.
17. THOMAS, C.; HERTZMAN, C.; POWER, C. Night work, long working hours, psychosocial work stress and cortisol secretion in mid-life: evidence from a British birth cohort. *Occupational and Environmental Medicine* 2009, v. 66, n. 12, p. 824–831.
18. THOMPSON, A.J et. al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018, v.17 n.2 p. 162–173.