



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE MEDICINA

FLÁVIO VIEIRA MACHADO

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DO ZOLPIDEM NO  
TRATAMENTO DE INSÔNIA EM PACIENTES COM DEMÊNCIA DE  
ALZHEIMER**

BRASÍLIA

2020

FLÁVIO VIEIRA MACHADO

**AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DO ZOLPIDEM NO  
TRATAMENTO DE INSÔNIA EM PACIENTES COM DEMÊNCIA DE  
ALZHEIMER**

Tese apresentada ao programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Otávio de Tolêdo Nóbrega

BRASÍLIA

2020

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

MM149a Machado, Flávio Vieira  
Avaliação de eficácia e segurança do uso do zolpidem no  
tratamento de insônia em pacientes com demência de Alzheimer  
/ Flávio Vieira Machado; orientador Otávio de Tolêdo  
Nóbrega. -- Brasília, 2020.  
143 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Ciências Médicas) --  
Universidade de Brasília, 2020.

1. Insônia. 2. Demência de Alzheimer. 3. Zolpidem. 4.  
Tratamento. 5. Intervenção. I. Nóbrega, Otávio de Tolêdo,  
orient. II. Título.

FLÁVIO VIEIRA MACHADO

AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA E SEGURANÇA DO USO DO ZOLPIDEM NO TRATAMENTO DE INSÔNIA EM PACIENTES COM DEMÊNCIA DE ALZHEIMER.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Aprovada em 16 de dezembro de 2020.

Banca Examinadora:

Presidente: Prof. Dr. Otávio de Tolêdo Nóbrega  
Universidade de Brasília- UnB

Prof. Dr. Einstein Francisco de Camargos  
Universidade de Brasília- UnB

Prof. Dr. Paulo Caramelli  
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Dayde Lane Mendonça da Silva  
Universidade de Brasília- UnB

Prof. Dr. Fausto Aloísio Pedrosa Pimenta  
Universidade Federal de Ouro Preto- UFOP

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha querida avó Clarice Vieira (*in memoriam*), doutora sem diploma, cuja humildade e sabedoria presumo nunca alcançar.

## **AGRADECIMENTOS**

A **toda minha família**, pela cumplicidade em cada projeto da minha vida e pelo apoio incondicional; à **minha mãe**, pelo seu amor e apoio irrestrito, que me impulsionam adiante; por ter me fornecido toda a base para que eu valorizasse cada oportunidade de crescimento pessoal e profissional; ao **meu pai**, por me incentivar a lutar pelos meus ideais;

Ao **meu irmão Mauro**, pelo exemplo diário de caráter e dedicação aos pacientes, me ensinando a dar sempre o melhor em tudo o que eu faço; que sempre se preocupou para que eu tivesse sólida formação moral e intelectual.

Aos **meus irmãos Alexandre Vieira e Rafaella Vieira**, que sempre estiveram nos bastidores me apoiando e me impulsionando a querer sempre mais.

À **Dayde Mendonça**, incentivadora e entusiasta da ciência, por ter me permitido iniciar no mundo da pesquisa, me proporcionando estímulos e ensinamentos.

Ao **meu orientador Otávio Nóbrega**, pela oportunidade de aprimoramento da minha formação profissional, me incentivando e acreditando desde o início que este trabalho seria possível; por me fazer pensar, criticar e melhorar sempre; por respeitar meu tempo e me ajudar a superar minhas limitações;

Ao **Einstein Camargos**, pelos conhecimentos transmitidos; que muito me auxiliou com sua visão prática e objetiva;

À **Luciana Louzada** pela parceria, enorme paciência, incentivo e força durante todo o processo deste estudo; pelas inúmeras horas de discussão e por todo o desprendimento intelectual;

À **Larissa Freitas, Indira Vale, Juliana Cunha e Marcela Pandolfi**, por ter sido tão acolhedoras, me auxiliando nos encaminhamentos dos pacientes, de forma tão pró-ativa; pelos momentos de descontração e risadas, tornando o trabalho mais leve possível; o meu muito obrigado por compartilhar experiências e consolidar conhecimentos.

À **Valéria e Dona Ilda**, que sempre mostraram prestativas e atenciosas, viabilizando e organizando as consultas dos nossos pacientes no ambulatório.

Aos **professores Fausto Aloisio Pimenta e Raphael Boechat**, por suas críticas construtivas, valiosas sugestões e comentários respeitosos durante minha apresentação no exame de qualificação.

À **minha amada amiga Helen Carla Vieira**, pelo seu exemplo, dedicação e persistência em quaisquer que sejam as adversidades, sempre me incentivando a prosseguir.

A **todos os meus amigos**, em especial ao **Sérgio Ferreira, Francisca Figueiredo (Nittinha), Alyne Viana, Rafaelly Mendes, Juliana Ávila, Fabiana Machado, Estácio Amaro, Rodrigo Lima e Valter Paz**, que nos momentos mais difíceis, sempre me confortaram com palavras de incentivo e mesmo sentindo a minha ausência, me entenderam e apoiaram; minha eterna gratidão;

Aos **meus queridos afilhados Yuri Amaro** (“pestinha”), **Théo Viana e José Henrique Vieira**, que me causam sempre momentos de risadas e descontração, alegrando os meus dias;

Ao **Paulo Dourado**, pelo grande apoio durante a análise estatística dos dados;

À **Juliana Quintas**, por me ensinar sobre os testes neurocognitivos;

Ao **Bruno Gonçalves**, pela análise dos dados actigráficos;

Ao querido **Hely da Costa Júnior**, por sempre me socorrer nas dúvidas tecnológicas e pelos seus auxílios gráficos;

À **Sandra Soares**, minha gratidão pelo seu carinho e disponibilidade em me auxiliar nas dúvidas farmacológicas/ farmacotécnicas;

À **professora Mônica Valero e toda a sua equipe**, pelo auxílio no mascaramento das formulações farmacêuticas;

A **todos os pacientes e cuidadores** que aceitaram participar deste estudo, com muita generosidade; pelas idas e vindas e pela confiança em colaborar com o aprimoramento e desenvolvimento da ciência; este trabalho não seria possível sem a compreensão e compromisso de vocês.

“A ignorância gera mais frequentemente confiança do que o conhecimento: são os que sabem pouco, e não aqueles que sabem muito, que afirmam de uma forma tão categórica que este ou aquele problema nunca será resolvido pela ciência”.

Charles Darwin



## RESUMO

**MACHADO, FV.** Avaliação de eficácia e segurança do uso do zolpidem no tratamento de insônia em pacientes com demência de Alzheimer. 2020. 143 f Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília 2020.

Os transtornos do sono são prevalentes em indivíduos com demência de Alzheimer (DA), com impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e sobrecarga de seus cuidadores. Evidências gerais de eficácia e/ou efetividade nos tratamentos permanecem insuficientes, necessitando de ensaios pragmáticos, sobretudo para avaliar medicamentos de uso clínico habitual e de baixo potencial de efeitos adversos nessa população, como o zolpidem. O objetivo principal deste estudo consistiu em avaliar eficácia e segurança do uso de zolpidem 10 mg, comparado ao uso do placebo, no tratamento da insônia aferida por actigrafia, questionários estruturados e escalas em pacientes com demência de Alzheimer provável. Desfechos secundários consistiram no possível impacto do zolpidem no desempenho neurocognitivo e funcional dos pacientes. Entre 2016 e 2020, foram randomizados 41 pacientes com diagnóstico de demência de Alzheimer provável e transtorno de insônia, 21 submetidos ao tratamento com zolpidem 10 mg e 20 sob uso de placebo, por duas semanas. O estudo foi conduzido de modo triplo-cego para todos os envolvidos até a finalização da coleta de dados. A análise estatística avaliou a variação das medidas de sono, comportamento, funcionalidade e cognição (variáveis dependentes) entre os períodos de base e pós-intervenção por análise de covariância (ANCOVA) em cada braço de tratamento (variável independente) tomando escores de base como co-variáveis. Os indivíduos (58,5% mulheres) apresentaram idade média de 81,2 anos, escore médio no mini-exame do estado mental de 10 pontos, estadiamento clínico sobretudo em fases moderada (34,1%) e grave (43,9%) da doença e com ausência de transtorno depressivo. Perfil compatível com transtorno de insônia à admissão ficou caracterizado por elevada frequência de despertares noturnos ( $6.7 \pm 4.1$  despertares) e extensão do tempo acordado após início do sono noturno ( $45.6 \pm 29.7$  min), assim como pela baixa eficiência do sono noturno ( $65.5 \pm 14.5$ ), aferidos por actigrafia na amostra recrutada. Todos os sujeitos apresentaram adesão igual ou superior a

85% ao protocolo, sem perda de segmento ao longo do estudo. Uso de zolpidem 10 mg não produziu efeitos significativos no desfecho primário (tempo total de sono principal;  $p=0.802$ ), em sonolência diurna ou nos demais desfechos relacionados ao sono. Usuários de zolpidem 10 mg exibiram redução significativa em tempo acordado após início do sono (decréscimo de 22 minutos,  $p = 0.029$ ) e em número de despertares noturnos (redução média de 1 episódio por noite,  $p < 0.001$ ). Houve interferência do tratamento com zolpidem sobre a cognição, com desempenho reduzido no teste de pesquisa por símbolos (-1.3 no escore;  $p = 0.025$ ). Análise subjetiva do sono não revelou efeito do zolpidem sobre escores do inventário neuropsiquiátrico. Não houve impacto da droga sobre funcionalidade física. Análise por teste  $t$  para medidas pareadas não revelou efeitos do placebo sobre quaisquer desfechos. Não foram relatados eventos adversos moderados ou graves. Em síntese, o uso de zolpidem por duas semanas para tratamento da insônia em idosos com DA mostrou-se eficaz, seguro e bem tolerado.

Palavras-chave: insônia; demência de Alzheimer; zolpidem; tratamento; intervenção.

## SUMMARY

**MACHADO, FV.** Evaluation of the efficacy and safety of using zolpidem in the treatment of insomnia in patients with Alzheimer's dementia. 2020. 143 f Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília 2020.

Sleep disorders are prevalent in individuals with Alzheimer's dementia (AD), with a negative impact on patients' quality of life and burden on their caregivers. General evidence of efficacy and/or effectiveness in treatments remains insufficient, requiring pragmatic tests, especially to evaluate drugs of usual clinical use and low potential for adverse effects in this population, such as zolpidem. The main objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of using zolpidem 10 mg compared to placebo in the treatment of insomnia assessed by actigraphy, structured questionnaires, and scales in patients with probable late-onset AD. Other outcomes consisted of the possible impact of zolpidem on patients' neurocognitive and functional performance. Between 2016 and 2020, 41 patients with diagnosis of probable AD and insomnia disorder were randomized, 21 undergoing treatment with zolpidem 10 mg, and 20 under placebo for two weeks. The study was conducted in a triple-blind manner for all involved until the completion of data collection. Statistical analysis assessed the variation in measures of sleep, behavior, functionality, and cognition (dependent variables) between the base and post-intervention periods by analysis of covariance (ANCOVA) in each treatment arm (independent variable) taking base scores as covariates. The individuals (58.5% women, mean age of 81.2 years) had an average score on the mini-examination of the mental status of 10 points, clinical grading mainly in moderate (34.1%) to severe (43.9%) stages of the disease and in the absence of depressive disorder. A profile compatible with insomnia disorder at admission was characterized by a high frequency of nighttime awakenings ( $6.7 \pm 4.1$  awakenings) and an extension of the time awake after the start of night sleep ( $45.6 \pm 29.7$  min), as well as by the low efficiency of nighttime sleep ( $65.5 \pm 14.5$ ), measured by actigraphy in the recruited sample. All subjects showed adherence equal to or greater than 85% to the protocol, with no segment loss throughout the study. The use of zolpidem 10 mg did not

produce significant effects on primary outcome (total main sleep time;  $p= 0.802$ ), daytime sleepiness or other sleep-related outcomes. Users of zolpidem 10 mg exhibited a significant reduction in awake time after sleep onset (decrease of 22 minutes,  $p = 0.029$ ) and in the number of nighttime awakenings (average reduction of 1 episode per night,  $p <0.001$ ). Subjective sleep analysis did not reveal the effect of zolpidem on neuropsychiatric inventory scores. There was negative influence from zolpidem on cognition, with reduced performance in the symbol search test (-1.3 on the score;  $p = 0.025$ ). There was no impact of the drug on physical functionality. T-test analysis for paired measures did not reveal placebo effects on any outcomes. No moderate or serious adverse events have been reported. In summary, the use of zolpidem for two weeks to treat insomnia in elderly people with AD have proven effective, safe, and well-tolerated.

Keywords: insomnia; Alzheimer's dementia; zolpidem; treatment; intervention.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Áreas do cérebro envolvidas na regulação do sono e da vigília, com seus respectivos receptores	24
<b>Figura 2.</b> Representação do receptor GABA e suas subunidades	45
<b>Figura 3.</b> Imagem representativa do actígrafo utilizado no estudo	55
<b>Figura 4.</b> Imagem representativa de actigrama obtido com o estudo	56
<b>Figura 5.</b> Imagem representativa do sumário das medidas de intervalo	57
<b>Figura 6.</b> Fluxograma dos sujeitos ao longo da pesquisa	71
<b>Figura 7.</b> Esquema representativo das fases do ensaio clínico	72

## LISTA DE QUADRO

<b>Quadro 1.</b> Características eletroencefalográficas e comportamentais dos estágios do sono	25
<b>Quadro 2.</b> Características gerais das diversas formulações do zolpidem	46
<b>Quadro 3.</b> Possíveis interações medicamentosas do zolpidem	47
<b>Quadro 4.</b> Regras gerais para a classificação pela <i>Clinical Dementia Rating</i>	62
<b>Quadro 5.</b> Principais funções avaliadas pelas escalas e testes neurocognitivos	65
<b>Quadro 6.</b> Classificações de eventos adversos segundo a Organização Mundial de Saúde	68

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Principais fármacos com propriedades na indução e/ou 34  
manutenção do sono
- Tabela 2.** Características clínicas, demográficas, psicométricas e 76  
actigráficas dos pacientes que concluíram o protocolo clínico
- Tabela 3.** Comparação dos resultados do sono mensurados antes e após o 80  
tratamento
- Tabela 4.** Avaliações cognitivas e funcionais antes e após o tratamento 81

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>BZD</b>	Benzodiazepínico
<b>CDR</b>	<i>Clinical Dementia Rating</i>
<b>CIDS-3</b>	Classificação Internacional de Distúrbios do Sono- 3ª Ed
<b>CMI</b>	Centro de Medicina do Idoso
<b>CONEP</b>	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
<b>DA</b>	Demência de Alzheimer
<b>DSM-V</b>	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Ed (do inglês, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> )
<b>TTSD</b>	Tempo total de sono diurno (do inglês, <i>daytime total sleep time</i> )
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>EMG</b>	Eletromiografia
<b>EOG</b>	Eletro-oculografia
<b>GABA</b>	Ácido gama aminobutírico
<b>KATZ</b>	Índice de Katz
<b>MEEM</b>	Mini-Exame do Estado Mental
<b>MT 1 e 2</b>	Receptores de melatonina 1 e 2
<b>NIH</b>	<i>National Institutes of Health</i>
<b>NINCDS- ADRDA</b>	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>



<b>NPI</b>	Inventário Neuropsiquiátrico (do inglês, <i>Neuropsychiatric Inventory</i> )
<b>NREM</b>	Movimentos não-rápidos dos olhos (do inglês, <i>non-rapid eye movement</i> )
<b>NSQ</b>	Núcleo supraquiasmático
<b>NTST</b>	Tempo total de sono noturno (do inglês, <i>nocturnal total sleep time</i> )
<b>OX 1 e 2</b>	Receptores orexinérgicos 1 e 2
<b>PSG</b>	Polissonografia
<b>REM</b>	Movimentos rápidos dos olhos (do inglês, <i>rapid eye movement</i> )
<b>SAHOS</b>	Síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono
<b>T<sup>1/2</sup></b>	Tempo de meia-vida
<b>TCLE</b>	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
<b>T<sub>máx</sub></b>	Tempo para concentração máxima
<b>TS</b>	Transtorno do sono
<b>VLPO</b>	Área ventrolateral pré-óptica (do inglês, <i>ventrolateral preoptic nucleus</i> )
<b>WAIS-III</b>	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (do inglês, <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i> )
<b>WASO</b>	Tempo acordado após iniciar o sono (do inglês, <i>wake after sleep onset</i> )

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>19</b>
1.1	Doença de Alzheimer	19
1.2	O sono fisiológico e suas alterações no envelhecimento e na DA	21
1.3	Instrumentos de mensuração do sono em DA	28
1.4	Tratamento dos transtornos do sono na DA	30
1.5	Zolpidem: um hipnótico ideal?	43
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>49</b>
2.1	Principal	49
2.2	Exploratórios	49
<b>3</b>	<b>MÉTODO</b>	<b>50</b>
3.1	Delineamento e aspectos éticos	50
3.2	Triagem e critérios de elegibilidade dos participantes	50
3.3	Procedimentos	53
3.4	Instrumentos	54
3.5	Medidas de resultados	66
3.6	Avaliação da tolerabilidade e adesão ao tratamento	67
3.7	Método de mascaramento e randomização	68
3.8	Análise estatística	73
3.9	Conflito de interesse	73
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>74</b>

<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>87</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>88</b>
<b>8</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>110</b>
ANEXO A	Diagnóstico de Demência de Alzheimer segundo DSM-V e NINCDS-ADRDA	110
ANEXO B	Diagnóstico de Transtorno de Insônia segundo DSM-V	113
ANEXO C	Ficha de avaliação dos pacientes	114
ANEXO D	Guia do usuário do actígrafo e Diário do sono	139
ANEXO E	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	141

## 1- INTRODUÇÃO

### 1.1- Doença de Alzheimer

O aumento da expectativa de vida das pessoas, fruto da rápida transição demográfica, apresenta reflexos diretos na manutenção da saúde dos idosos, podendo elevar a prevalência de doenças intimamente relacionadas à senescência, como as doenças cardiovasculares, as neoplasias e as demências (1). A taxa de incidência de demência aumenta exponencialmente com a idade, sobretudo nas 7ª e 8ª décadas de vida. Atualmente, a prevalência global de demência abrange cerca de 50 milhões de pessoas, com estimativas de que esse número triplique para 152 milhões em 2050, atingindo um custo total mundial de 2 trilhões de dólares até 2030 (2–4). No Brasil, apesar do número reduzido de estudos, as estatísticas assemelham-se à mundial (5), demonstrando prevalência de 7,1% entre indivíduos com idade  $\geq 65$  anos (6,7).

A Demência de Alzheimer (DA) consiste na forma mais frequente de demência no mundo (2), caracterizando-se por processo degenerativo do hipocampo e áreas corticais associativas. O declínio da memória, sobretudo para recordar novas informações e a desorientação espacial são os sintomas iniciais mais comumente observados. Segundo a compreensão clássica do distúrbio, o acúmulo progressivo do fragmento do peptídeo  $\beta$ -amilóide em forma de placas extra-neuronais e a formação de emaranhados intra-neuronais da proteína Tau promovem atrofia, perda de conexões sinápticas e morte neuronal que se iniciam sobretudo em lobos temporal e parietal. Como consequência, manifestações clínicas da DA se desenvolvem progressivamente ao longo de 15 anos desde o início do acúmulo de  $\beta$ -amilóide, fazendo com que os indivíduos experimentem dificuldades no planejamento e execução de tarefas, no comportamento, na

linguagem e mudanças no humor e na personalidade, promovendo aumento da ansiedade, agitação e transtornos do sono (8–12).

Diferentes hipóteses a respeito das bases moleculares da DA têm sido propostas, com modificações gradativas após os avanços tecnológicos. Entretanto, considera-se que o depósito de  $\beta$ -amilóide no cérebro representa o evento primário na DA e a proteína precursora de amilóide, central na patogênese, embora a sua função exata ainda seja desconhecida. Não obstante a produção aumentada de  $\beta$ -amilóide possa acarretar a DA de início precoce, a DA de início tardio pode ser causada pela depuração prejudicada dessas placas, proteólise reduzida, diminuição do transporte através da barreira hematoencefálica, ou pelo seu transporte ineficiente do líquido cefalorraquidiano (12).

Distúrbios nos sistemas de neurotransmissores colinérgicos e glutamatérgicos também estão presentes na DA (13). Evidências crescentes sugerem o sistema GABAérgico na disfunção do circuito neural da DA, onde é observado um decréscimo dos receptores GABA (ácido gama aminobutírico) no hipocampo desses pacientes (14,15). Ademais, a ligação de proteínas precursoras de  $\beta$ -amilóide aos receptores GABA tipo B pode suprimir a liberação da vesícula sináptica, e conseqüentemente, modular a plasticidade sináptica do hipocampo (16).

Quanto ao diagnóstico da DA, sua confirmação definitiva somente é possível por exame anatomopatológico *post-mortem*. Entretanto, a utilização de critérios sistematizados (DSM-V, NINCDS-ADRDA) conciliados a exames laboratoriais e de neuroimagem para exclusão de outras formas de demência elevam a acurácia, na forma denominada “doença de Alzheimer provável” (17–19).

Sintomas comportamentais e psicológicos podem estar presentes na evolução da demência, variando em relação à prevalência, a depender do tipo de amostra estudada e dos métodos empregados para a avaliação. Dentre os vários domínios neuropsiquiátricos acometidos, os transtornos do sono, sobretudo a insônia, são sintomas típicos da DA que podem preceder outros sinais clínicos dessa neurodegeneração, podendo causar sobrecarga do cuidador e/ou familiar (10,20–22).

### **1.2- O sono fisiológico e suas alterações no envelhecimento e na DA**

O sono, um processo dinâmico e complexo, caracteriza-se por uma condição fisiológica de atividade cerebral, natural e periódica, com modificação do estado de consciência, percepção reduzida a estímulos externos, acompanhados por características motoras e posturais próprias, assim como de importantes alterações autonômicas (23).

Trata-se de um processo vital para a saúde e necessário à vida, com papel crucial para as funções cerebrais, incluindo o desempenho neuro-comportamental e cognitivo relacionado à consolidação da memória, regulação do humor, nocicepção e depuração de metabólitos cerebrais (24,25).

O sono e a vigília dependem de atividades e circuitos cerebrais complexos e múltiplos, interconectados a diversas estruturas e neurotransmissores. O núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado no hipotálamo, representa o “relógio mestre” responsável pela organização rítmica e temporal do organismo (periodicidade de secreção de hormônios e variações da temperatura do sistema nervoso central) e do ciclo sono-vigília. Sofre influência pela luz do ambiente (via feixe retino-hipotalâmico) durante o dia e pela melatonina (secretada pela

glândula pineal) durante a noite, com implicação da mesma no início e na manutenção do sono (26–30). Vale ressaltar que o sinal do NSQ pode também ser sincronizado a partir de estímulos não-fóticos, como estímulos do sistema límbico e outros ritmos sociais (horário de refeições, por exemplo) (31).

No que diz respeito aos mecanismos neurais de controle, os sistemas monoaminérgicos do tronco encefálico, os grupos neuronais colinérgicos encontrados no tronco encefálico e no prosencéfalo basal e as células hipocretina/orexina do hipotálamo são críticos para a manutenção da vigília (32,33). Durante o sono ocorre a ativação dos neurônios inibitórios da área ventrolateral pré-óptica (VLPO) no hipotálamo anterior; na vigília, os neurônios de hipocretina (orexina) são ativados no hipotálamo lateral (34–36). A promoção do sono pela VLPO e os núcleos promotores da vigília se inibem mutuamente, resultando na transição do sono para o despertar, de acordo com um modelo chamado “*flip-flop*”, contando com o papel da hipocretina na estabilização dessas transições de estado (34,37). O sono REM (*rapid eye movement*) é mediado colinergicamente por “neurônios REM-*on*”, situados no mesencéfalo e na ponte (32,33). A acetilcolina (ACh) está aumentada durante a vigília e o sono REM e diminuída durante o sono NREM (*non-rapid eye movement*). Nessa ocasião, as células *sleep-on* do hipotálamo e do prosencéfalo basal estão ativas, assim como as glutamatérgicas do sublocus coeruleus, que têm atividade aumentada (38) A Figura 1 demonstra esquematicamente as áreas do cérebro envolvidas na regulação do sono e da vigília, com seus respectivos receptores.

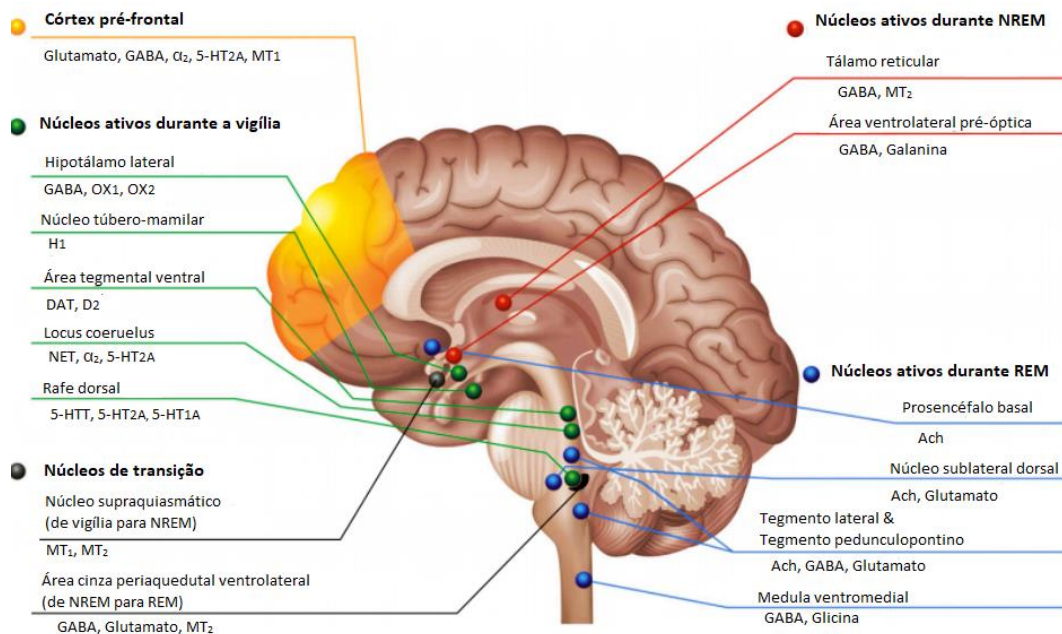
Um ciclo do sono é composto por um episódio de sono não REM e um de sono REM, com duração de aproximadamente 90 minutos. Em indivíduos saudáveis, são observados de quatro a cinco ciclos do sono durante a noite (39). A quantidade e a qualidade do sono são medidas, principalmente, por meio de

registros polissonográficos (PSG), que incluem o eletroencefalograma (EEG), a eletromiografia (EMG) e a eletro-oculografia (EOG) (40).

A Academia Americana de Medicina do Sono propõe um sistema de classificação dos estágios do sono que compreende o estágio W (vigília), o estágio NREM, que subdivide em estágio N1, N2 e N3 e o estágio R (REM), a depender do aumento da profundidade, medida pelo tipo de onda que o cérebro emite (amplitude e frequência) (41,42). O Quadro 1 representa o resumo das principais características de cada estágio do sono.

Com o avanço da idade, o sono sofre modificações próprias do processo do envelhecimento: os ritmos circadianos tornam-se frágeis, dessincronizados e com menor amplitude. Ocorrem mudanças na arquitetura do sono, com aumento na proporção de tempo de sono sendo gasto nos estágios 1 e 2, conseqüentemente, menor sono de onda lenta e sono REM (43). No intuito de compreender a ocorrência de tais modificações, hipóteses são aventadas, como a deterioração do NSQ e a sua subsequente disfunção, contribuindo para a ruptura dos ritmos circadianos; a diminuição gradativa da secreção noturna da melatonina com a idade, resultando na redução da eficiência e perturbações do ritmo do sono; a redução da amplitude do ritmo circadiano, propiciando o aumento da frequência de despertares noturnos e a gravidade da sonolência diurna (44,45).


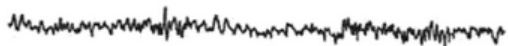
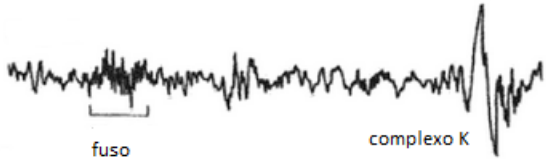

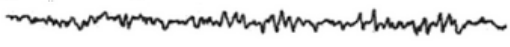




**Figura 1-** Áreas do cérebro envolvidas na regulação do sono e da vigília, com seus respectivos receptores. **Fonte:** modificado de Atkin, Comai & Gobbi, 2018 (46).

Áreas do cérebro envolvidas na regulação do sono e da vigília, com seus respectivos receptores. No canto superior esquerdo (verde): quando o cérebro entra em NREM, os neurônios do sistema de excitação diminuem sua atividade de disparo. Isso inclui os neurônios da serotonina da rafe dorsal, os neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral e os neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus. Esses neurônios ficam silenciosos durante o REM. Neurônios orexinérgicos contendo OX<sub>1</sub> e OX<sub>2</sub> do hipotálamo lateral diminuem sua atividade de disparo durante NREM e REM. Os neurônios histaminérgicos contendo H1 do núcleo túbero-mamilar diminuem sua atividade de disparo durante o sono. Durante a vigília, cada um desses centros de excitação envia projeções ascendentes generalizadas para o córtex cerebral, estimulando a dessincronização cortical com gama de alta frequência e atividade rítmica teta de baixa frequência. Embaixo, à esquerda (preto): os receptores provavelmente responsáveis pela mudança de vigília para o sono NREM são os receptores MT<sub>1</sub> e MT<sub>2</sub>, expressos em neurônios supraquiasmáticos, que recebem entradas diretamente do trato retino-hipotalâmico, influenciados pela luz e estímulos externos. A transição de NREM e REM é controlada pela área cinza periaquedutal ventrolateral, contendo receptores MT<sub>2</sub> de melatonina, GABA e receptores de glutamato. No canto superior direito (vermelho): durante o sono NREM, dois núcleos são particularmente ativos: o tálamo reticular, contendo receptores MT<sub>2</sub> e GABA, que são responsáveis pela entrada tálamo-cortical para o córtex pré-frontal (mostrando atividade sincronizada durante NREM) e a área ventrolateral pré-óptica, contendo receptores GABA e galanina, que inibe neurônios noradrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, histaminérgicos e hipocretinérgicos. Esses núcleos desempenham um papel no modelo “inibitório recíproco” do interruptor sono-vigília. No canto inferior direito (azul): durante o REM, o núcleo sublatero, o prosencéfalo basal e o tegmento lateral/tegmento pedunculopontino (rico em receptores de acetilcolina) e os neurônios da medula ventromedial tornam-se particularmente ativos. Observe que o prosencéfalo basal é ativo em REM e vigília e inibido durante NREM.

**Quadro 1-** Características eletroencefalográficas e comportamentais dos estágios do sono

<p><b>Estágio W</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Predomínio de ondas alfa;</li> <li>- tônus muscular elevado.</li> </ul>
<p><b>Estágio N1</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 a 5% do total do sono;</li> <li>- estágio de transição da vigília ao sono;</li> <li>- redução do tônus muscular (EEG), movimentos lentos dos olhos (EOG).</li> </ul>
<p><b>Estágio N2</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 45 a 50% do total do sono;</li> <li>- estágio de sono ligeiramente mais profundo;</li> <li>- ondas teta e alfa intermitentes; ocorrência de fusos do sono e complexos K.</li> </ul>
<p><b>Estágio N3 ou SWS</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 18 a 25% do total do sono;</li> <li>- estágio de ondas delta (lenta);</li> <li>- desaceleração do ritmo cardíaco e respiratório, redução da pressão sanguínea e progressivo relaxamento muscular.</li> </ul>
<p><b>Estágio R (REM)</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 a 25% do total do sono;</li> <li>- ondas de baixa amplitude e alta frequência (quase perto da frequência da vigília);</li> <li>- movimento rápido dos olhos;</li> <li>- atonia de todos os músculos do organismo, exceto do diafragma e dos músculos oculares.</li> </ul>

**Fonte:** desenvolvido pelo autor, a partir de Guimarães MF, 2010 e Prerau MJ et al., 2017 (41,42).

Alterações na fase do ritmo circadiano podem ocorrer em adultos mais velhos, ocasionando mudanças no tempo do período do sono, fazendo com que eles se levantem mais cedo pela manhã e se cansem mais cedo à noite. Esses indivíduos, geralmente, irão adormecer entre 19-21h, correlacionando com a queda cíclica da temperatura corporal, e acordarão aproximadamente 8 horas mais tarde. Devido à pressão social, há uma tentativa de ficarem acordados até mais tarde da noite, na perspectiva de um despertar tardio pela manhã, entretanto, sem sucesso, resultando menor tempo total na cama, menos tempo de sono e sonolência diurna (43).

No decorrer do envelhecimento cognitivo, existe um declínio na memória de trabalho e no desempenho da memória episódica, poupando relativamente a memória semântica e a de reconhecimento (47). Evidências apontam que os conhecimentos e as habilidades recém-aprendidos são consolidados durante o sono REM (48). Provavelmente existe uma ligação entre a atividade colinérgica do cérebro, o tempo e a densidade do sono REM e do funcionamento cognitivo, explicando a correlação das deficiências do sono REM e os déficits cognitivos nos idosos (49).

A duração e a qualidade do sono são decisivas para muitos aspectos das funções cognitivas. Não há consenso em relação à quantidade de horas para um sono suficientemente bom, sendo observado que extremos da distribuição do sono, ou seja, por períodos curtos (<5 h) e longos (>9 horas) estão sujeitos a déficits cognitivos e envelhecimento cognitivo acelerado (50). Ademais, o sono inadequado está associado com significativa morbimortalidade, como doença cardiovascular, ganho de peso, obesidade, inflamação e diabetes (51).

Estudos sobre a arquitetura do sono em indivíduos com DA demonstram que há uma fragmentação do mesmo, com aumento significativo da frequência

e duração dos despertares noturnos e diminuição do sono de ondas lentas (52–54).

Independentemente das bases fisiológicas envolvidas, na demência, os transtornos do sono (TS) podem manifestar-se por fragmentação do sono durante a noite, latência aumentada, deambulação noturna, despertar precoce e sonolência excessiva durante o dia, afetando fortemente a vida do paciente e de seus cuidadores (55–57). Estudos transversais sugerem que aproximadamente 25-35% dos indivíduos com DA têm problemas para dormir, reduzindo a qualidade de vida e com efeitos negativos na cognição e funcionalidade (56,58). Dentre os transtornos do sono, queixas de insônia são as mais frequentes na evolução da demência, podendo ocorrer em 25-67% desses indivíduos (20,56,59,60). Dados semelhantes à prevalência dos transtornos do sono de bases populacionais internacionais foram observados em um estudo realizado no Centro Multidisciplinar do Idoso (CMI), da Universidade de Brasília, com 178 portadores de demência (DA ou outras), onde cerca de 30% da amostra apresentava algum TS à admissão (61).

Transtornos do sono apresentam etiologia complexa e multifatorial, como alterações degenerativas no cérebro, morbidade médica e/ou psiquiátrica, ambiente do paciente, medicamentos utilizados no tratamento de doenças crônicas e sintomas comportamentais relacionados à demência (44).

Por muitas décadas, a insônia foi caracterizada como um sintoma, e não uma condição primária (62). Até recentemente, os critérios diagnósticos utilizados a classificavam como primária ou comórbida, dependendo da ausência ou presença de outras condições para as quais acreditava-se que o tratamento da doença de base era suficiente para a resolução de tal transtorno. Entretanto, a fim de uma maior confiabilidade e validade do diagnóstico, assim como uma

proposta terapêutica correta, os critérios mais recentes descritos na 3ª edição da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (CIDS-3) e na 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais (DSM-V) eliminaram essa distinção e consolidaram em um único “transtorno de insônia” (63,64).

As condições coexistentes com a insônia são, muitas vezes, interrelacionadas (65). Os transtornos psiquiátricos, assim como dor crônica, diabetes, artrite, insuficiência cardíaca congestiva podem estar relacionados (66–69). Vale ressaltar que o uso de alguns medicamentos (anti-hipertensivos, quimioterápicos, psicotrópicos, estimulantes do sistema nervoso central, corticoesteróides, descongestionantes, analgésicos), cafeína e álcool são propícios a levar à insônia (43,70,71).

Considerando que a insônia crônica não apresenta remissão espontânea (72) e que afeta a qualidade de vida do paciente, contribuindo também para o surgimento de doenças clínicas e psiquiátricas, faz-se necessário a implementação de um tratamento específico.

### **1.3. Instrumentos de mensuração do sono em DA**

As ferramentas empregadas para a mensuração dos transtornos do sono vão desde a avaliação subjetiva, por meio da aplicação de questionários específicos, aos métodos paramétricos, incluindo registros actigráficos ou polissonográficos diurnos ou noturnos (40,73).

A polissonografia (PSG) é considerada o padrão-ouro nos estudos do sono (57). Avalia diversos parâmetros, tais como sua arquitetura e integridade, assim como distúrbios respiratórios, que auxiliam no diagnóstico diferencial da insônia e percepção inadequada do sono de outros distúrbios. No entanto, a sua especificidade em uma única noite é muito limitada no diagnóstico de insônia,

uma vez que pacientes com percepção inadequada do sono podem não revelar nenhuma alteração específica ao exame enquanto outros, com transtorno de insônia, podem não dormir bem em sua primeira noite no laboratório, devido à mudança do seu ambiente habitual (74,75). Ademais, a acurácia da eletroencefalografia para identificação de períodos de sono e vigília é limitada, e o uso desse método em pacientes com demência é questionável (76,77).

O uso da PSG em pacientes com DA é restrito, sendo recomendada a actigrafia como ferramenta adjuvante para a medição da duração do sono e outros padrões que possam caracterizar certos distúrbios circadianos, sobretudo a insônia (76,78,79). O actígrafo é um aparelho portátil, de punho, que emprega o acelerômetro miniaturizado para medir o grau e intensidade do movimento corporal. Dispõe-se de memória digital suficiente para gravar por várias semanas, em intervalos regulares, o movimento da pessoa que o utiliza, traduzindo através de modernos softwares, parâmetros capazes de estimar os padrões do sono (80).

Nesse sentido, a actigrafia, um método validado, altamente sensível e confiável, apresenta vantagens como a viabilidade de avaliações domiciliares para indivíduos que não toleram dormir em um ambiente desconhecido (laboratório, por exemplo) e a capacidade de medições objetivas que são representativas das variações diárias e não influenciadas pelas expectativas do paciente (64,79,81–83). A correlação entre actigrafia e PSG em pacientes com demência é aludida entre 61 a 78% para eficiência do sono e 81 a 91% para o tempo total de sono (76).

Em relação às avaliações subjetivas, diferentes questionários e/ou escalas podem ser utilizados na rotina clínica para fins diagnósticos e na monitorização da resposta aos tratamentos instituídos. A má percepção do sono

pelo cuidador, assim como a baixa aderência no preenchimento, faz com que sua acurácia diminua. Outrossim, erros de interpretação, aspectos culturais e pouca validação para a língua portuguesa podem interferir na especificidade e sensibilidade destes métodos para avaliação do sono em DA, sendo seu uso limitado às fases iniciais e moderadas da doença e encorajado como rastreio e/ou complementar para os testes diagnósticos objetivos, como a actigrafia (40,78,79,84).

#### **1.4. Tratamento dos transtornos do sono na DA**

As diretrizes e os consensos de especialistas recomendam as intervenções não-farmacológicas como primeira linha, na tentativa da redução de efeitos adversos dos tratamentos farmacológicos, embora a evidência científica de sua eficácia seja limitada (85,86).

As intervenções não-farmacológicas, propostas para melhorar o sono em indivíduos com demência, são frequentemente multifacetadas. Dentre os componentes propostos, incluem as modificações no ambiente (por exemplo, aumento da exposição à luz natural e diminuição do ruído noturno e da luz), alterações na rotina de cuidados (diminuição do tempo diurno na cama e rotinas estruturadas no repouso), intervenções comportamentais (atividade física diurna aumentada e exercícios) ou outras medidas de higiene do sono (evitação de bebidas com cafeína), estimulação sensorial (aromaterapia, toque e massagem, estimulação nervosa elétrica transcutânea), terapias de relaxamento individuais e complementares (por exemplo, acupuntura) e a terapia de luz brilhante (87). Ressalta-se que a implementação da terapia comportamental da higiene do sono, nesses casos, depende de um cuidador e, na prática clínica, é observada

uma baixa aderência, além de uma má percepção do sono por parte dos mesmos (84).

Não há uma terapia específica e segura para o tratamento dos transtornos do sono em pacientes com DA (88,89). As evidências para as estratégias não-farmacológicas são inconclusivas, não demonstrando benefícios claros e consistentes, devido à falta de eficácia em estudos experimentais, em decorrência ao pequeno tamanho da amostra, ausência de rigor metodológico, foco em pacientes com demência grave e aqueles que moram em cenários residenciais (85,87,90–92). Entretanto, a terapia de luz parece ter evidências conclusivas como componente de uma intervenção multidimensional e atividades sociais individualizadas (88,93–95).

Portanto, o tratamento farmacológico constitui um suporte a curto prazo para os transtornos do sono em pacientes com demência. Embora existam evidências empíricas limitadas para a segurança e o uso a longo prazo nesses indivíduos, fármacos utilizados para tratamento de insônia em adultos, como os antidepressivos com efeitos sedativos, os benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos, os antipsicóticos, a melatonina e o agonista dos receptores melatoninérgicos, os anti-histamínicos, alguns anticonvulsivantes e o antagonista dos receptores de orexina são comumente empregados (44,96). Detalhes desses fármacos são fornecidos pela Tabela 1.

Os antidepressivos são frequentemente prescritos nos idosos com DA para o tratamento dos transtornos de sono. Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina são os mais comumente prescritos, embora o uso de citalopram tenha demonstrado aumento na gravidade do transtorno do sono/comportamento noturno (97). Evidências apontam que trazodona 50 mg/noite pode aumentar o tempo total de sono noturno e a eficiência do sono na



DA (em 42 minutos e em 8,5%, respectivamente) (98). Em relação à mirtazapina, dados evidenciam aumento da sonolência diurna, sem melhora na eficiência ou duração do sono noturno (99). Embora sejam eficazes na diminuição da latência do sono, esses medicamentos também apresentam efeitos colaterais indesejáveis, incluindo sonolência, sedação, tonturas e ganho de peso na população idosa.

Em relação aos fármacos hipnosedativos, particularmente os benzodiazepínicos (BZDs) e os não-benzodiazepínicos, são os medicamentos mais utilizados nos TS quando indicado para uso por curto período de tempo (44). Os não-benzodiazepínicos, também conhecidos como fármacos-Z (zolpidem, zopiclona, eszopiclona e zaleplona), apresentam efeitos hipnóticos significativos, promovendo a redução da latência, melhora da qualidade e aumento da duração das fases 2 e 3 (ondas lentas) do sono (100,101), paradoxalmente aos dos BZDs, que são responsáveis por reduzirem o sono profundo, levarem à dependência, tolerância, insônia rebote, risco de efeitos residuais diurnos e comprometimento da função cognitiva e psicomotora (102). Não há, ao nosso conhecimento, estudos clínicos controlados que avaliam a eficácia e segurança dos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos para os TS em pacientes com DA.

Medicamentos antipsicóticos atípicos, sobretudo a quetiapina, também têm sido utilizados de forma *off label* no auxílio do sono de indivíduos com DA (103). Entretanto, a utilização dessa classe de medicamentos não é isenta de riscos, podendo produzir efeitos colaterais, tais como sonolência excessiva, sintomas extrapiramidais, anormalidades da marcha, incontinência urinária, astenia, dentre outras (104,105).

No que diz respeito ao uso de melatonina e/ou agonista dos receptores melatoninérgicos (ramelteona) na farmacoterapia dos transtornos do sono em demência, não foram encontradas evidências definitivas de melhorias nas principais medidas actigráficas, em ensaios clínicos randomizados e controlados (57).

Os anti-histamínicos, sobretudo a difenidramina, são utilizados como auxiliares do sono para idosos. Entretanto, seu uso nessa faixa etária deve ser desencorajado devido a altas taxas de efeitos adversos, como sedação, comprometimento cognitivo, aumento da sonolência diurna e efeitos anticolinérgicos (106).

Estudo recente realizado com um antagonista do receptor de orexina, o suvorexanto, para o tratamento da insônia em pacientes com provável demência de Alzheimer leve a moderada demonstrou resultados promissores, com melhora no tempo total de sono de aproximadamente 73 minutos, após 4 semanas de uso (107).

**Tabela 1- Principais fármacos com propriedades na indução e/ou manutenção do sono.**

Fármaco	Faixa de dose (mg/dia)	Dose para idosos (mg/dia)	Meia-vida aproximada (h) em adultos	Efeitos adversos principais	Efeitos no sono
<b>Agonistas dos receptores benzodiazepínicos</b>					
<b>Benzodiazepínicos</b>					
Alprazolam	0,5- 4,0	0,25- 0,75	11-16,3	Tontura, sonolência, confusão mental, ataxia, amnésia, incoordenação motora, sintomas gastrointestinais.	- Latência para o início do sono: ↓ - Efeitos sobre o sono NREM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↓</li> <li>• Estágio N2: ↑</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↓</li> </ul> - Efeitos sobre o sono REM: ↓ - Eficiência do sono: ↑
Estazolam	1-2	0.5	10-34		
Clordiazepóxido	10-80	10	5-30		
Diazepam	5 - 20	2,5-10	3-48		
Clorazepato	15-60	7,5-30	35-200: metabólito ativo- nordiazepam		
Bromazepam	1,5-12	0,75-6	20		
Clonazepam	0,25-6	0,125-3	20-40		
Clozazolam <sup>¢</sup>	1-6	0,5-3	66		
Flunitrazepam	0,5 – 2	0,5- 1	16- 35: fármaco 28: metabólito ativo		
Lorazepam	1- 2	0,5- 1	12-16		

Midazolam	7,5-15	3,75-7,5	90-150		
Nitrazepam	5- 10	2,5-5	25		
Flurazepam	15–30	15	47–100		
Oxazepam <sup>¢</sup>	20-60	15-30	5-20		
Quazepam <sup>¢</sup>	7.5– 15	7.5	25-41: metabólitos quazepam e 2- oxoquazepam: 70-75: metabólito Ndesakyl-1- oxoquazepam		
Temazepam <sup>¢</sup>	7.5-30	7.5	6–16		
Triazolam <sup>¢</sup>	0.25– 0.5	0.125– 0.25	1.5–5.5		
<b>Não-benzodiazepínicos <sup>¥</sup></b>					
Eszopiclone	2–3	1–2	5–5.8	Paladar desagradável, boca seca, tontura, sonolência, amnésia, sintomas gastrointestinais	- Latência para o início do sono: ↓ - Efeitos sobre o sono NREM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔</li> <li>• Estágio N2: ↑</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↔</li> </ul>
Zaleplon <sup>¢</sup>	10–20	5– 10	1	Tonturas, cefaleia, sintomas	- Efeitos sobre o sono REM: ↔

				gastrointestinais, mialgia, sonolência diurna, amnésia	- Eficiência do sono: ↑
Zolpidem	5 <sup>a</sup> –10	5	1.4–4.5	Sonolência diurna,	
Zolpidem CR	6.25 <sup>a</sup> – 12.5	6.25	1.6–3.6	tontura, amnésia,	
Zolpidem SL	1.75 <sup>a</sup> – 3.5	1.75	1.4–3.6	sintomas gastrointestinais	
Indiplona LI <sup>¢</sup>	5–10	5	1.25	Sonolência diurna,	
Indiplona LC <sup>¢</sup>	15-30	15	6-8	tontura	
<b>Agonista do receptor da melatonina</b>					
Ramelteona	8	8	2.6	Sonolência diurna, tontura, fadiga	- Latência para o início do sono: ↓ - Efeitos sobre o sono NREM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔</li> <li>• Estágio N2: ↑</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↓</li> </ul> - Efeitos sobre o sono REM: ↔ - Eficiência do sono: ↑

Antidepressivos					
Doxepina <sup>c</sup>	3-6	3	10-30	<p>Sonolência diurna. Em doses mais altas, sonolência diurna, tontura, confusão, visão turva, boca seca, constipação, retenção urinária, arritmias, hipotensão ortostática e ganho de peso.</p> <p>Exacerbação de pernas inquietas, movimentos periódicos dos membros ou distúrbio do comportamento do sono REM</p>	<p>- Latência para o início do sono: ↓</p> <p>- Efeitos sobre o sono NREM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔</li> <li>• Estágio N2: ↑</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↔</li> </ul> <p>- Efeitos sobre o sono REM: ↔</p> <p>- Eficiência do sono: ↑</p> <p>OBS: baixas doses</p>

Amitriptilina	50–100	20	10-28, incluindo o metabólito nortriptilina	Sonolência diurna, tontura, confusão, visão turva, boca seca, constipação, retenção urinária, arritmias, hipotensão ortostática, ganho de peso. Exacerbação de pernas inquietas, movimentos periódicos dos membros ou distúrbio do comportamento do sono REM	<p>- Latência para o início do sono: ↓</p> <p>- Efeitos sobre o sono NREM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: n.a</li> <li>• Estágio N2: n.a</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↑</li> </ul> <p>- Efeitos sobre o sono REM: ↓</p> <p>- Eficiência do sono: ↑</p>
Mirtazapina	15–45	7.5–15	20–40	Sonolência diurna, tontura, aumento do apetite, constipação, ganho de peso	<p>- Latência para o início do sono: ↔</p> <p>- Efeitos sobre o sono NREM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↓</li> <li>• Estágio N2: ↔</li> </ul>

					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↑</li> </ul> <p>- Efeitos sobre o sono REM: ↔</p> <p>- Eficiência do sono: ↑</p>
Trazodona	50–100	25-50	7	Sonolência diurna, tontura, cefaleia, visão turva, boca seca, arritmias, hipotensão ortostática, priapismo	<p>- Latência para o início do sono: ↔</p> <p>- Efeitos sobre o sono NREM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔/↓</li> <li>• Estágio N2: ↔/↓</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↔/↑</li> </ul> <p>- Efeitos sobre o sono REM: ↔/↓</p> <p>- Eficiência do sono: ↔</p>
<b>Anticonvulsivantes</b>					
Gabapentina	300–600	300	5–7	Sonolência diurna, tontura, instabilidade emocional, ataxia, tremor, visão turva, diplopia, nistagmo,	<p>- Latência para o início do sono: ↔</p> <p>- Efeitos sobre o sono NREM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔</li> <li>• Estágio N2: ↔</li> </ul>



				mialgia, edema periférico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↑</li> </ul> <p>- Efeitos sobre o sono REM: ↔</p> <p>- Eficiência do sono: ↑/↔</p>
Pregabalina	50–100	25–50	6	Sonolência diurna, tontura, ataxia, edema periférico	<p>- Latência para o início do sono: ↓</p> <p>- Efeitos sobre o sono NREM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔</li> <li>• Estágio N2: ↔</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↑</li> </ul> <p>- Efeitos sobre o sono REM: ↓</p> <p>- Eficiência do sono: ↑</p>
<b>Antipsicóticos</b>					
Olanzapina	5–10	5	21–54	Sonolência diurna, tontura, tremor, agitação, astenia, sintomas extrapiramidais, boca seca,	<p>- Latência para o início do sono: ↓</p> <p>- Efeitos sobre o sono NREM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔</li> <li>• Estágio N2: ↔/↑</li> </ul>

				dispepsia, constipação, hipotensão ortostática, ganho de peso, diabetes mellitus de início recente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↑</li> </ul> - Efeitos sobre o sono REM: ↓/↔/↑ - Eficiência do sono: ↑
Quetiapina	25–200	25	6	Sonolência diurna, tontura, astenia, boca seca, dispepsia, constipação, hipotensão ortostática, ganho de peso, diabetes mellitus de início recente	- Latência para o início do sono: ↓ - Efeitos sobre o sono NREM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔</li> <li>• Estágio N2: ↑</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↓/↑</li> </ul> - Efeitos sobre o sono REM: ↓ - Eficiência do sono: ↑
<b>Agentes de venda livre</b>					
Difenidramina	50 (de cloreto de difenidramina) 76 (de citrato	25	2.4–9.3	Sonolência diurna, tontura, discinesia, boca seca, desconforto	- Latência para o início do sono: ↓ - Efeitos sobre o sono NREM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: n.a</li> <li>• Estágio N2: n.a</li> </ul>

	de difenidramina)			epigástrico, constipação, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↔/↑</li> <li>- Efeitos sobre o sono REM: ↓</li> <li>- Eficiência do sono: ↓/↔/↑</li> </ul>
Melatonina	Dosagens não determinadas empiricamente	Dosagens não determinadas empiricamente	0.5	Dificuldade de concentração, tontura, fadiga, cefaleia, irritabilidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Latência para o início do sono: ↓</li> <li>- Efeitos sobre o sono NREM <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estágio N1: ↔</li> <li>• Estágio N2: ↔</li> <li>• Estágio de ondas lentas (SWS): ↔</li> </ul> </li> <li>- Efeitos sobre o sono REM: ↔</li> <li>- Eficiência do sono: ↑</li> </ul> <p>OBS: melatonina de liberação prolongada</p>

**Fonte:** desenvolvido pelo autor, a partir de Morin & Benca, 2017, Pinto Jr et al, 2010 e Cordioli, 2015 (108–110); **Nota:** ↔ sem alteração; ↑ aumenta; ↓ diminui; <sup>a</sup> dose inicial recomendada para mulheres; LI: liberação imediata; LC: liberação controlada; mg: miligramas; \* Hipnóticos aprovados pela FDA; † não comercializados no Brasil.

### 1.5. Zolpidem: um hipnótico ideal?

Os fatores altamente relevantes para um hipnótico ideal vêm sendo debatidos há décadas. Propriedades farmacocinéticas como o tempo de concentração máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) do fármaco e sua meia-vida ( $T_{1/2}$ ), além do perfil de ligação ao receptor e sua via de metabolização, são fatores importantes na escolha de um fármaco para o tratamento do transtorno do sono (100).

A velocidade de ação, assim como a duração do seu efeito podem determinar a promoção do início rápido do sono e a propensão para eventos adversos. Em consequência disso, aqueles que apresentam metabólitos secundários ativos podem aumentar a sedação diurna, a dificuldade no despertar e efeitos adversos residuais (“efeito ressaca”, por exemplo). Atenção especial deve ser dada aos idosos, devido às modificações nos parâmetros farmacocinéticos que acompanham o envelhecimento, como taxa de absorção, distribuição e eliminação dos fármacos, podendo necessitar de uma dose ajustada em relação à comumente indicada clinicamente (111,112).

O tempo requerido para alcançar a concentração máxima do fármaco é decisivo para a velocidade do efeito clínico. Um  $T_{m\acute{a}x}$  superior a 2 h é potencialmente ineficaz para um início rápido do sono. Fármacos com curto tempo de meia-vida são susceptíveis à ineficácia na manutenção do sono (113). Em contraste, aqueles com mais de 6 h tendem a permanecer por um tempo maior que o desejado, provocando sedação residual na manhã seguinte (114). Seguindo esse raciocínio, os fármacos-Z possuem tais propriedades, ou seja, curto  $T_{1/2}$  e mínimos efeitos residuais (115).

O zolpidem, um hipnosedativo pertencente à classe das imidazopiridinas, foi o primeiro agonista seletivo do receptor  $GABA_A$ , para a subunidade  $\alpha 1$ . Foi desenvolvido em 1980, mas com sua utilização apenas em 1992, após a

liberação do comprimido oral de liberação imediata, para o tratamento de insônia (116). Com a finalidade de tratar os pacientes que apresentavam dificuldades em iniciar e/ou manter o sono, foi aprovada em 2005, sua formulação de liberação prolongada (117). Na perspectiva do tratamento da insônia inicial, em 2008, uma formulação spray oral do zolpidem foi lançada no mercado (118). Nesse passo, formulações sublinguais foram aprovadas para administração ao deitar e outra específica para o despertar do meio da noite, com a dificuldade em retornar o sono (116,119,120).

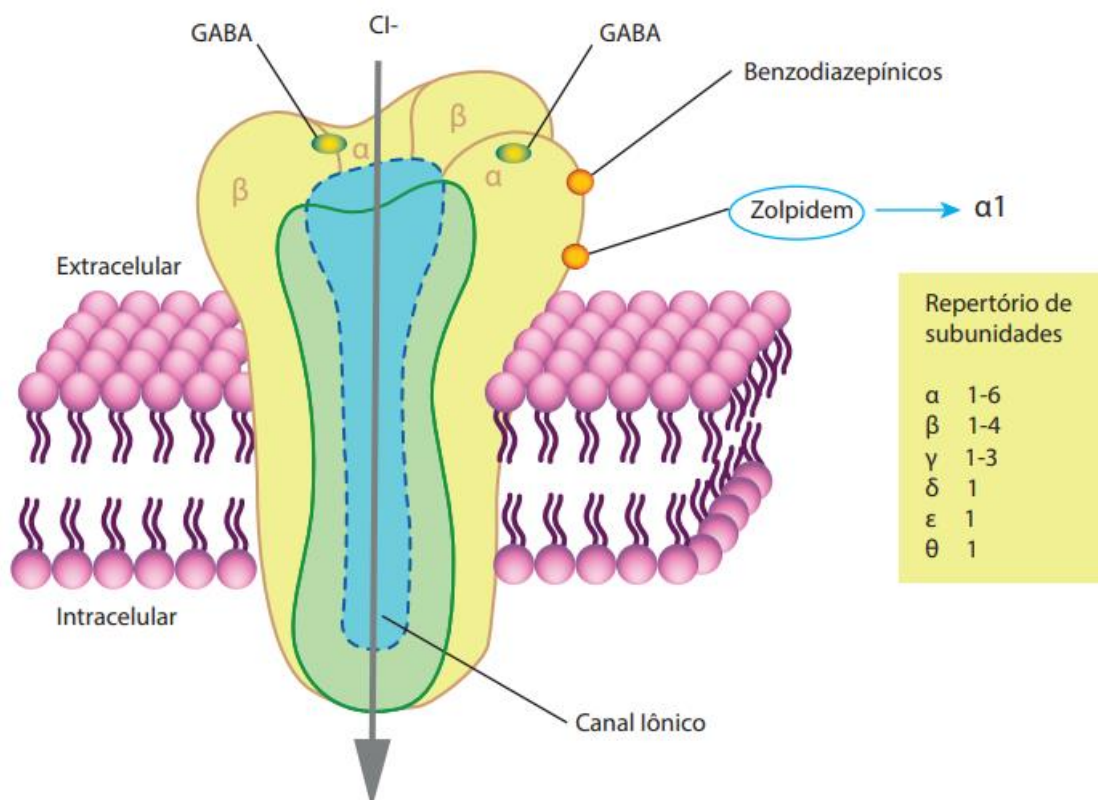
### *Mecanismo de ação*

O GABA é o principal neurotransmissor inibitório e o mais amplamente distribuído no sistema nervoso central dos vertebrados (121,122). A neurotransmissão mediada pelo GABA envolve a ação nos receptores pós-sinápticos e extra-sinápticos de duas categorias principais: GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub> (123). Os receptores GABA<sub>A</sub> são canais iônicos (de cloreto) pentaméricos transmembranares, ativados pelo GABA e formados pelo conjunto combinatório de várias subunidades agrupadas de acordo com a similaridade da sequência em  $\alpha$  (1–6),  $\beta$  (1–4),  $\gamma$  (1–3),  $\delta$ ,  $\epsilon$  e  $\theta$  (124).

A maioria são do tipo GABA<sub>A</sub>, compostos pelas subunidades  $\alpha 1$   $\beta 2$   $\gamma 2$ , ainda que os receptores  $\alpha 3$   $\beta 3$   $\gamma 2$  e  $\alpha 2$   $\beta 3$   $\gamma 2$  também sejam altamente prevalentes (125,126). Embora haja diferenças em sua distribuição, dados de imunohistoquímica sugerem que as subunidades  $\alpha 1$  e  $\gamma 2$  são as mais amplamente expressas. As subunidades  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 6$  têm distribuições mais circunscritas, que geralmente não se sobrepõem. Por exemplo, as subunidades  $\alpha 5$  são altamente localizadas no bulbo olfativo, no hipotálamo e no hipocampo, enquanto as subunidades  $\alpha 4$  estão concentradas no tálamo,

hipocampo, tubérculo olfativo e gânglios da base. Existe, ainda, uma distribuição paralela da subunidade  $\delta$  à das subunidades  $\alpha 4$ , no tálamo, estriado, camadas externas do córtex e no hipocampo (122).

O zolpidem exibe uma afinidade 10 vezes maior para o sítio de ligação dos receptores benzodiazepínicos  $\alpha 1$  do que para os receptores  $\alpha 2$  e/ou  $\alpha 3$ , assim como uma afinidade praticamente negligenciável às subunidades  $\alpha 5$ , o que confere a ele propriedades hipnóticas muito fortes, efeitos ansiolíticos, miorelaxantes e propriedades anticonvulsivas muito fracas (127–129). A Figura 2 representa a estrutura pentamérica do receptor GABA e o repertório de suas subunidades, assim como o sítio de ligação do zolpidem.



**Figura 2** – Representação do receptor GABA e suas subunidades.

Fonte: desenvolvida pelo autor

### *Características farmacológicas*

A farmacocinética do zolpidem difere em relação à apresentação do fármaco e às diferenças individuais. Suas principais características estão reportadas no Quadro 2.

**Quadro 2- Características gerais das diversas formulações do zolpidem**

<b>Apresentação</b>	<b>Dose indicada (mg)</b>	<b>Tmax (h)</b>	<b>T ½ (h)</b>
Zolpidem	5-10	1-2	1,5-2,4
Zolpidem LP	6,25-12,5	1,5-2,5	2,8-2,9
Zolpidem oral spray *	5-10	0,9	2,7-3,0
Zolpidem sublingual	5	0,6-1,25	1,4-3,6

**Fonte:** desenvolvido pelo autor, a partir de Gunja N, 2013; Lupin Pharmaceuticals, 2015; MAGNA Pharmaceuticals, 2016; Purdue Pharma, 2003; Roehrs, Diederichs, & Roth, 2011 (130-134).

**Nota:** LP= liberação prolongada; \* não disponível no Brasil.

O zolpidem é rapidamente absorvido e sua biodisponibilidade absoluta é de cerca de 70%. Sua metabolização ocorre preferencialmente a nível hepático, por oxidação e hidroxilação, sobretudo pelo complexo CYP3A4 (com possível participação do CYP1A2 e CYP2D6). Sua excreção, por via urinária, se dá principalmente como metabólitos inativos. Sofre interferência dos alimentos, com redução da concentração plasmática em 25% e prolongamento do tempo de pico de concentração plasmática em 60% (101).

No que se refere à segurança, o zolpidem não apresenta, de forma significativa, efeitos residuais no dia seguinte, assim como não há prejuízo da memória, insônia rebote e tolerância (evidências objetivas em estudos de até 35

dias). A síndrome de abstinência não foi observada quando respeitados a dose e duração do tratamento. Dados relacionados ao potencial de abuso são limitados (135). Os eventos adversos mais comumente observados, com diferenças estatisticamente significantes ao placebo, a curto prazo, são sonolência (2%), tontura (1%) e diarreia (1%) e a longo prazo, tonturas (5%) e sensação de embriaguez (3%) (136). Interações medicamentosas previsíveis são descritas no Quadro 3.

### Quadro 3- Possíveis interações medicamentosas do zolpidem

Fármaco- Z	Farmacodinâmica	Farmacocinética	Farmacocinética
	Aumento ou diminuição do efeito do zolpidem	Aumento do efeito do zolpidem	Diminuição do efeito do zolpidem
Zolpidem	- Depressores do SNC (incluindo benzodiazepínicos e etanol) - Clorpromazina - Flumazenil - ISRS	- Antifúngicos azóis - Cimetidina - Ciprofloxacino - Fluvoxamina - Inibidores de protease	- Rifampicina - Carbamazepina - Erva de São João

**Fonte:** desenvolvido pelo autor, a partir de Hesse, Von Moltke & Greenblatt, 2003; Hojo Y et al., 2011; Vlase, Popa, Neag, Muntean, Baldea, et al., 2011; Vlase, Popa, Neag, Muntean, & Leucuța, 2011 (137–140). **Nota:** ISRS= inibidores seletivos da recaptção da serotonina; SNC= sistema nervoso central.

Idosos apresentam menor taxa de depuração oral e maior concentração sérica máxima (C<sub>máx</sub>) de zolpidem (141). De maneira idêntica, as mulheres metabolizam a mesma dose do zolpidem de forma mais lenta em relação aos homens, atingindo níveis séricos até 50% maiores. Assim sendo, a dose recomendada é reduzida de 10 mg/dia para 5 mg/dia (128,136,142–144).



Embora a literatura magnifique o significado clínico, funcional e econômico dos transtornos do sono para os idosos com DA e seus cuidadores, evidências gerais de eficácia e/ou efetividade nos tratamentos permanecem insuficientes. Há uma grande necessidade de ensaios pragmáticos para os transtornos do sono em DA, sobretudo na avaliação de medicamentos que estão em uso clínico comum, com baixo potencial de efeitos adversos nessa população, como o zolpidem.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Principal**

Investigar a eficácia e segurança do uso de zolpidem 10 mg, comparado ao uso do placebo, no tratamento da insônia de pacientes com demência de Alzheimer provável.

### **2.2. Exploratórios**

- Investigar o impacto do zolpidem 10 mg, comparado ao placebo, em testes neurocognitivos, principalmente na memória, linguagem, praxia e funções executivas;
- Investigar o impacto do zolpidem 10 mg, comparado ao placebo, na funcionalidade dos pacientes;
- Investigar o efeito do zolpidem 10 mg, comparado ao placebo, sobre o comportamento dos pacientes;
- Investigar a adesão ao tratamento dos pacientes.

### **3. MÉTODO**

#### **3.1. Delineamento e aspectos éticos**

Trata-se de um ensaio clínico, randomizado, triplo-cego (pacientes, avaliadores clínicos e analisadores de dados) e controlado por placebo, com registro actigráfico por 7 dias ao início (*baseline*) e por 14 dias de administração do zolpidem 10 mg ao dia ou placebo (intervenção), com portadores de demência de Alzheimer provável e transtorno de insônia tratados à razão de 1:1.

O estudo foi conduzido em um único serviço geriátrico no Brasil (Centro Multidisciplinar do Idoso do Hospital Universitário de Brasília), entre outubro de 2016 e abril de 2020. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UnB, sob número 002262/2016, e foi conduzido em conformidade com as normas da Declaração de Helsinkí. O estudo encontra-se cadastrado na plataforma *ClinicalTrials* do *US National Institutes of Health* (NIH), sob o número NCT03075241. Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por escrito foi obtido de cada cuidador formal e/ou representante legal.

#### **3.2. Triagem e critérios de elegibilidade para participantes**

##### *Crítérios de inclusão e exclusão*

Para inclusão no estudo, foram triados indivíduos de ambos os sexos, com idade  $\geq 55$  anos com diagnóstico de transtorno neurocognitivo maior (segundo critérios do DSM-V) (63) compatível com provável DA (critérios do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* - NINCDS-ADRDA) (18) acompanhado de quadro clínico de transtorno de insônia, segundo critérios do

DSM-V (63) e do inventário neuropsiquiátrico (NPI) (145) sobre distúrbios de comportamento noturno (frequência e intensidade  $\geq 2$ ). Critérios adicionais consistiram em:

- a) Escore isquêmico de Hachinski  $\leq 4$  (146);
- b) MEEM  $\leq 24$  (147);
- c) Escore na escala de depressão de Cornell  $< 6$  (148).
- d) Tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética de crânio nos 12 meses que antecederam o rastreo consistente com o diagnóstico de provável DA sem outras comorbidades clinicamente importantes (ausência de infarto lacunar em área cortical estratégica ou de eventos clínicos sugestivos de acidente vascular cerebral ou outra doença intracraniana);
- e) Medicções estáveis ao menos nas 4 semanas que antecederam ao rastreo e sem mudança da dose no período do estudo;
- f) Condições físicas que possibilitem utilização do aparelho de actigrafia, no membro superior, durante o período do estudo;
- g) Viver na comunidade e permanecer no mesmo domicílio durante o período de estudo, sem perspectivas de mudanças nesse intervalo;
- h) Cuidador ou familiar habilitado a assinar o TCLE;
- i) Residir com familiar ou cuidador disposto a assumir o papel de cuidador principal durante o período de estudo, inclusive para acompanhar o paciente às visitas ao centro de estudo, responder perguntas acerca dos detalhes ocorridos com o paciente durante o período de estudo, fornecer a medicação e relatar possíveis eventos adversos;

- j) Cuidador com desgaste mínimo, avaliado pelo item do NPI, que trata sobre distúrbios do comportamento noturno  $\geq 2$  (leve) – esse item varia de 0 (nenhum desgaste) a 5 (extremo desgaste).

O uso de antipsicóticos e antidepressivos com características sedativas foi permitido caso prescritos antes dos 30 dias que antecederam a visita de triagem, desde que tenham permanecido estáveis durante triagem, avaliação inicial e intervenção.

Pacientes eram excluídos se apresentassem:

- 1- Condição médica insegura ou instável que o impedisse do uso da medicação;
- 2- Transtorno do sono associado a doença aguda, delirium ou intensa agitação;
- 3- Critérios clínicos (DSM V) para o espectro da esquizofrenia e outros transtornos psicóticos (63);
- 4- Relutância em manter abstinência de cafeína após as 14h, durante o período de estudo;
- 5- Relutância em manter ingestão alcoólica limitada a 2 doses/dia e somente 1 dose após as 18 horas durante o período de estudo;
- 6- Em uso de fármacos com importante efeito colinérgico ou anticolinérgico;
- 7- Sintomas psiquiátricos ou comportamentais intensos o bastante no rastreio que justificasse, segundo a opinião do investigador, o início de psicotrópico ou um aumento da dose de antipsicótico já utilizado;
- 8- Disfagia que impossibilitasse a ingestão oral do fármaco/placebo

### 3.3. Procedimentos

Este estudo incluiu períodos e procedimentos sucessivos que compreenderam a triagem de pacientes para admissão no estudo (rastreo), a avaliação inicial (*baseline*) e o tratamento (intervenção) com zolpidem 10 mg e/ou placebo. Cada paciente triado admitido no estudo foi submetido a período inicial de avaliações que consistiam de exame físico com aferição de sinais vitais, avaliação neurológica breve e colocação do actígrafo no pulso dominante para obtenção de registros por sete dias. Os dados actigráficos de cada sujeito foram extraídos após este período de *baseline* e analisados acerca da qualidade e variáveis do sono, assim como os critérios de inclusão e exclusão foram revisados. Cada caso de suspeição de insônia foi confirmado por registro actigráfico que demonstrasse tempo médio total de imobilidade < 7 horas por noite e/ou  $\geq 3$  despertares. Subsequentemente, eram aplicados testes para a avaliação neurocognitiva (teste de dígitos na ordem direta e inversa; subtestes do WAIS-III - códigos e pesquisa de símbolos; teste de trilhas A e B; teste de fluência verbal) e os seguintes instrumentos: índice de Katz, escala clínica de demência (CDR), escala de depressão de Cornell e inventário neuropsiquiátrico - item transtorno do sono e do comportamento noturno.

Cerca de uma semana após concluída a avaliação inicial, o actígrafo era recolocado em cada sujeito e fornecido ao cuidador um frasco randomizado e mascarado por código alfa-numérico, contendo cápsulas. Cada cuidador era orientado a administrar uma única cápsula ao paciente até às 21 h e conduzi-lo à cama em seguida, ao longo de um período de 14 dias. Os registros dos dados actigráficos foram realizados por duas semanas. Durante todo o período do estudo, o paciente foi instruído a não realizar mudanças nas medicações de uso contínuo e orientado a evitar o uso de bebidas ricas em xantinas após às 14 h,

assim como a limitar o uso de álcool ao máximo de duas doses por dia, sendo somente uma dose permitida após às 18 h. Os pacientes foram advertidos a ter prudência em qualquer atividade potencialmente perigosa no período matutino, antes de saber como os medicamentos do estudo os afetaram. Após o período de intervenção (14 dias), os dados actigráficos foram extraídos e os mesmos testes e escalas cognitivos da fase de avaliação inicial, com exceção da escala de depressão de Cornell, foram reaplicados.

### **3.4. Instrumentos**

#### ***Actígrafo***

Os actígrafos utilizados neste estudo são do modelo ActTrust®-AT0503 (Condor Instruments®- Figura 3), com os dados actigráficos analisados por meio do software ActStudio® (versão 1.0.5.3). A detecção e os registros dos dados foram realizados através do método *wake threshold selection*, onde, diferentemente do “*zero-crossing method*”, computa a quantidade de tempo por época que o nível do sinal produzido em resposta ao movimento está acima de algum limiar (149).

O algoritmo de Cole et al (1992) (150) foi utilizado para estimar a duração de sono e vigília, onde sua precisão é de aproximadamente 90% de concordância quando comparado à PSG (83,150). O início de cada fase foi definido como um intervalo de 10 minutos de imobilidade para início do sono e de 10 minutos de agitação para término do sono (*sleep interval detection algorithm*). Após o tratamento computadorizado dos dados, para cada sujeito, foi obtido um actigrama (Figura 4) e o sumário das médias dos intervalos (Figura 5).

Análise actigráfica consiste em um método recomendado para estudos com fármacos hipnóticos em pacientes com demência (79).



**Figura 3-** Imagem representativa do dispositivo actigráfico utilizado no estudo.





**Figura 4** - Imagem representativa de actigrama obtido com o estudo.

RESUMO ESTATÍSTICO									OPÇÕES DE ESTATÍSTICAS	
	Hora que Deitou	Hora que Levantou	Tempo na Cama (horas)	Tempo Total de Sono (horas)	Latência (horas)	Eficiência do Sono (%)	WASO (minutos)	#Despert.		
Min	13:45:01	14:15:01	00:02:00	00:00:00	00:00:00	0.00%	00:00:00	0	<b>Início do Dia</b> Hora que Deitou : 12:00:00 H. que Levantou : 12:00:00	
Máx	10:44:01	10:46:01	10:33:00	09:05:00	00:22:00	100.00%	01:52:00	21	<b>Ações Rápidas</b> <input type="button" value="Períodos Principais de Sono"/> <input type="button" value="Selecionar Todas as Linhas"/> <input type="button" value="Desmarcar Todas as Linhas"/>	
Méd	23:33:36	02:43:08	03:09:31	02:32:14	00:03:00	65.19%	00:31:17	4.58824		
O parâmetro 'Hora que Deitou' está considerando o horário de início do dia como 12:00:00. O parâmetro 'Hora que Levantou' está considerando o horário de início do dia como 12:00:00.										
ESTATÍSTICAS										
	Dia da Semana	Data	Hora que Deitou	Hora que Levantou	Tempo na Cama (horas)	Tempo Total de Sono (horas)	Latência (horas)	Eficiência do Sono (%)	WASO (minutos)	#Despert.
<input checked="" type="checkbox"/>	Segunda-feira	29/05/2017 +1	22:11:01	07:14:01	09:03:00	07:08:00	00:03:00	78.82%	01:52:00	11
<input checked="" type="checkbox"/>	Terça-feira	30/05/2017	08:34:01	08:36:01	00:02:00	00:00:00	00:00:00	0.00%	00:00:00	0
<input checked="" type="checkbox"/>	Terça-feira	30/05/2017	14:13:01	14:15:01	00:02:00	00:02:00	00:00:00	100.00%	00:00:00	0
<input checked="" type="checkbox"/>	Terça-feira	30/05/2017	15:24:01	16:05:01	00:41:00	00:07:00	00:22:00	17.07%	00:12:00	3
<input checked="" type="checkbox"/>	Terça-feira	30/05/2017 +1	21:49:01	06:39:01	08:50:00	07:08:00	00:02:00	80.75%	01:40:00	12
<input checked="" type="checkbox"/>	Quarta-feira	31/05/2017	08:31:01	08:33:01	00:02:00	00:00:00	00:00:00	0.00%	00:00:00	0
<input checked="" type="checkbox"/>	Quarta-feira	31/05/2017	13:48:01	14:17:01	00:29:00	00:11:00	00:00:00	37.93%	00:18:00	1

**Figura 5** - Imagem representativa do sumário das médias dos intervalos.

### ***Testes neurocognitivos e escalas***

Na tentativa de avaliar o impacto do zolpidem e do placebo nas principais funções cognitivas que abrangem memória, atenção, linguagem, funções executivas, conceituação e abstração e habilidades construtivas, foram utilizados testes neurocognitivos e escalas validadas para essas finalidades.

O diário do sono foi utilizado de forma complementar às análises actigráficas, com o objetivo de definir a janela de análise do período do sono, ou seja, o tempo que o paciente permaneceu na cama e fora da mesma.

### ***Mini-exame do Estado Mental***

O MEEM (Anexo C) é constituído de duas partes, uma que abrange orientação, memória e atenção, com pontuação máxima de 21 pontos e, outra que aborda habilidades específicas como nomear e compreender, com pontuação máxima de 9 pontos, totalizando um escore de 30 pontos (147). É observada clara e forte influência da escolaridade sobre os escores totais do

MEEM (151). Os valores mais altos do escore indicam maior desempenho cognitivo, enquanto pontuações entre 0 e 24 são sugestivos de quadro demencial (152).

Foram utilizadas as recomendações sugeridas por Folstein et al (152), entretanto com algumas adaptações para o uso em nosso meio, propostas por Brucki et al (2003) (151). Para avaliação da orientação, foi solicitado que o examinando respondesse as seguintes questões: Qual é o dia da semana, dia do mês, mês e ano no qual nos encontramos? Qual a hora aproximada, local específico (andar ou setor), instituição (residência, hospital, clínica), bairro, cidade e estado no qual nos encontramos?

Para a verificação da capacidade de registro, foram proferidas três palavras (VASO, CARRO e TIJOLO) pausadamente e com dicção clara. O examinando foi orientado a repeti-las logo após, em qualquer ordem. Registrado o número de palavras evocadas. Para a certeza que o examinando adquiriu as três palavras para a evocação tardia, foram permitidas até três replicações. Referente às provas de atenção e cálculo, foi solicitado que o examinando realizasse os seguintes cálculos: 100-7; 93-7; 86-7; 79-7; 72-7. Posteriormente à etapa anterior, foi solicitado que o examinando respondesse ao seguinte comando: “Há alguns minutos, o Sr (a) repetiu uma série de três palavras. Por favor, diga-me agora quais ainda se lembra”, no intuito do julgamento de sua capacidade de evocação.

Para o exame da linguagem, foi solicitado ao examinando que nomeasse os seguintes objetos: caneta e relógio. Solicitado, ainda, que repetisse a seguinte frase (pronunciada em voz alta, bem articulada e lentamente): “NEM AQUI, NEM ALÍ, NEM LÁ”. Foi dada ao entrevistado uma folha de papel, na qual encontrava-se escrito, em letras grandes: “FECHE OS OLHOS”. Requisitou-se que o mesmo

lesse o papel e obedecesse ao comando da frase. Subsequentemente, foi solicitada o cumprimento da instrução: “Vou lhe dar um papel e quando eu o entregar, pegue com sua mão direita, dobre-o na metade com as duas mãos e coloque no chão”. Ademais, foi requisitado ao entrevistado que escrevesse uma frase completa, de sua escolha, em um papel em branco. Por fim, foi fornecida uma prancha contendo o desenho de dois pentágonos com intersecção de um ângulo e solicitado ao examinando que reproduzisse tal desenho, em uma folha em branco.

#### *Índice de Katz*

O Índice de Katz (Anexo C) teve como objetivo avaliar as atividades de vida diária para mensurar a capacidade funcional do idoso no desempenho de seis funções. Foram direcionadas, ao cuidador, questões referentes à necessidade do paciente em desenvolver as seguintes atividades: tomar banho, vestir-se, ir ao banheiro, transferir-se, ter continência e alimentar-se.

Uma pontuação igual a 6 indicou que o idoso era dependente em todas as funções, ou seja, não possuía habilidade para desempenhar tarefas cotidianas. Pontuação entre 1 e 5 indicou uma dependência parcial, podendo o idoso requerer ou não de auxílio. Pontuação igual a zero identificou que o idoso era independente, ou seja, não necessitava de auxílio para desempenhar as atividades cotidianas.

#### *Escala de Depressão de Cornell*

Durante a aplicação do questionário (Anexo C), solicitou-se que cada cuidador explicasse seu entendimento baseando nos sintomas do paciente,

ocorridos na semana anterior à entrevista. Foram realizadas as seguintes perguntas:

- a- Sinais relacionados ao humor: ansiedade, tristeza, falta de reatividade a eventos prazerosos, irritabilidade
- b- Distúrbios do comportamento: agitação, retardo motor, queixas físicas múltiplas, perda do interesse
- c- Sinais físicos: perda do apetite, perda de peso, falta de energia
- d- Funções cíclicas: variação diurna do humor, dificuldade em iniciar o sono, despertares múltiplos durante o sono, despertar precoce pela manhã.
- e- Distúrbio ideativo: ideação suicida, autoestima pobre, pessimismo, delírios congruentes com o humor.

Foi atribuída uma pontuação a cada item (0 = ausente; 1 = leve ou intermitente; 2 = grave), sendo que a opção “incapaz de avaliar” também foi proposta. Escore total correspondeu a 38 pontos. Valores menores que 6 foram classificados como ausência de depressão, maiores que 10 para provável depressão e maiores que 18 para depressão maior.

#### *Inventário Neuropsiquiátrico- NPI*

A avaliação dos transtornos do sono e do comportamento noturno (Anexo C), mensurados pelo NPI, procedeu-se com as seguintes perguntas, apresentando opções de respostas dicotômicas, direcionadas ao cuidador:

O(a) paciente:

- a- Tem dificuldade para adormecer?
- b- Se levanta a noite (não foi considerado se 2 vezes a noite para ir ao banheiro e dormisse imediatamente)?

- c- Perambula, anda de um lado para o outro ou se envolve em atividades inadequadas para noite?
- d- Acorda você durante a noite?
- e- Acorda a noite, se veste e planeja sair pensando que já é de manhã e que está na hora de começar o dia?
- f- Acorda de manhã muito cedo (mais cedo do que o seu hábito)?
- g- Dorme excessivamente durante o dia?
- h- Tem algum outro comportamento à noite que incomoda você?

A frequência dos sintomas e/ou comportamentos foram mensuradas através das seguintes pontuações: 1 ponto quando os mesmos ocorreram ocasionalmente (menos que 1 vez por semana), 2 pontos quando ocorreram às vezes (cerca de 1 vez por semana), 3 pontos quando o(s) sintoma(s) manifestaram frequentemente, ou seja, várias vezes por semana mas menos que todos os dias e 4 pontos quando fossem muito frequentemente (uma vez ou menos por dia durante todas as noites).

Em relação à gravidade, os sintomas e/ou comportamentos foram graduados e pontuados conforme a intensidade, a saber: 1 ponto quando os mesmos eram leves (não eram particularmente perturbadores); 2 pontos quando moderados, ou seja, os comportamentos noturnos perturbavam o paciente e o sono do acompanhante e 3 pontos quando eram graves, onde o paciente ficava muito angustiado à noite e o sono do acompanhante era visivelmente perturbado.

O escore final foi obtido a partir da multiplicação dos escores da frequência pela gravidade dos sintomas e/ou comportamentos.

O nível do desgaste do cuidador foi avaliado através das seguintes pontuações: 0- nada; 1- quase nada; 2- levemente; 3- moderadamente; 4- muito e 5- extremamente.

### *Escala clínica de demência - CDR*

Trata-se de um instrumento dividido em seis categorias cognitivo-comportamentais: memória, orientação, julgamento ou solução de problemas, relações comunitárias, atividades no lar ou de lazer e cuidados pessoais (Anexo C). Cada uma dessas seis categoriais foram classificadas em 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável), 1 (demência leve), 2 (demência moderada) e 3 (demência grave), exceto a categoria cuidados pessoais, que não teve o nível 0,5. A categoria memória foi considerada principal, ou seja, com maior significado e as demais categorias foram secundárias. No intuito de classificar o mais adequadamente possível cada categoria, foi solicitado ao informante que contasse fatos do cotidiano do paciente, comparando-os ao seu desempenho passado. A classificação final do CDR foi obtida pela análise dessas classificações por categorias, obedecendo um conjunto de regras elaboradas e validadas, apresentadas no Quadro 4 (153).

#### **Quadro 4 - Regras gerais para a classificação pelo *Clinical Dementia Rating***

1- M= 2 ou mais Sec; CDR= M
Exceto:
2- M = 0; 2 Sec = M e 3 Sec ≠ 0; CDR = 0,5.
Outras situações:
3- M = 0,5; demais Sec 0; CDR= 0,5.
4- M ≥ 1; demais Sec <1; CDR= 0,5.
5- M = 1 Sec; 2 Sec < M; 2 Sec >M; CDR= M.
6- M > 2 Sec e < 3 Sec; CDR= M
7- M < 2 Sec e > 3 Sec; CDR= M
8- M < ou > 4 Sec;
CDR = maior das Sec, exceto quando as categorias forem 0 e M= 0,5 (regra 3).

**Fonte:** desenvolvido pelo autor, a partir de Morris JC, 1993 (153). **Nota:** M: Memória; Sec: categorias secundárias: orientação, julgamento e solução de problemas, relações comunitárias, lar e passatempos, cuidados pessoais; CDR: Classificação final, 0= normal, 0,5= questionável, 1= leve, 2= moderada e 3= grave.

### *Pesquisa de símbolos*

Correspondeu a uma série de símbolos pareados (Anexo C), cada qual constituindo de um grupo modelo (dois símbolos) e de um grupo de procura (cinco símbolos). Foi solicitado que o examinando, em um tempo limite de 120 segundos, indicasse assinalando no quadro apropriado, se um símbolo-modelo encontrava-se no grupo de procura.

Contar-se-ou o número de respostas marcadas corretamente e de igual forma, somar-se-ou as respostas que não estavam corretas. A pontuação final foi o resultado obtido da subtração do número de erros do número de acertos. A resposta foi considerada incorreta se o examinando marcasse ambos os quadrados (sim e não). Os elementos não respondidos não foram inclusos neste cálculo. Pontuação máxima: 60 pontos.

### *Códigos*

Esse teste (Anexo C) consiste em uma série de números, cada um associado a um símbolo (semelhante a um hieróglifo) correspondente. Usando uma chave, foi solicitado que o examinando desenhasse os símbolos sob o número correspondente, no máximo de quadrados que conseguisse, um após ou outro, sem pular nenhum, dentro de um tempo limite de 120 segundos. A pontuação foi determinada com um ponto para cada símbolo desenhado corretamente dentro do tempo limite e não foram pontuados os itens feitos fora da sequência. Pontuação máxima: 133 pontos.



### *Subteste Dígitos (Teste de dígitos diretos e inversos)*

O teste em questão (Anexo C) foi composto de oito séries para ordem direta e sete para inversa, sendo que as duas tarefas foram aplicadas de forma independente uma da outra. Uma série de sequências numéricas foram apresentadas oralmente, onde o examinando as repetiram literalmente, na ordem direta e inversa. Cada item foi formado de dois conjuntos de dígitos constituindo em duas tentativas, sendo ambas aplicadas. A ordem direta foi aplicada em primeiro lugar, seguida pela inversa, que foi administrada independentemente se o examinando fracassasse totalmente na primeira. A aplicação foi suspensa após o fracasso nas duas tentativas do mesmo item e este subteste não apresentou tempo limite. Pontuação máxima no subteste: 30 pontos (ordem direta: 16 pontos; ordem inversa: 14 pontos) (154).

### *Teste das trilhas A e B*

Consistiu em duas etapas, sendo que, na primeira (trilha A) foi solicitado que o indivíduo tracejasse, com um lápis, linhas conectando 25 números circulos em ordem crescente, dispostos aleatoriamente em uma página. Na segunda etapa (trilha B), o indivíduo foi orientado a traçar linhas conectando alternadamente círculos com 25 letras e números em uma sequência crescente, que se encontram distribuídos de forma aleatória em uma folha (Anexo C). Neste teste, foi avaliado o número de erros cometidos em cada parte (155).

*Teste de fluência verbal, categoria animal.*

Foi solicitado ao indivíduo a maior produção espontânea de animais que recordasse, no intervalo de 60 segundos. A contabilização se deu com o número de animais corretamente verbalizados durante o período estabelecido. Quando o indivíduo falou uma classe (peixe, por exemplo) e uma espécie pertencente a esta classe (bacalhau, por exemplo), apenas a espécie foi considerada correta. Quando o paciente falou apenas a classe, esta foi considerada correta.

As principais características das escalas e testes neurocognitivos estão descritas no Quadro 5.

**Quadro 5 - Principais funções avaliadas pelas escalas e testes neurocognitivos.**

<b>Escalas</b>	<b>Descrição</b>
<b>MEEM</b>	Avalia: memória imediata; orientação temporal e espacial; atenção e cálculo; linguagem - afasia, apraxia e habilidade construcional.
<b>KATZ</b> ‡	Avalia: atividades de vida diária hierarquicamente relacionadas, a fim de mensurar a capacidade funcional no desempenho de seis funções (tomar banho; vestir-se; ir ao banheiro; transferir-se; ter continência; alimentar-se).
<b>NPI – Item 11</b>	Avalia: frequência, gravidade e desgaste do cuidador, das principais alterações do sono em demência.
<b>Escala de depressão de Cornell</b> ‡	Avalia: evolução de sintomas psiquiátricos em pacientes com demência.
<b>CDR</b> ‡	Avalia: cognição e comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente as atividades de vida diária

<b>Subtestes do WAIS-III (<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>)</b>	
✓ <b>Teste de dígitos na ordem direta e inversa</b>	Avalia: memória de curto prazo (direta) e memória de trabalho (inversa).
✓ <b>Pesquisa de símbolos e códigos</b>	Códigos: avalia velocidade de processamento, flexibilidade mental, atenção seletiva e concentrada;  Símbolos: avalia habilidade fluida, velocidade do processamento, organização perceptual, velocidade de operação mental, velocidade psicomotora, atenção, concentração, memória visual de curto prazo, coordenação visuomotora e flexibilidade cognitiva.
✓ <b>Teste de Trilhas A e B</b>	Avalia: atenção seletiva e alternada, rastreamento visual complexo, destreza motora e processos executivos (capacidade inibitória e alternância cognitiva).
<b>Teste de fluência verbal (animais)</b>	Avalia: funções executivas, memória semântica e linguagem.

**Fonte:** desenvolvido pelo autor. **Nota:** \*Cuidador como o informante.

### 3.5- Medidas de resultados

O desfecho primário consistiu no tempo total de sono principal (TTSP), que corresponde ao período de maior duração de sono iniciado a partir das 20h. Desfechos secundários foram: i) percentual do sono noturno (%S), que compreendeu a porcentagem de tempo dormido nas 12 horas noturnas; (ii) tempo acordado após iniciar o sono principal (WASO); (iii) número de despertares durante o sono principal, ou seja, após o início do sono e antes do despertar pela manhã; iv) tempo total de sono diurno (TTSD), compreendido no período contínuo de 12 horas, computados das 08 h às 20h; e v) número de cochilos durante o período diurno, definido como um período de sono (diurno) maior que 10 minutos.

Outros desfechos avaliados foram: i) alterações em escores cognitivos (MEEM teste de dígitos na ordem direta e inversa; subtestes de códigos e de

pesquisa de símbolos do WAIS-III; teste de trilhas A e B; teste de fluência verbal); ii) funcionalidade (índice de Katz); iii) percepção subjetiva de eficácia (subitem do NPI avaliando a percepção do cuidador acerca da gravidade e frequência da insônia pós tratamento). Por fim, realizou-se uma avaliação, segundo escala Likert, com a pergunta: “Com a utilização do medicamento, como está o sono do paciente: Igual, melhor, muito melhor, pior ou muito pior?”.

### **3.6- Avaliações de tolerabilidade e adesão ao tratamento**

Após a intervenção, exames físico e neurológico gerais foram realizados, incluindo aferição de pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca, sinais de sedação e prejuízo aos principais reflexos. A ocorrência de eventos adversos foi coletada por meio de notificação espontânea de pacientes e/ou cuidadores, sendo graduados como leve, moderado, grave ou óbito, segundo a Classificação Internacional para Segurança do Paciente da Organização Mundial de Saúde - Quadro 6) (156). Ademais, alterações pré e pós-tratamento nos resultados do exame físico e quaisquer outras alterações clinicamente significativas foram registrados.

## Quadro 6 - Classificações de eventos adversos segundo a Organização Mundial de Saúde.

<b>Evento adverso leve</b>	quando o paciente apresenta sintomas leves, danos mínimos ou intermediários de curta duração, sem necessidade de intervenções;
<b>Evento adverso moderado</b>	quando o paciente necessita de intervenção, prolongamento da internação, perda de função, danos permanentes ou em longo prazo;
<b>Evento adverso grave</b>	quando o paciente necessita de intervenções para salvar sua vida, grande intervenção cirúrgica ou teve danos permanentes ou em longo prazo, perturbação/risco fetal ou anomalia congênita;
<b>Óbito</b>	dentro das probabilidades, em curto prazo o evento causou ou acelerou a morte.

**Fonte:** desenvolvido pelo autor, a partir de Serman et al., 2009 (156).

Em relação à aderência, a mesma foi avaliada pelo método da contagem de cápsulas para o cálculo da porcentagem ou taxa de cumprimento. Nesse sentido, o cuidador foi orientado para que, ao final do tratamento, retornasse com o frasco contendo as cápsulas não utilizadas. Caso a quantidade de cápsulas ingeridas fosse  $\geq 85\%$  (157), baseado na contagem das mesmas, a adesão foi considerada como adequada. A medida de adesão ao tratamento foi realizada através de um instrumento (Anexo C) (158) para tal escopo.

### 3.7- Método de mascaramento e randomização

O medicamento para o estudo foi preparado pela farmácia-escola de manipulação de medicamentos da Universidade de Brasília pelo método de mascaramento físico. Comprimidos intactos de zolpidem 10 mg obtidos do laboratório Sanofi-Aventis<sup>®</sup>, produtor do medicamento de referência no mercado brasileiro (Stilnox<sup>®</sup>), foram introduzidos em cápsulas gelatinosas duras de

coloração azul e tamanho nº 0, com o volume excedente preenchido com lactose como excipiente. Cápsulas de placebo, idênticas em aparência às aquelas com zolpidem, foram produzidas contendo apenas os excipientes do fármaco industrializado, nas seguintes proporções: celulose microcristalina 35%, amidoglicolato de sódio 3%, hipromelose 3,5%, estearato de magnésio 0,5%, dióxido de silício coloidal 5%, e lactose monohidratada q.s.p 100% (159,160).

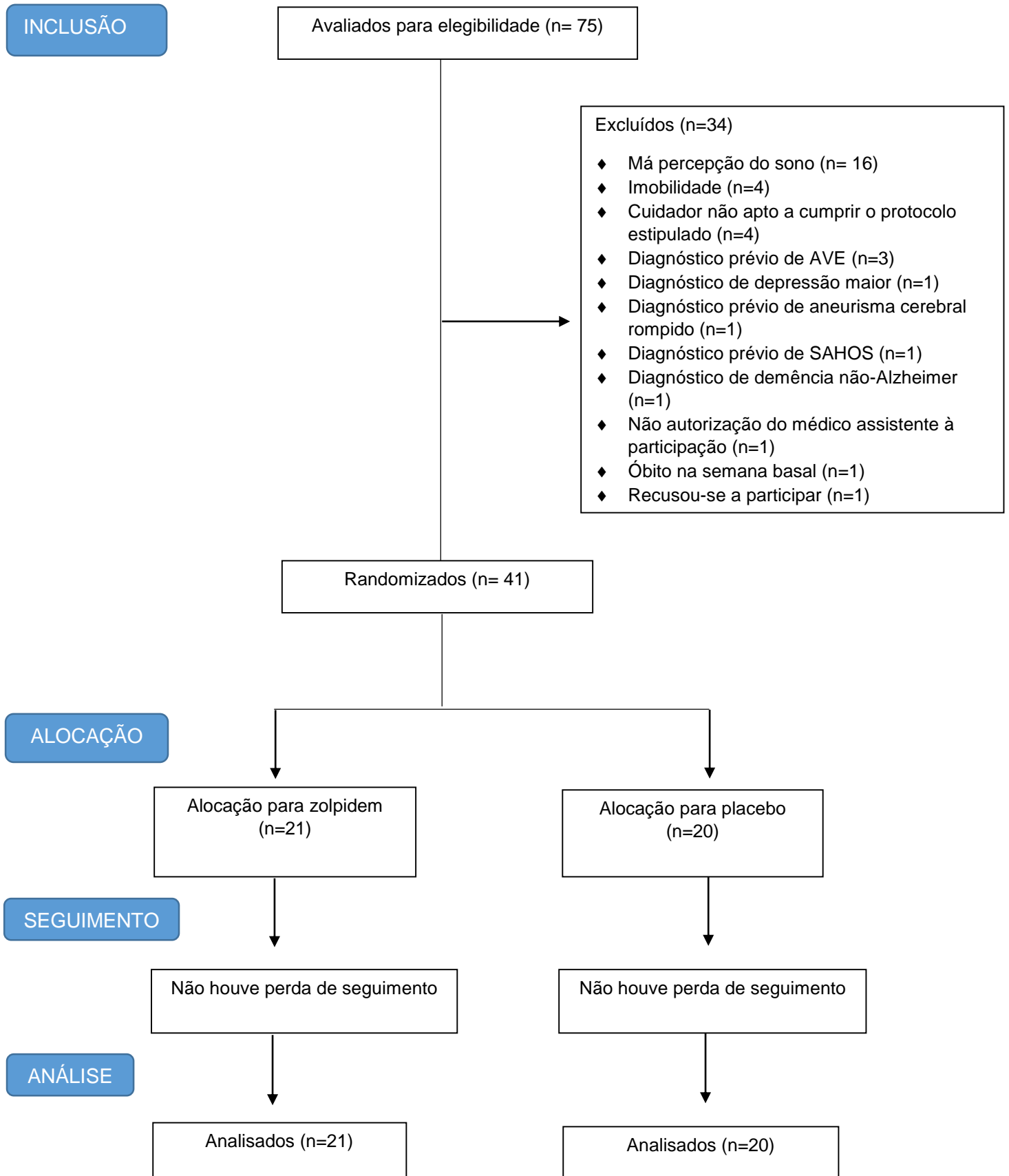
O prazo de validade de cada matéria-prima e do fármaco ativo foi respeitado, sendo preparados novos lotes de produção a cada seis meses, a fim de garantir que o produto final se mantivesse dentro dos limites especificados de pureza, qualidade e identidade (161).

Foram recrutados 75 pacientes, sendo randomizados 41 indivíduos (Figura 6) em 2 grupos [grupo zolpidem 10 mg (n = 21) e grupo placebo (n = 20)], alocados a partir de códigos alfa-numéricos aleatórios de três dígitos cada, gerados por meio do *True Random Number Service*, desenvolvido pela Escola de Ciência da Computação e Estatística em Dublin, Irlanda (disponível pelo endereço eletrônico [www.random.org](http://www.random.org)). Um farmacêutico não envolvido diretamente à assistência prestada aos pacientes foi responsável pela rotulagem, fornecimento dos frascos numerados contendo 15 cápsulas cada, e a guarda da sequência de alocação ocultada até que as intervenções fossem atribuídas e os dados, preparados para análise estatística. A recuperação, leitura e análise dos dados obtidos por actigrafia foram realizados por uma pessoa independente, que não teve contato direto com o paciente e não participou do processo de randomização.

Para casos de urgência médica, foi disponibilizado ao paciente o telefone de contato com o médico pesquisador. Se necessário, a farmacêutica responsável pela randomização seria contatada para rompimento do sigilo.

Nesses casos, a orientação era de interrupção de consumo do produto fornecido, com o registro do motivo de suspensão e exclusão da base de dados analisada pelo estudo.

O esquema representativo das fases do ensaio clínico está descrito na Figura 7.



**Figura 6-** Fluxograma dos sujeitos ao longo da pesquisa.

**Nota:** SAHOS: síndrome da apneia hipopneia obstrutiva do sono



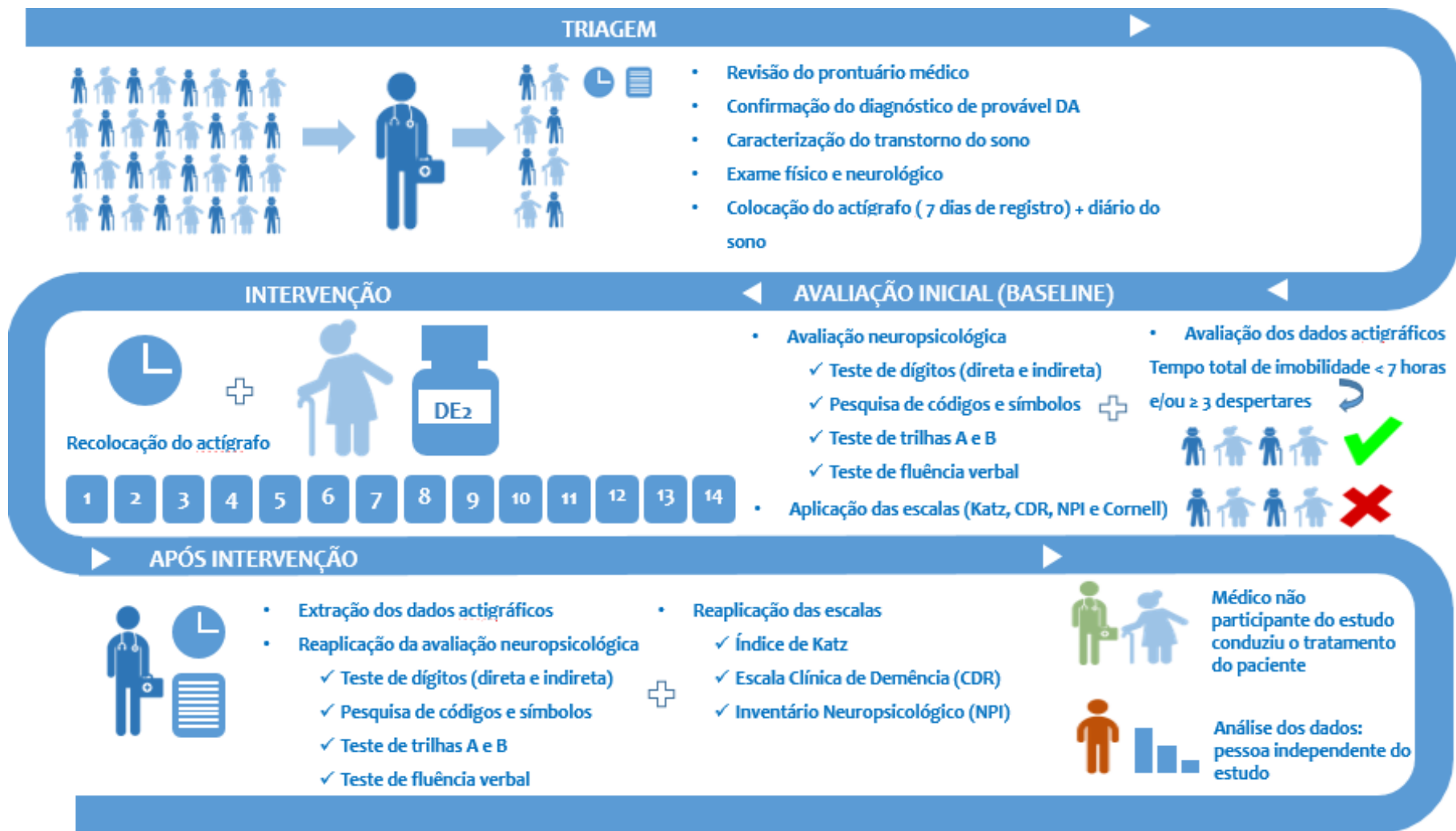


Figura 7- Esquema representativo das fases do ensaio clínico.

### **3.8. Análise estatística**

As medidas de linha de base nos dois grupos foram comparadas utilizando o teste  $X^2$  (ou teste exato de Fisher em caso de frequência esperada  $< 1$ ) para variáveis categóricas, e usando o teste  $t$  para medidas pareadas para dados contínuos com distribuição normal ou o teste U de *Mann-Whitney* para variáveis com distribuição não gaussianas.

Utilizamos um modelo linear geral de análise de covariância (ANCOVA) para comparar variações de parâmetros em relação à linha de base (delta) entre os grupos tratados ou não-tratado com zolpidem. Escores de variação foram considerados variáveis dependentes, enquanto o tipo de tratamento foi a variável independente e os valores basais de cada variável foram co-variáveis no modelo. Para indicar a diferença líquida entre os braços de tratamento, foram adicionados os valores da mudança média absoluta de cada braço. A hipótese nula foi rejeitada em cada teste estatístico quando  $p$  foi menor que 0,05. A análise foi realizada usando RStudio Team, version 2015.

### **3.9- Conflito de interesse**

Nenhum dos membros desse ensaio clínico (pesquisador principal e colaboradores) recebe apoio financeiro da indústria farmacêutica ou de qualquer outra fonte patrocinadora alheia a fontes regulares de fomento à ciência e tecnologia.

#### 4- RESULTADOS

##### *Características dos pacientes do estudo e medidas de linha de base*

As características basais dos pacientes eram semelhantes nos dois grupos de ensaio. A Tabela 2 fornece características clínicas e demográficas do conjunto de pacientes que concluíram o protocolo previsto neste ensaio clínico, conformando amostra com idade média de  $81.2 \pm 6.0$  anos e com composição em 58.5% pelo sexo feminino. Quanto ao nível educacional, 41.5% possuíam escolaridade igual ou superior a 4 anos, com a maioria da amostra (61.0%) composta por viúvos. O grupo exibia escore médio no MEEM da ordem de 10 pontos, com estadiamento pelo CDR compatível com 22.0% ( $n = 9$ ) em estágio demencial leve, 34.1% ( $n = 14$ ) em estágio moderado e 43.9% ( $n = 18$ ) em estágio grave. Nossa amostra não apresentava transtorno depressivo enquanto comorbidade prevalente, com uma pontuação média na escala de depressão de Cornell de 4.0. Em relação ao uso de psicofármacos, a maioria utilizava anticolinesterásicos ( $n = 24$ , 58.5%) e antidepressivos ( $n = 22$ , 53.6%), havendo também importante consumo de antipsicóticos ( $n = 16$ , 39.0%), memantina ( $n = 13$ , 31.7%), e outros hipnóticos ( $n = 13$ , 31.7%).

No que concerne às medidas actimétricas de sono, embora o valor basal médio da amostra total revelasse tempo total de sono principal ( $414.0 \pm 109.2$  min) alinhado à preconização da Academia Americana de Medicina do Sono (66), a amostra recrutada apresentou perfil compatível com transtorno de insônia pela elevada frequência de despertares noturnos ( $6.7 \pm 4.1$  despertares) e extensão do tempo acordado após início do sono noturno ( $45.6 \pm 29.7$  min),

assim como pela baixa eficiência do sono noturno ( $65.5 \pm 14.5$ ). Ademais, foi observada sonolência importante, representada pelo tempo total de sono diurno de  $167.2 \pm 146.5$  min e elevado número de cochilos diurnos ( $4.0 \pm 1.8$  episódios). Nenhum destes parâmetros se mostrou diferir entre os braços de intervenção na linha de base do estudo.

No tocante às avaliações cognitiva e funcional, os grupos também apresentaram características basais semelhantes. Escores médios indicaram indivíduos parcialmente dependentes para atividades de vida diária (4.3 como índice médio de Katz) e com comprometimento evidente nas memórias de curta e longa durações, assim como no desempenho médio nas funções executivas de memória operacional, controle inibitório e flexibilidade cognitiva (4.4 no teste de dígitos; 0.7 na pesquisa de símbolos; 2.7 nas codificações de dígitos e símbolos; 21.35 e 25.0 nas trilhas A e B, respectivamente; 4.65 no teste de fluência verbal).

Em relação aos transtornos do sono e do comportamento noturno, nossa amostra apresentava indivíduos com escores médios de 7.85 (valor máximo: 12), o que denotava tendências à maiores frequência e gravidade. Com referência ao desgaste do cuidador, escores médios de 3.65 traduziam uma intensidade moderada deste parâmetro.

**Tabela 2 - Características clínicas, demográficas, psicométricas e actigráficas dos pacientes que concluíram o protocolo clínico.**

<b>Variáveis</b>	<b>Grupo Zolpidem (N= 21)</b>	<b>Grupo Placebo (N= 20)</b>	<b>Parâmetros estatísticos</b>	<b>Valor p</b>
<b>Idade, anos</b>	81.8 ± 5.0	80.7 ± 6.9	t = 0.58; df = 34.6	0.564 <sup>a</sup>
<b>Feminino</b>	12 (57.1)	12 (60.0)	$\chi^2 = 0.03$ ; df = 1	0.853 <sup>c</sup>
<b>Estado civil</b>				0.298 <sup>d</sup>
Casado	7 (33.3)	6 (30.0)		
Viúvo/ Viúva	14 (66.7)	11 (55.0)		
Divorciado	0	3 (15.0)		
<b>Nível educacional</b>			$\chi^2 = 2.11$ ; df = 2	0.347 <sup>c</sup>
Analfabeto	5 (23.8)	7 (35.0)		
< 4 anos	5 (23.8)	7 (35.0)		
≥ 4 anos	11 (52.4)	6 (30.0)		
<b>CDR</b>			$\chi^2 = 3.26$ ; df = NA*	0.240 <sup>c</sup>
1	3 (14.3)	6 (30.0)		
2	6 (28.6)	8 (40.0)		
3	12 (57.1)	6 (30.0)		
<b>Escala de Depressão Cornell</b>	4.2 ± 1.0	3.7 ± 1.1	W = 276	0.073 <sup>b</sup>
<b>Pacientes em uso de:</b>				
Anticolinesterásicos	11 (52.4)	13 (65.0)	$\chi^2 = 0.67$ ; df = 1	0.412 <sup>c</sup>
Memantina	9 (42.8)	4 (20.0)	$\chi^2 = 2.47$ ; df = 1	0.116 <sup>c</sup>
Antipsicóticos	10 (47.6)	6 (30.0)	$\chi^2 = 1.33$ ; df = 1	0.248 <sup>c</sup>
Outros hipnóticos	9 (42.8)	4 (20.0)	$\chi^2 = 2.47$ ; df = 1	0.116 <sup>c</sup>
Antidepressivos	10 (47.6)	12 (60.0)	$\chi^2 = 5.98$ ; df = 5	0.308 <sup>c</sup>
<b>Medidas actigráficas</b>				
TTSP (min)	420.0 ± 110.4	408.0 ± 108.0	W = 224	0.728 <sup>b</sup>
WASO (min)	49.9 ± 31.5	41.3 ± 27.9	t = 0.92; df = 38.8	0.361 <sup>a</sup>

Despertares (n°)	7.9 ± 4.9	5.5 ± 3.3	t= 1.90; df = 35.2	0.070 <sup>a</sup>
%Sono	69.1 ± 12.4	61.9 ± 16.5	t= 1.56; df = 35.4	0.126 <sup>a</sup>
TTSD (min)	164.3 ± 158.3	170.1 ± 134.6	W= 195	0.705 <sup>b</sup>
Cochilos (n°)	3.9 ± 1.5	4.0 ± 2.0	t = -0.16; df = 35.5	0.876 <sup>a</sup>
<b>Outros resultados:</b>				
Índice Katz	4.1 ± 1.5	4.4 ± 1.7	W = 185	0.504 <sup>b</sup>
MEEM	7.9 ± 6.6	11.8 ± 7.2	t = -1.78; df = 38.2	0.081 <sup>a</sup>
Teste de dígitos na ordem direta e inversa (soma)	3.5 ± 3.0	5.3 ± 3.9	W = 155	0.151 <sup>b</sup>
Pesquisa de símbolos	0.4 ± 1.2	1.0 ± 3.6	W = 198	0.647 <sup>b</sup>
Codificação de Dígitos- Símbolo	2.9 ± 12.0	2.5 ± 11.0	W = 219	0.679 <sup>b</sup>
Teste de trilha A	22.1 ± 7.3	20.6 ± 8.6	W = 228	0.586 <sup>b</sup>
Teste de trilha B	25.7 ± 0.9	24.3 ± 5.8	W = 223	0.591 <sup>b</sup>
Fluência verbal	4.7 ± 5.7	4.6 ± 4.6	W = 194	0.676 <sup>b</sup>
NPI	7.9 ± 2.6	7.8 ± 2.6	W = 219	0.808 <sup>b</sup>
Desgaste do cuidador	3.6 ± 1.2	3.7 ± 0.9	W = 198	0.752 <sup>b</sup>

**Nota:** Dados expressos como média ± DP ou número absoluto (e proporção). CDR: Classificação Clínica da Demência; DA: doença de Alzheimer; MEEM: mini exame do estado mental; min: minutos; n°: número; NPI: inventário neuropsiquiátrico; TTSP: tempo total do sono principal; TTSD: tempo total de sono diurno; WASO: despertar noturno após o início do sono; % Sono: porcentagem de sono noturno.

Os testes estatísticos foram os seguintes: <sup>a</sup> t de Student, <sup>b</sup> Mann-Whitney, <sup>c</sup>  $\chi^2$ , <sup>d</sup> exato de Fisher.  
\* Devido à má distribuição  $\chi^2$ , o valor de p foi calculado usando simulação de Monte Carlo.

### *Adesão ao tratamento e monitoramento de segurança*

Os participantes que completaram o protocolo experimental apresentaram alta taxa de adesão (85% ou mais) ao longo do estudo. A contagem de pílulas indicou que cinco pacientes (quatro sob terapia com zolpidem) não tomaram uma dose, enquanto dois pacientes (sob terapia com zolpidem) falharam em duas doses. Nenhum sujeito abandonou o estudo por intolerância ao tratamento. Eventos adversos foram relatados em três pacientes do grupo zolpidem, todos de intensidade leve (danos mínimos e/ou intermediários, de curta duração e sem necessidade de intervenção (156)), que não prejudicaram a participação no estudo, a saber: piora da agitação e alucinação nas primeiras três horas após ingestão do fármaco (♀), confusão mental associada à perambulação (♂) e sonolência matinal com queda da própria altura (♀). Não houve relatos de eventos adversos no grupo placebo.

### *Resultados de eficácia sobre o sono*

Análise de covariância confirmaram que usuários de zolpidem 10 mg, em comparação ao placebo, não demonstraram diferença estatisticamente significativa em TTSP ( $p= 0.802$ ), mas exibiram redução da ordem de 22 minutos ( $p = 0.029$ ) em tempo acordado após iniciar o sono, assim como redução média da ordem de 1 episódio de despertar noturno ( $p < 0.001$ ). Ressalta-se que o placebo não produziu efeitos sobre quaisquer dos desfechos relacionados ao sono (Tabelas 3 e 4).

Ademais, os resultados da ANCOVA não demonstraram efeitos significativos em sonolência diurna ou nos demais desfechos relacionados ao sono. A análise subjetiva do sono não revelou efeito do zolpidem segundo escores do NPI. Em relação à impressão global do tratamento, a avaliação

subjetiva do sono proporcionada pelos cuidadores indicou que após a utilização do zolpidem, 19.0% e 47.6% dos pacientes apresentaram um padrão do sono classificado como melhor ou muito melhor em relação ao estado pré-tratamento, respectivamente. Análises estatísticas revelam tendência à significância (teste exato de Fisher;  $p= 0.085$ ), apesar de as observações relatadas a partir do grupo placebo indicarem proporções mais modestas, de apenas 10% dos pacientes apresentando padrão de sono melhor e de 25% com padrão muito melhor segundo a opinião do cuidador.

#### *Desfechos de funcionalidade e cognição*

Conforme apresentado na Tabela 4, houve desempenho significativamente reduzido no teste de pesquisa de símbolos (-1.3 no escore;  $p= 0.025$ ) entre usuários de zolpidem. Não houve impactos sobre a funcionalidade para nenhum dos grupos.



<b>TABELA 3. Comparação dos resultados do sono mensurados antes e após o tratamento</b>							
Variável (pontos)	Média do grupo Zolpidem [IC 95%]		Média do grupo Placebo [IC 95%]		Diferença do zolpidem versus placebo [IC 95%]	Valor-F (df)	Valor $p^a$
	Linha de base	Pós-tratamento	Linha de base	Pós-tratamento			
TTSP (min)	420.0 [372.6, 467.4]	387.6 [343.8, 431.4]	410.4 [363.0, 457.8]	370.8 [327.6, 414.6]	17.0 [-46.5, 80.6]	0.06 (1;38)	0.802
WASO (min)	49.9 [36.4, 63.3]	42.8 [30.5, 55.1]	41.4 [29.0, 53.5]	64.9 [38.6, 91.2]	-22.1 [-55.2, 8.3]	5.17 (1;38)	0.029
Despertares (nº)	7.9 [5.8, 10.0]	6.2 [4.7, 7.7]	5.5 [4.1, 6.9]	7.3 [5.6, 8.9]	-1.1 [-3.4, 1.2]	14.16 (1;38)	< 0.001
%Sono	69.0 [63.7, 74.4]	63.6 [57.7, 69.6]	61.9 [54.7, 69.1]	58.7 [50.6, 66.7]	5.0 [-5.4, 15.3]	0.37 (1;38)	0.545
TTSD (min)	164.3 [96.5, 232.0]	137.3 [73.6, 201.0]	170.1 [111.1, 229.1]	172.8 [105.6, 240.1]	-35.5 [131.1, 60.1]	1.98 (1;38)	0.168
Cochilos (nº)	3.9 [3.2, 4.5]	3.3 [2.6, 4.0]	4.0 [3.1, 4.8]	4.3 [3.6, 5.0]	-1.0 [-2.0, 0.1]	3.19 (1;38)	0.082
NPI	7.9 [6.8, 9.0]	3.8 [2.6, 5.0]	7.8 [6.7, 8.9]	5.2 [3.7, 6.8]	-1.5 [-3.5, 0.6]	2.8 (1;38)	0.100
Desgaste	3.6 [3.1, 4.1]	2.1 [1.5, 2.7]	3.7 [3.3, 4.0]	2.7 [2.2, 3.3]	-0.6 [-1.5, 0.2]	1.6 (1;38)	0.219

**Nota:** Dados expressos como a média [e intervalo de confiança (IC) de 95%]. Min: minutos; nº: número; TTSP: tempo total do sono principal; WASO: despertar noturno após o início do sono; % Sono: porcentagem de sono noturno; TTSD: tempo total de sono diurno; Média da linha de base = média ao longo do período de triagem de 7 dias; Média pós-tratamento = média ao longo de 14 dias de tratamento. <sup>a</sup> Comparações feitas usando uma análise de covariância entre grupos (ajustada).

<b>TABELA 4. Avaliações cognitivas e funcionais antes e após o tratamento</b>							
Variável (pontos)	Média do grupo Zolpidem [IC 95%]		Média do grupo Placebo [IC 95%]		Diferença do zolpidem versus placebo [IC 95%]	Valor-F (df)	Valor <i>p</i> <sup>a</sup>
	Linha de base	Pós-tratamento	Linha de base	Pós-tratamento			
MEEM	7.9 [5.1, 10.8]	8.3 [5.4, 11.2]	11.8 [8.6, 15.0]	12.0 [8.7, 15.3]	-3.7 [-8.3, 0.8]	0.1 (1,38)	0.755
Teste de dígitos na ordem direta e inversa (soma)	3.5 [2.2, 4.8]	3.6 [2.1, 5.0]	5.3 [3.6, 7.1]	5.9 [4.0, 7.8]	-2.3 [-4.8, 0.15]	0.6 (1,38)	0.447
Pesquisa de símbolos	0.4 [-0.1, 0.9]	0.3 [-0.1, 0.7]	1.0 [-0.6, 2.6]	1.6 [-1.0, 4.2]	-1.3 [-4.1, 1.5]	5.5 (1,38)	0.025
Codificação de Dígitos-Símbolo	2.9 [-2.2, 8.1]	3.0 [-2.6, 8.7]	2.5 [-2.1, 7.2]	7.7 [-5.3, 20.8]	-4.7 [-19.7, 10.3]	2.8 (1,38)	0.103
Teste de trilha A	22.1 [19.0, 25.2]	22.1 [19.0, 25.2]	20.6 [16.9, 24.4]	21.6 [18.2, 25.0]	0.5 [-4.2, 5.3]	2.1 (1,38)	0.155
Teste de trilha B	25.7 [25.2, 26.0]	25.6 [24.9, 26.3]	24.3 [21.8, 26.9]	24.1 [21.5, 26.8]	1.5 [-1.4, 4.3]	0.1 (1,38)	0.732
Fluência verbal	4.7 [2.2, 7.1]	4.0 [2.0, 6.0]	4.6 [2.6, 6.7]	5.3 [3.1, 7.5]	-1.3 [-4.3, 1.7]	3.0 (1,38)	0.092

**Nota:** Dados expressos como a média [e intervalo de confiança (IC) de 95%]. MEEM: Mini Exame do Estado Mental; <sup>a</sup> Comparações feitas usando uma análise de covariância entre grupos (ajustada). Obs: análise não realizada para o Índice de Katz, pois não houve qualquer alteração da variável após aplicação do fármaco.

## 5- DISCUSSÃO

Nesse ensaio clínico triplo-cego e controlado por placebo, estudamos a eficácia e a segurança do hipnótico zolpidem no tratamento do transtorno de insônia em idosos com DA. Apesar do uso de zolpidem 10 mg não ter produzido benefícios sobre o desfecho primário (TTSP), produziu melhora significativa em WASO e despertares noturnos após 14 dias de intervenção. Zolpidem prejudicou o desempenho cognitivo dos pacientes, conforme aferido por teste específico (pesquisa de símbolos), mas sem impactar significativamente a funcionalidade.

O transtorno de insônia em pacientes com DA é um desafio na prática clínica, uma vez que até o momento existem restritas opções terapêuticas. Ademais, há nítida falta de evidências para guiar a intervenção farmacológica sobre transtornos de sono em indivíduos com demência (57). Conforme revisão sistemática realizada pela Cochrane (2016), o uso de trazodona 50 mg aumentou o TTS em 42 minutos e em 8,5% a eficiência do sono, comparado com placebo, em amostra de pacientes com DA (98). Por outro lado, não houve benefícios sobre o sono com o uso de mirtazapina em pacientes com DA (99). Recente estudo utilizando o suvorexanto (10 a 20 mg), um antagonista do receptor de orexina, realizado em 285 pacientes com provável DA e insônia, demonstrou aumento médio de 28 minutos no tempo total de sono após 4 semanas de uso (107). Segundo nosso conhecimento, não há na literatura ensaio clínico randomizado que avaliou a utilização do zolpidem nesse perfil de pacientes.

Baseado nos valores médios das análises actigráficas basais, nossa amostra apresentou uma baixa qualidade de sono, sobretudo às custas de um grande número de despertares noturnos e de um tempo acordado após o início do sono aumentado. Em comparação ao placebo, zolpidem propiciou um

aumento, embora não estatisticamente significante, de 17 minutos em TTSP. De forma significativa, houve uma redução em WASO (22.1 min;  $p=0.029$ ) e em número de despertares noturnos (1.1 episódio;  $p < 0.001$ ). Embora não estatisticamente significante, Krenk et al (2014) (162) encontraram valor objetivo semelhante ao nosso em relação ao tempo total de sono noturno (aumento de 16 minutos) e redução da ordem de 9 despertares por noite ( $p= 0,004$ ) com terapia de zolpidem 10 mg comparada ao placebo em idosos submetidos à cirurgia substitutiva rápida do quadril e joelho. Por outro lado, Kummer et al (1993) (163) utilizaram 20 mg/noite de zolpidem em pacientes psiquiátricos com insônia crônica, referindo ganhos ainda maiores em tempo total de sono noturno (70 a 110 minutos;  $p = 0.02$ ) e redução não significativa em WASO de 17 a 28 minutos comparados aos níveis basais. Chinoy et al (2014) (164) identificaram redução de 5 minutos em WASO ( $p < 0.05$ ) e de 1.7 despertares ( $p < 0.05$ ) no sono de idosos saudáveis que utilizaram zolpidem 5 mg/noite em relação ao placebo, em uma intervenção de curto prazo (2 dias). De forma semelhante, Scharf et al (1991) (165) também encontraram redução de 1 despertar noturno ( $p = 0.428$ ) e redução mais modesta em WASO (11 min;  $p= 0,265$ ) após uso de zolpidem 10 mg, em comparação ao placebo, em idosos saudáveis.

Apesar dos benefícios sobre WASO e despertares noturnos, a falta de ganho significativo sobre TTSP com uso de zolpidem pode ser explicado pela característica da formulação utilizada no estudo (liberação imediata), a qual apresenta tempo de meia-vida entre 1,5 e 2,4 horas (131). Optamos por esta formulação devido às menores taxas de depuração oral (141) e de metabolização do fármaco em idosos (sobretudo mulheres) (142), por determinarem concentração sérica máxima da droga até 50% maior que em adultos jovens (142), sendo fatores com potencial modificador do perfil geral do

sono. Compete investigar se uma formulação de liberação prolongada produziria efeitos mais pronunciados e tão seguros quanto aqueles aqui observados.

Sabe-se ainda que zolpidem exibe afinidade 10 vezes maior por receptores benzodiazepínicos  $\alpha 1$  do que por receptores  $\alpha 2$  e/ou  $\alpha 3$ , assim como uma afinidade praticamente negligenciável às subunidades  $\alpha 5$  (129,166). Modificações na via GABAérgica associadas ao envelhecimento e/ou à neuropatologia da DA por alteração de expressão e/ou função de receptores (redução seletiva da expressão de subunidades GABA<sub>A</sub>  $\alpha 1$ ,  $\alpha 5$  e  $\beta 3$ , por exemplo (125,167)) também podem justificar menor resposta promovida por zolpidem na população estudada.

O zolpidem apresentou boa tolerabilidade. Eventos adversos leves relacionados ao comportamento, cognição e efeito residual matinal foram referidos no grupo zolpidem, sendo a sua maioria no sexo feminino. No geral, esses dados são consistentes com os relatados para o zolpidem em idosos (136). Idealmente, a interferência de qualquer hipnótico nas funções cognitivas e psicomotoras deve ser mínima (168). Nenhum medicamento hipnótico atualmente disponível é verdadeiramente seletivo para um subtipo de receptor. Nesse sentido, tanto uma modulação sutil de um receptor quanto a neurodegeneração de áreas do cérebro vulneráveis a esse processo (por exemplo, hipocampo, córtex, tálamo, amígdala) podem modificar a sua estrutura e afinidade, influenciando não somente na resposta terapêutica como também ocasionando efeitos adversos (129,169).

Embora tenha ocorrido alteração significativa no desempenho do teste de pesquisa de símbolos, o qual avalia as funções executivas (velocidade de processamento e atenção sustentada) e memória operacional, não se espera que esses efeitos negativos tenham real impacto clínico em pacientes na fase

moderada a grave da DA, uma vez que os mesmos já apresentam importantes prejuízos em atividades instrumentais da vida diária (lidar com finanças, dirigir, fazer compras, entre outras). Neste estágio clínico, benefícios sobre a qualidade de vida do paciente ou sobre o desgaste do cuidador propiciados por um padrão de sono melhorado tendem a ser mais vantajosos do ponto de vista clínico. Em uma recente revisão sistemática, dados de ensaios clínicos e estudos observacionais que avaliaram o desempenho psicométrico e/ou psicomotor durante o despertar noturno e/ou os efeitos residuais matinais em idosos sob o uso de zolpidem apontam para perdas mínimas ou inexistentes nesses desfechos; baixa incidência de eventos adversos também foi observada, onde os de maior prevalência foram relacionados ao sistema nervoso central, sendo a maioria evitável quando as doses terapêuticas e o uso racional eram respeitados (135). Ressalta-se que o zolpidem, mesmo na dose recomendada para tratar a insônia, pode interagir com o sistema vestibular, e níveis reduzidos de GABA aumentam a impressão de tontura (170).

Portanto, por presunção, os eventos adversos devem-se: 1) ao fato de que uma possível ocorrência de modulação positiva provocada pelo zolpidem nos receptores  $\alpha 5$  ou  $\alpha 3$  nos pacientes afetados, contribuindo para a sedação, como ocorre aos efeitos prejudiciais cognitivos dos benzodiazepínicos (129,171); 2) pela capacidade que todos os hipnóticos apresentam de reduzir a latência do sono e bloquear a consolidação da memória, ou seja, a transferência da memória de curto prazo para o armazenamento de longo prazo (172); 3) pela razão do canal GABA<sub>A</sub> se abrir rapidamente após a ativação dos seus receptores e, assim, contribuir para a parte inicial do potencial inibitório pós-sináptico e, com isso, poder levar a vários efeitos colaterais indesejados, que vão desde

comprometimento cognitivo e psicomotor, insônia rebote e amnésia anterógrada, até aumento do risco de colisões e quedas motoras (173).

Em nosso estudo, embora tenha-se identificado uma redução da frequência e intensidade dos sintomas de insônia, diminuição no desgaste do cuidador assim como uma melhora da qualidade do sono nas avaliações subjetivas, os dados não apresentaram significância estatística. Apesar de o placebo ter sido projetado nesse estudo especificamente para ser inativo e fisiologicamente ineficaz, fato comprovado pela falta de efeitos terapêuticos observáveis segundo medidas objetivas, uma parcela dos cuidadores (35%) expressou sono de aspecto melhor ou muito melhor. Evidências rigorosas têm demonstrado não somente uma neurobiologia específica e quantificável associada à resposta ao placebo, mas também que o tratamento com o mesmo pode produzir efeitos além daqueles que eram esperados de melhora espontânea ou aumento e/ou diminuição natural dos sintomas, seja pela representação simbólica em relação ao prescritor, de rituais, de expectativas e/ou de esperança (174–176).

A Academia Americana de Medicina do Sono estabelece que os objetivos do tratamento da insônia consistem em melhorar a qualidade e/ou tempo (> 6 horas) do sono noturno, eliminar deficiências diurnas relacionadas à insônia, diminuir a frequência e a duração dos despertares noturnos, e reduzir a latência do sono (66). Ao menos parcialmente, nosso estudo demonstra a eficácia do zolpidem na promoção da melhoria do sono em idosos com DA, e em concordância com o perfil farmacocinético do fármaco.

Apesar de ajustes para múltiplos fatores potenciais de confusão terem sido realizados, algumas limitações podem ser destacadas. Avaliações polissonográficas não foram realizadas, não sendo possível a exclusão da

eventualidade de alguns participantes terem apresentado transtornos primários do sono não diagnosticados, como parassonias. A latência do sono não foi capaz de ser mensurada, devido à ausência e/ou má qualidade no preenchimento, pelos cuidadores, do instrumento diário do sono, assim como pela limitação técnica da actigrafia. Em relação às informações de eventos adversos, a subnotificação e/ou dificuldades no reconhecimento e qualidade de relatos dos mesmos pode ter ocorrido, uma vez que a população estudada apresenta um distúrbio neurocognitivo e a colaboração e observação do cuidador é de fundamental importância nesse processo. Pontos positivos devem ser salientados, como a acurácia clínica para diagnóstico dos casos de DA recrutados, o diagnóstico estabelecido de insônia para cada paciente (objetivo e subjetivo), a abordagem triplo-cega do estudo e a alta aderência dos participantes ao ensaio clínico.

## **6- CONCLUSÃO**

Em síntese, o uso de zolpidem em idosos insones com DA por duas semanas, demonstrou-se seguro e bem tolerado. Zolpidem reduziu o tempo acordado após o início do sono e o número de despertares noturnos, produzindo melhora no padrão do sono. Não foram observados resultados significativos em relação ao tempo total de sono principal.

Estudos futuros devem ser projetados não somente com abordagem em um maior tempo de intervenção, como também considerando outros tipos de formulações, diferentes estágios da doença e efeitos de longo prazo, tanto sobre o sono quanto na funcionalidade e cognição de pacientes insones com DA.



## 7- REFERÊNCIAS

1. Isabel M, Coelho P. Cuidadores : Uma Série De Casos Em Um Serviço De Neurogeriatria. 2006;15(4):587–94.
2. Alzheimer Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement*. 2010;6(2):158–94.
3. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2014;88(4):640–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
4. Disease International. The state of the art of dementia research : New frontiers World Alzheimer Report 2018. *Alzheimer's Dis Int* [Internet]. 2018;1–48. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf>
5. Burlá C, Camarano AA, Kanso S, Fernandes D, Nunes R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciênc saúde coletiva* [Internet]. 2013;18(10):2949–56. Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232013001800019%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232013001000019&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013001800019%5Cnhttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013001000019&lng=en&nrm=iso&tlng=en)
6. Herrera E, Caramelli P, Silveira ASB, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16(2):103–8.
7. Nitrini R, Caramelli P, Herrera EJ, Bahia V, Caixeta L, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2004;18(4):241–6.
8. Engelhardt E, Moreira DM, Laks J, Marinho VM, Rozenthal M, Oliveira AC. Doença de Alzheimer e espectroscopia por ressonância magnética do hipocampo. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(4):865–70.
9. Falco A De, Cukierman DS, Hauser-davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quim*

Nov. 2016;39(1):63–80.

10. Caramelli P, Bottino CMC. Tratando os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD). *J Bras Psiquiatr.* 2007;56(2):83–7.
11. Frota NAF, Nitrini R. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer. *Dement Neuropsychol.* 2011;5(Suppl 1):5–10.
12. Sen D, Majumder A, Arora V, Yadu N, Chakrabarti R. Taming Alzheimer's disease : New perspectives , newer horizons. *Iran J Neurol.* 2017;16(3):146–55.
13. Guimarães TR, Thathiah A. G protein-coupled receptors in neurodegenerative diseases. In: *GPCRs [Internet]. Elsevier; 2020.* p. 335–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128162286000179>
14. Govindpani K, Guzmán BC-F, Vinnakota C, Waldvogel HJ, Faull RL, Kwakowsky A. Towards a Better Understanding of GABAergic Remodeling in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci [Internet].* 2017 Aug 21;18(8):1813. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/8/1813>
15. Chu DCM, Penney JB, Young AB. Quantitative autoradiography of hippocampal GABAB and GABAA receptor changes in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett [Internet].* 1987 Dec;82(3):246–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0304394087902643>
16. Rice HC, de Malmazet D, Schreurs A, Frere S, Van Molle I, Volkov AN, et al. Secreted amyloid- $\beta$  precursor protein functions as a GABA B R1a ligand to modulate synaptic transmission. *Science (80- ) [Internet].* 2019 Jan 11;363(6423):eaao4827. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aao4827>
17. Caramelli P, Barbosa MT. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Rev Bras Psiquiatr.* 2002;24(Supl I):7–10.
18. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology [Internet].*

- 1984;34(7):939–939. Available from:  
<http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.34.7.939>
19. Pessoa RM de P, de Faria SM, de Moraes D, Chagas MHN. Da Demência ao Transtorno Neurocognitivo Maior: Aspectos Atuais/From Dementia to Major Neurocognitive Disorder: Current Aspects. *Rev Ciências Em Saúde* [Internet]. 2016;6(4):5–17. Available from:  
[http://200.216.240.50:8484/rcsfmit/ojs-2.3.3-3/index.php/rcsfmit\\_zero/article/view/606%5Cnhttp://200.216.240.50:8484/rcsfmit/ojs-2.3.3-3/index.php/rcsfmit\\_zero/article/download/606/384](http://200.216.240.50:8484/rcsfmit/ojs-2.3.3-3/index.php/rcsfmit_zero/article/view/606%5Cnhttp://200.216.240.50:8484/rcsfmit/ojs-2.3.3-3/index.php/rcsfmit_zero/article/download/606/384)
  20. Pistacchi M, Gioulis M, Contin F, Sanson F, Marsala SZ. Sleep disturbance and cognitive disorder: epidemiological analysis in a cohort of 263 patients. *Neurol Sci*. 2014;35(12):1955–62.
  21. Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia. *Psychogeriatrics*. 2015;15(1):65–74.
  22. Brzecka A, Leszek J, Ashraf G, Ejma M. Sleep Disorders Associated With Alzheimer’s Disease : A Perspective. *Front Neurosci*. 2018;12:1–10.
  23. Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. *Rev Bras Neurol* [Internet]. 2008;46(1):1–15. Available from:  
<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2010/v46n1/a003.pdf>
  24. Miller MA. The role of sleep and sleep disorders in the development, diagnosis, and management of neurocognitive disorders. *Front Neurol*. 2015;6(OCT).
  25. Nathaniel W, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM. SLEEP - Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015;38(6):843–4.
  26. Mignot E. Why we sleep: The temporal organization of recovery. *PLoS Biol*. 2008;6(4):661–9.
  27. Schwartz MD, Kilduff TS. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatr Clin North Am*. 2015;38(4):615–44.

28. Mrosovsky N. Beyond the Suprachiasmatic Nucleus. *Chronobiol Int* [Internet]. 2003;20(1):1–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1081/CBI-120017811>
29. Gooley JJ, Lu J, Fischer D, Saper CB. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *J Neurosci*. 2003;23(18):7093–106.
30. Pace-Schott EF, Hobson JA. The Neurobiology of Sleep: Genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2002;3(8):591–605. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn895>
31. Gillette MU, Buchanan GF, Artinian L, Hamilton SE, Nathanson NM, Liu C. Role of the M 1 receptor in regulating circadian rhythms. *Life Sci*. 2001;68:2467–72.
32. Jones BE. Arousal Systems. *Soc Biol*. 2003;(1):438–51.
33. Lu J, Sherman D, Devor M, Saper CB. A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature* [Internet]. 2006;441(7093):589–94. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature04767>
34. Mattis J, Sehgal A. Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(4):192–203.
35. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* [Internet]. 1996;271(5246):216–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8539624>
36. Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of Identified Orexin/Hypocretin Neurons across the Sleep-Waking Cycle. *J Neurosci* [Internet]. 2005;25(28):6716–20. Available from: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1887-05.2005>
37. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* [Internet]. 2005;437(7063):1257–63. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature04284>
38. Hut RA, Van der Zee EA. The cholinergic system, circadian rhythmicity,

- and time memory. *Behav Brain Res* [Internet]. 2011;221(2):466–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.11.039>
39. Dijkn D-J, Lazar A. The regulation of human sleep and wakefulness: Sleep Homeostasis and Circadian Rhythmicity. In: Espie CA, Morin CM, editors. *The Oxford Handbook of Sleep and Sleep Disorders* [Internet]. Oxford University Press; 2012. Available from: <http://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780195376203.001.0001/oxfordhb-9780195376203>
  40. Togeiro SMGP, Smith AK. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(SUPPL. 1):8–15.
  41. Guimarães GM. Diagnóstico Polissonográfico. *Pulmão RJ*. 2010;19(22):88–92.
  42. Prerau MJ, Brown RE, Bianchi MT, Ellenbogen JM, Purdon PL. Sleep Neurophysiological Dynamics Through the Lens of Multitaper Spectral Analysis. *Physiology* [Internet]. 2017;32(1):60–92. Available from: <http://physiologyonline.physiology.org/lookup/doi/10.1152/physiol.00062.2015>
  43. Neikrug AB, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the older adult - A mini-review. *Gerontology*. 2010;56(2):181–9.
  44. Deschenes CL, McCurry SM. Current treatments for sleep disturbances in individuals with dementia. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2009;11(1):20–6. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2009054965>
  45. Mander BABA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MPMP, Sperling RA, Al. E, et al. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? *Trends Neurosci* [Internet]. 2016;39(8):552–566. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223616300376>
  46. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. Barker EL, editor.

- Pharmacol Rev [Internet]. 2018 Apr 27;70(2):197–245. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.117.014381>
47. Pace-Schott EF, Spencer RMC. Age-related changes in the cognitive function of sleep [Internet]. 1st ed. Vol. 191, Progress in Brain Research. Elsevier B.V.; 2011. 75–89 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53752-2.00012-6>
  48. Karni A, Tanne D, Rubenstein B, Askenasy J, Sagi D. Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* (80- ) [Internet]. 1994;265(5172):679–82. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.8036518>
  49. Spiegel R, Herzog A, Koberle S. Polygraphic sleep criteria as predictors of successful aging: An exploratory longitudinal study. *Biol Psychiatry*. 1999;45(4):435–42.
  50. Tworoger SS, Lee S, Schernhammer ES, Grodstein F. The Association of Self-Reported Sleep Duration, Difficulty Sleeping, and Snoring With Cognitive Function in Older Women. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2006;20(1):41–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002093-200601000-00008>
  51. Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(5):731–43.
  52. Vitiello M, Prinz P, Williams D, Frommlet M, Ries R. Sleep Disturbances in Patients With Mild-Stage Alzheimer ' s Disease. *J Gerontol*. 1990;45(4):M131–8.
  53. Prinz PN, Vitaliano PP, Vitiello M V, Bokan J, Raskind M, Peskind E, et al. Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type. *Neurobiol Aging* [Internet]. 1982;3(4):361–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7170052>
  54. McCurry SM, Reynolds CF, Ancoli-Israel S, Teri L, Vitiello M V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* [Internet].

- 2000 Dec;4(6):603–28. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079200901278>
55. Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med*. 2005;6(4):347–52.
  56. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med* [Internet]. 2007;8(4):S27–34. Available from: doi:  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(08\)70006-6%0A](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(08)70006-6%0A)
  57. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia [Internet]. McCleery J, editor. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2017 Jun 20]. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009178.pub3>
  58. Rose KM, Fagin CM, Lorenz R. Sleep disturbances in dementia: What they are and what to do. *J Gerontol Nurs*. 2010;36(5):9–14.
  59. Porter VR, Buxton WG, Avidan AY. Sleep, Cognition and Dementia. *Curr Psychiatry Rep*. 2015;17(12).
  60. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: A multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33(1):50–8.
  61. Camargos EF, Pandolfi MB, Dias MP, Quintas JL, Guimarães RM, Nóbrega OT. Incidência de distúrbios do sono em pacientes com doença de Alzheimer Incidence of sleep disorders in patients with Alzheimer disease. *einstein*. 2011;9(4Pt 1):461–5.
  62. Matteson-Rusby SE, Pigeon WR, Gehrman P, Perlis ML. Why Treat Insomnia? *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* [Internet]. 2010 Feb 25; Available from:  
<http://www.psychiatrist.com/pcc/article/pages/2010/v12n01/08r00743bro.aspx>
  63. American Psychiatric Association A. Diagnostic and Statistical Manual of

- Mental Disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C. : American Psychiatric Association, c2013.; 2013. 947 p.
64. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* [Internet]. 2014;146(5):1387–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0970>
  65. Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression--results from psychobiological studies: an overview. *Biol Psychol*. 2001;57(1–3):67–103.
  66. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2017;13(2):307–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6470>
  67. Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: Results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosom Res*. 2004;56(5):497–502.
  68. Kang DW, Lee CU, Lim HK. Role of Sleep Disturbance in the Trajectory of Alzheimer's Disease. *Clin Psychopharmacol Neurosci* [Internet]. 2017;15(2):89–99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28449556>
  69. Foley DJ, Monjan A, Brown SL, Simonsick EM, Wallace B, Blazer DG. Sleep Complaints Among Elderly Persons: An Epidemiologic Study of Three Communities. *Sleep* [Internet]. 1995;18(6):425–32. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/18/6/425/2749669/Sleep-Complaints-Among-Elderly-Persons-An>
  70. Budur K, Rodriguez C, Foldvary-Schaefer N. Advances in treating insomnia. *Cleve Clin J Med*. 2007;74(4):251–66.
  71. Lee JH, Bliwise DL, Ansari FP, Goldstein FC, Cellar JS, Lah JJ, et al. Daytime sleepiness and functional impairment in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2007;15(7):620–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17586786>



72. Wharf C, Kingdom U. Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia Guideline on medicinal products for the treatment of insomnia Table of contents. 2011;4(March 1992):1–21.
73. Tractenberg RE, Singer CM, Cummings JL, Thal LJ. The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *J Sleep Res* [Internet]. 2003;12(4):331–7. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418643/pdf/nihms683802.pdf>
74. Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, Kapen S, Anderson WM, Bailey D, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep*. 2003;26(6):754–60.
75. Bianchi MT, Wang W, Klerman EB. Sleep misperception in healthy adults: Implications for insomnia diagnosis. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):547–54.
76. Ancoli-Israel S, Clopton P, Klauber MR, Fell R, Mason W. Use of Wrist Activity for Monitoring Sleep/Wake in Demented Nursing-Home Patients. *Sleep*. 1997;20(1):24–7.
77. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(12):1120–7.
78. Most EIS, Aboudan S, Scheltens P, Van Someren EJW. Discrepancy Between Subjective and Objective Sleep Disturbances in Early- and Moderate-Stage Alzheimer Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2012;20(6):460–7. Available from:  
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064748112620594>
79. Camargos EF, Louzada FM, Nóbrega OT. Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: Application, usefulness, and challenges. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2013;17(6):475–88. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2013.01.006>
80. Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN,

- Boehlecke B. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders: an American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2007;30(11):1445–59.
81. Vallières A, Morin CM. Actigraphy in the Assessment of Insomnia. *Sleep*. 2003;26(7):2–6.
82. Sadaka Y, Sadeh A, Bradbury L, Massicotte C, Zak M, Go C, et al. Validation of actigraphy with continuous video-electroencephalography in children with epilepsy. *Sleep Med* [Internet]. 2014;15(9):1075–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.04.021>
83. de Souza L, Benedito-Silva AA, Pires MLN, Poyares D, Tufik S, Calil HM. Further validation of actigraphy for sleep studies. *Sleep*. 2003;26(1):81–5.
84. McCurry SM, Vitiello M V, Gibbons LE, Logsdon RG, Teri L. Factors associated with caregivers reports of sleep disturbances in persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2006;14(2):112–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.JGP.0000192499.25940.da>
85. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* [Internet]. 2015;350(mar02 7):h369–h369. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.h369>
86. David R, Zeitzer J, Friedman L, Noda A, Hara RO, Robert P, et al. Non-Pharmacologic Management of Sleep Disturbance in Alzheimer’s Disease. *Heal (San Fr)*. 2010;14(3):203–6.
87. O’Neil ME, Freeman M, Christensen V, Telerant R, Addleman A, Kansagara D. Evidence-based Synthesis Program A Systematic Evidence Review of Non-pharmacological Interventions for Behavioral Symptoms of Dementia. *VA Evidence-based Synth Progr Reports*. 2011;69.
88. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;6736(17).
89. Ferini-Strambi L, Galbiati A, Casoni F, Salsone M. Therapy for Insomnia

- and Circadian Rhythm Disorder in Alzheimer Disease. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2020 Feb 5;22(2):1–18. Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/s11940-020-0612-z>
90. Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, Peacock S, Hawranik P. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014;(2). Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003946.pub4>
  91. Montgomery P, Dennis JA. Cognitive behavioural interventions for sleep problems in adults aged 60+. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2003;(1). Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003161>
  92. Urrestarazu E, Iriarte J. Clinical management of sleep disturbances in Alzheimer's disease: current and emerging strategies. *Nat Sci Sleep*. 2016;8:21–33.
  93. Forbes D, Culum I, Lischka AR, Morgan DG, Peacock S, Forbes J, et al. Light therapy for managing cognitive, sleep. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4).
  94. Alessi CA, Martin JL, Webber AP, Kim EC, Harker JO, Josephson KR. Randomized, controlled trial of a nonpharmacological intervention to improve abnormal sleep/wake patterns in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(5):803–10.
  95. Richards KC, Beck C, O'Sullivan PS, Shue VM. Effect of individualized social activity on sleep in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(9):1510–7.
  96. Verdelho A, Bentes C. Insomnia in Dementia: A Practical Approach. In: Verdelho A, Gonçalves-Pereira M, editors. *Neuropsychiatric Symptoms of Cognitive Impairment and Dementia* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017. (Neuropsychiatric Symptoms of Neurological Disease). Available from:  
<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-39138-0>

97. Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, Makino KM, Newell JA, Devanand DP, et al. Effects of citalopram on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia: Evidence from the CitAD study. *Am J Psychiatry*. 2016;173(5):473–80.
98. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Louzada FM, Nóbrega OT. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2014;22(12):1565–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2013.12.174>
99. Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JOS, Camargos EF, Nóbrega OT. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics* [Internet]. 2017;17(2):89–96. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/psyg.12191>
100. Estivill E, Bov A, Gibert J, Paniagua J, Pin G. Consensus on Drug Treatment , Definition and Diagnosis for Insomnia. 2003;23(6):351–85.
101. Dang A, Garg A, Rataboli P V. Role of Zolpidem in the Management of Insomnia. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17:387–97.
102. Wagner Judy, Wagner Mary L. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):551–81.
103. Dolder CR, McKinsey J. Quetiapine for sleep in patients with dementia. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm* [Internet]. 2010;25(10):676–9. Available from: <http://ezproxy.usherbrooke.ca/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=21030358&lang=fr&site=ehost-live&scope=site>
104. Barnes TRE, Banerjee S, Collins N, Treloar A, McIntyre SM, Paton C. Antipsychotics in dementia: Prevalence and quality of antipsychotic drug prescribing in UK mental health services. *Br J Psychiatry*. 2012;201(3):221–6.
105. Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in

- dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis* [Internet]. 2016;7(5):229–45. Available from: <http://taj.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/2040622316658463>
106. Caterino JM, Emond JA, Camargo CA. Inappropriate medication administration to the acutely ill elderly: A nationwide emergency department study, 1992-2000. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(11):1847–55.
  107. Herring WJ, Ceesay P, Snyder E, Bliwise D, Budd K, Hutzelmann J, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer’s disease dementia and insomnia: a randomized trial. *Alzheimer’s Dement* [Internet]. 2020 Mar 15;16(3):541–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/alz.12035>
  108. Morin CM, Benca RM. Nature, Evaluation, and Treatment of Insomnia. In: *Sleep Disorders Medicine* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017. p. 673–96. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6578-6\\_37](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6578-6_37)
  109. Cordioli AV. *Psicofármacos: consulta rápida*. 5a ed. Artmed, editor. São Paulo; 2015. 1024 p.
  110. Pinto Jr LR, Alves RC, Caixeta E, Fontenelle JA, Bacellar A, Poyares D, et al. New guidelines for diagnosis and treatment of insomnia. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2010 Aug;68(4):666–75. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2010000400038&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2010000400038&lng=en&tlng=en)
  111. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics : basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57(1):6–14.
  112. Davis KL, Charney DS, Coyle JT, Nemmeroff CB. Basic Mechanisms of Sedative/Hypnotics. In: Philadelphia P: LW& W, editor. *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress : an Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2002. p. 1923–9. Available from: <https://books.google.com.br/books/about/Neuropsychopharmacology.html>

?id=BKwkonZwZD0C&redir\_esc=y

113. Schweitzer PK, Feren SD. Pharmacological Treatment of Insomnia. In: Hrayr P. Attarian, editor. *Clinical Handbook of Insomnia*. 3rd ed. Springer; 2016. p. 97–134.
114. Trewin VF, Lawrence CJ, Veitch GBA. An investigation of the association of benzodiazepines and other hypnotics with the incidence of falls in the elderly. 1992;129–33.
115. Nutt DJ. NICE : The National Institute of Clinical Excellence – or Eccentricity ? Reflections on the Z-drugs as hypnotics. 2005;6–8.
116. Greenblatt DJ, Roth T. Zolpidem for insomnia. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2012 Apr 19;13(6):879–93. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2012.667074>
117. Barkin RL. Zolpidem Extended-Release : A Single Insomnia Treatment Option for Sleep Induction and Sleep Maintenance Symptoms. 2007;305:299–305.
118. Neubauer DN. ZolpiMist TM : a new formulation of zolpidem tartrate for the short-term treatment of insomnia in the US. 2010;79–84.
119. Staner L, Danjou P, Luthringer R. A new sublingual formulation of zolpidem for the treatment of sleep-onset insomnia. 2012;141–53.
120. Lankford A. Sublingual zolpidem tartrate lozenge for the treatment of insomnia. 2009;333–7.
121. Everington EA, Gibbard AG, Swinny JD, Seifi M. Molecular Characterization of GABA-A Receptor Subunit Diversity within Major Peripheral Organs and Their Plasticity in Response to Early Life Psychosocial Stress. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2018 Feb 6;11. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2018.00018/full>
122. Nutt D. GABAA receptors: subtypes, regional distribution, and function. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2006 Apr 15;2(2):S7-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17557501>

123. Wallner M, Lindemeyer AK, Olsen RW. GABAA Receptor Physiology and Pharmacology. In: Bhattacharjee A, editor. The Oxford Handbook of Neuronal Ion Channels [Internet]. Oxford University Press; 2018. p. 1–48. Available from:  
<http://oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780190669164.001.0001/oxfordhb-9780190669164-e-6>
124. Howell O, Atack JR, Dewar D, McKernan RM, Sur C. Density and pharmacology of  $\alpha 5$  subunit-containing GABAA receptors are preserved in hippocampus of Alzheimer's disease patients. Neuroscience [Internet]. 2000 Jul;98(4):669–75. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452200001639>
125. Kwakowsky A, Calvo-Flores Guzmán B, Pandya M, Turner C, Waldvogel HJ, Faull RL. GABA A receptor subunit expression changes in the human Alzheimer's disease hippocampus, subiculum, entorhinal cortex and superior temporal gyrus. J Neurochem [Internet]. 2018 Jun;145(5):374–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jnc.14325>
126. Sieghart W. Allosteric Modulation of GABAA Receptors via Multiple Drug-Binding Sites. In: Advances in Pharmacology [Internet]. 2015. p. 53–96. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1054358914000374>
127. Sanna E, Busonero F, Talani G, Carta M, Massa F, Peis M, et al. Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABAA receptor subtypes. Eur J Pharmacol [Internet]. 2002 Sep;451(2):103–10. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001429990202191X>
128. Salva P, Costa J. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zolpidem Therapeutic Implications. J Clin Pharmacokinet. 1995;29(3):142–53.
129. Sieghart W, Savić MM. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVI: GABA A Receptor Subtype- and Function-selective Ligands: Key Issues in Translation to Humans. Ohlstein EH, editor. Pharmacol Rev [Internet]. 2018 Oct 1;70(4):836–78. Available from:

<http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.117.014449>

130. Gunja N. The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol.* 2013;9(2):155–62.
131. Roehrs TA, Diederichs C, Roth T. Pharmacology of benzodiazepine receptor agonist hypnotics. In: Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K., editors. *Therapy in Sleep Medicine E-Book*. Philadelphia; 2011. p. 99–108.
132. Purdue Pharma. Intermezzo® (zolpidem tartrate) sublingual tablets [Internet]. 2003 [cited 2017 Jul 28]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/intermezzo.html>
133. MAGNA Pharmaceuticals. ZolpiMiST™ (zolpidem tartrate) ORAL SPRAY [Internet]. 2016 [cited 2017 Jul 27]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/zolpimist.html>
134. Lupin Pharmaceuticals. Zolpidem Tartrate Extended-Release Tablets USP, 6.25 and 12.5 mg [Internet]. 2015 [cited 2017 Jul 27]. Available from: <https://www.drugs.com/pro/zolpidem-extended-release.html>
135. Machado F V., Louzada LL, Cross NE, Camargos EF, Dang-Vu TT, Nóbrega OT. More than a quarter century of the most prescribed sleeping pill: Systematic review of zolpidem use by older adults. *Exp Gerontol* [Internet]. 2020 Apr;110962. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531556520303107>
136. Darcourt G, Pringuey D, Salliere D, Lavoisy J. The safety and tolerability of zolpidem -- an update. *J Psychopharmacol.* 1999;13(1):81–93.
137. Hesse LM, Von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs.* 2003;17(7):513–32.
138. Hojo Y, Echizenya M, Ohkubo T, Shimizu T. Drug interaction between St John's wort and zolpidem in healthy subjects. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(6):711–5.
139. Vlase L, Popa A, Neag M, Muntean D, Leucuța SE. Pharmacokinetic



- interaction between zolpidem and ciprofloxacin in healthy volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;35(3–4):83–7.
140. Vlase L, Popa A, Neag M, Muntean D, Baldea I, Leucuta SE. Pharmacokinetic Interaction Between Zolpidem and Carbamazepine in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011 Aug;51(8):1233–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1177/0091270010383690>
  141. Olubodun JO, Ochs HR, Von Moltke LL, Roubenoff R, Hesse LM, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetic properties of zolpidem in elderly and young adults: Possible modulation by testosterone in men. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(3):297–304.
  142. Cubała WJ, Wiglusz M, Burkiewicz A, Gałuszko-Węgielnik M. Zolpidem pharmacokinetics and pharmacodynamics in metabolic interactions involving CYP3A: sex as a differentiating factor. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2010;66(9):955–955. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-010-0854-x>
  143. Drover APDR. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Short-Acting Hypnotics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2004;43(4):227–38. Available from: <http://link.springer.com.proxy2.lib.umanitoba.ca/article/10.2165/00003088-200443040-00002>  
<http://link.springer.com.proxy2.lib.umanitoba.ca/article/10.2165/00003088-200443040-00002>  
<http://link.springer.com.proxy2.lib.umanitoba.ca/content/pdf/10.2165/>
  144. Northstar Rx LLC. Zolpidem [Internet]. 2017 [cited 2017 Jul 27]. Available from: [https://www.drugs.com/pro/zolpidem.html#Section\\_8.5](https://www.drugs.com/pro/zolpidem.html#Section_8.5)
  145. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* [Internet]. 1994 Dec 1;44(12):2308–2308. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.44.12.2308>

146. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol*. 1980;7(5):486–8.
147. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical state method for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189–98.
148. Alexopoulos G, Abrams R, Young R. Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* [Internet]. 1988;23:271–84. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006322388900388>
149. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Am Acad Sleep Med Rev Pap*. 2003;26(3):342–92.
150. Cole RJ, Kripke DF, Gruen W, Mullaney DJ, Gillin JC. Automatic sleep/wake identification from wrist activity. *Sleep*. 1992;15(5):461–9.
151. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2003 Sep;61(3B):777–81. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2003000500014&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2003000500014&lng=pt&tlng=pt)
152. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1975 Nov;12(3):189–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0022395675900266>
153. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology* [Internet]. 1993 Nov 1;43(11):2412–2412. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.43.11.2412-a>
154. Figueiredo VLM De. Desempenhos nas Duas Tarefas do Subteste Dígitos do WISC-III e do WAIS-III. *Psicol Teor e Pesqui*. 2007;23(3):313–8.
155. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B : Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19:203–14.

156. Sherman H, Castro G, Fletcher M, Hatlie M, Hibbert P, Jakob R, et al. Towards an International Classification for Patient Safety: the conceptual framework. *Int J Qual Heal Care* [Internet]. 2009 Feb 1;21(1):2–8. Available from: <https://academic.oup.com/intqhc/article-lookup/doi/10.1093/intqhc/mzn054>
157. Leite SN, Vasconcellos M da PC. Adesão à terapêutica medicamentosa: elementos para a discussão de conceitos e pressupostos adotados na literatura. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2003;8(3):775–82. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232003000300011&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232003000300011&lng=pt&tlng=pt)
158. Delgado AB, Lima ML. Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos. *Psicol Saúde e Doenças*. 2001;2(2):81–100.
159. Ferreira A de O. Guia Prático da Farmácia Magistral- Volume 1. 4th ed. Pharmabooks; 2011. 1438 p.
160. Aulton ME. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2a ed. Artmed; 2005. 678 p.
161. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC Nº 67- Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias [Internet]. *Diário Oficial da União*. 2007 [cited 2020 Nov 20]. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067\\_08\\_10\\_2007.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html)
162. Krenk L, Jennum P, Kehlet H. Postoperative sleep disturbances after zolpidem treatment in fast-track hip and knee replacement. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(3):321–6.
163. Kummer J, Guendel L, Linden J, Eich FX, Attali P, Coquelin JP, et al. Long-term polysomnographic study of the efficacy and safety of zolpidem in elderly psychiatric in-patients with insomnia. *J Int Med Res* [Internet]. 1993;21(4):171–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8112475>

164. Chinoy ED, Frey DJ, Kaslovsky DN, Meyer FG, Wright KP. Age-related changes in slow wave activity rise time and NREM sleep EEG with and without zolpidem in healthy young and older adults. *Sleep Med* [Internet]. 2014;15(9):1037–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.007>
165. Scharf MB, Mayleben DW, Kaffeman M, Krall R, Ochs R. Dose response effects of zolpidem in normal geriatric subjects. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 1991 Feb;52(2):77–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1993640>
166. Korpi ER, Gründer G, Lüddens H. Drug interactions at GABAA receptors. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2002 Jun;67(2):113–59. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301008202000138>
167. Rissman RA, Mobley WC. Implications for treatment: GABAA receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer’s disease. *J Neurochem* [Internet]. 2011 Mar;117(4):613–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-4159.2011.07237.x>
168. Fairweather DB, Kerr JS, Hindmarch I. The effects of acute and repeated doses of zolpidem on subjective sleep, psychomotor performance and cognitive function in elderly volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1992 Dec;43(6):597–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1493840>
169. Burke SL, Hu T, Spadola CE, Burgess A, Li T, Cadet T. Treatment of Sleep Disturbance May Reduce the Risk of Future Probable Alzheimer’s Disease. *J Aging Health* [Internet]. 2019 Feb;31(2):322–42. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0898264318795567>
170. Licata SC, Jensen JE, Penetar DM, Prescott AP, Lukas SE, Renshaw PF. A therapeutic dose of zolpidem reduces thalamic GABA in healthy volunteers: a proton MRS study at 4 T. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2009 May 6;203(4):819–29. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-008-1431-1>
171. Rudolph U, Möhler H. Analysis of GABAA receptor function and

- dissection of the pharmacology of benzodiazepines and general anesthetics through mouse genetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2004 Feb 10;44(1):475–98. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121429>
172. Gunja N. In the Zzz Zone: The Effects of Z-Drugs on Human Performance and Driving. *J Med Toxicol*. 2013;9(2):163–71.
173. Equihua AC, De La Herrán-Arita AK, Drucker-Colin R. Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Front Pharmacol* [Internet]. 2013;4:163. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2013.00163/abstract>
174. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo Effects in Medicine. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Jul 2;373(1):8–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1504023>
175. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, Benedetti F. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* [Internet]. 2010 Feb;375(9715):686–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673609617062>
176. Wager TD, Atlas LY. The neuroscience of placebo effects: connecting context, learning and health. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2015 Jul 19;16(7):403–18. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrn3976>
177. Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* [Internet]. 1997;48(Issue 5, Supplement 6):10S-16S. Available from: [http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.48.5\\_Suppl\\_6.10S](http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.48.5_Suppl_6.10S)
178. Macedo Montaña MBM, Ramos LR. Validade da versão em português da Clinical Dementia Rating. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2005 Dec;39(6):912–7. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102005000600007&lng=pt&tling=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102005000600007&lng=pt&tling=pt)
179. Lino VTS, Pereira SRM, Camacho LAB, Filho STR, Buksman S.

Adaptação transcultural da Escala de Independência em Atividades da Vida Diária (Escala de Katz). Cad Saúde Pública. 2008;24(1):103–12.

180. Lopes F, Maria R, Wendt W, Michele S, Senden L, Silva FDA, et al. Reflexões teóricas e práticas sobre a interpretação da escala de inteligência Wechsler para adultos. Acta Colomb Psicol [Internet]. 2012;15(2):109–18.

## 8- ANEXOS

### ANEXO A – DIAGNÓSTICO DE DEMÊNCIA DE ALZHEIMER SEGUNDO DSM-V E NINCDS-ADRDA

#### Diagnóstico de DA (DSM-V) (63)

Provável doença de Alzheimer é diagnosticada se qualquer um dos seguintes estiver presente; caso contrário, deve ser diagnosticada possível doença de Alzheimer.

- ✓ Evidência de uma mutação genética causadora de doença de Alzheimer a partir de história familiar ou teste genético.
- ✓ Todos os três a seguir estiverem presentes:
  - Evidências claras de declínio na memória e na aprendizagem e em pelo menos outro domínio cognitivo (com base em história detalhada ou testes neuropsicológicos em série).
  - Declínio constantemente progressivo e gradual na cognição, sem platôs prolongados.
  - Ausência de evidências de etiologia mista (i.e., ausência de outra doença neurodegenerativa ou cerebrovascular ou de outra doença ou condição neurológica, mental ou sistêmica provavelmente contribuindo para o declínio cognitivo).

**Diagnóstico de DA- NINCDS-ADRDA** (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (18)

<b>Doença de Alzheimer PROVÁVEL</b>	Sim	Não
1. Demência estabelecida de acordo com o exame clínico e documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental, escala de demência de Blessed ou outro teste similar de avaliação e confirmado por testes neuropsiquiátricos;		
2. Deficiência em duas ou mais áreas cognitivas;		
3. Piora progressiva da memória e outras funções cognitivas;		
4. Ausência de desordens da consciência;		

5. Instalação na faixa de 40 a 90 anos, principalmente após os 65 anos;		
6. Ausência de doenças sistêmicas ou outras doenças cerebrais que por si só possam provocar declínio progressivo da memória e cognição		

<b>Doença de Alzheimer PROVÁVEL é auxiliado por:</b>	Sim	Não
Piora progressiva de funções cognitivas específicas como linguagem (afasia), habilidades motoras (apraxia) e percepção (agnosia);		
Redução na habilidade de desenvolver atividades da vida diária e alterações de comportamento;		
História familiar de demência (particularmente naqueles confirmados por exame neuropatológico)		
EEG (Eletroencefalograma) normal ou com alterações inespecíficas;		
TC (tomografia computadorizada) de crânio ou RNM (Ressonância Nuclear Magnética) de crânio evidenciando atrofia cerebral em progressão através de observações subsequentes.		

<b>Outras características clínicas consistentes com o diagnóstico de Doença de Alzheimer PROVÁVEL, após exclusão de outras causas de demência:</b>	Sim	Não
O surgimento de “platôs” na progressão da doença;		
Sintomas associados de depressão, insônia, incontinência, delírios, ilusões, alucinações, incontinência verbal, explosões emocionais, agitação, distúrbios sexuais, perda de peso;		



Outras anormalidades neurológicas em alguns pacientes (especialmente naqueles com demência avançada) podem incluir: aumento da tonicidade muscular, mioclonias ou distúrbios da marcha;		
Convulsões na doença avançada;		
Achados de TC normais para a idade.		

<b>Características de Doença de Alzheimer PROVÁVEL incerto ou pouco provável:</b>	Sim	Não
Instalação súbita;		
Sinais neurológicos focais, como hemiparesias, perda da sensibilidade, déficit de campos visuais, perda da coordenação motora na fase inicial;		
Convulsões ou distúrbios da marcha na fase inicial;		

## **ANEXO B – DIAGNÓSTICO DE TRANSTORNO DE INSÔNIA- DSM-V**

### **Diagnóstico de transtorno de insônia (DSM-V) (63)**

Transtorno de insônia (TI) é definido de acordo com os seguintes critérios:

A. Queixa de insatisfação com a quantidade ou qualidade do sono, associado a um (ou mais) dos seguintes sintomas:

- ✓ Dificuldade de iniciar o sono;
- ✓ Dificuldade de manter o sono, caracterizado por frequentes despertares ou problemas em retornar a dormir após o despertar;
- ✓ Despertar precoce pela manhã com dificuldade em retornar ao sono.

B. O transtorno do sono causa clinicamente comprometimento do funcionamento social, ocupacional, educacional, acadêmico, comportamental, ou em outra área importante.

C. A dificuldade de dormir ocorre pelo menos em três noites na semana.

D. A dificuldade em dormir está presente em pelo menos três meses.

E. A dificuldade em dormir ocorre a despeito de oportunidade adequada para o sono.

F. A insônia não é melhor explicada, ou não ocorre exclusivamente, durante o curso de outro transtorno do sono (narcolepsia, transtorno respiratório do sono, transtorno do ritmo circadiano vigília-sono, parassonia).

G. A insônia não é atribuída a efeitos fisiológicos de uma substância (como abuso de droga e medicamentos).

H. Transtorno mental coexistente e condições médicas não explicam a queixa predominante de insônia.

## ANEXO C- FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

Cód:

DATA: \_\_/\_\_/\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ REG/HUB: \_\_\_\_\_

IDADE: \_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_ TELEFONE(S) \_\_\_\_\_

EST. CIVIL: \_\_\_\_\_ CUIDADOR: \_\_\_\_\_

ESCOLARIDADE:  analfabeto  < 4 anos  4–8 anos  ≥ 8 anos

OCUPAÇÃO: \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES

Dislipidemia  sim  não Hipertensão  sim  não

Diabetes  sim  não Tabagismo  sim  não

Etilismo  sim  não DAC  sim  não

Obesidade  sim  não AVC  sim  não

Tireoidopatia  sim  não Hepatopatia  sim  não

Nefropatia  sim  não Neoplasia  sim  não

Cardiopatia  sim  não Osteoporose  sim  não

Outros: \_\_\_\_\_

### MEDICAÇÕES EM USO (nome/dose/há quanto tempo/motivo)

---

---

---

---

Há algum medicamento que pode ser a causa da insônia?  sim  não

Já utilizou fármacos para insônia em algum momento?  sim  não

Qual(is), dose(s), tempo de uso e se teve boa resposta?

---

---

História de Demência e Exames necessários?

---

---

---

---

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Cuidador hábil a assinar o TCLE? sim não
- Diagnóstico de provável D. de Alzheimer? sim não
- Escore isquêmico de Hachinski  $\leq 4$ ? sim não
- Escala de depressão de Cornell  $< 6$ ? sim não
- Queixa de insônia e/ou distúrbio noturno no item do NPI com frequência  $\geq 2$  e intensidade  $\geq 2$ ? sim não
- Actigrafia com média do tempo total de imobilidade  $< 7$  horas e/ou  $\geq 3$  despertares por noite, entre as 8h PM. e 8h AM. durante o período de rastreamento? sim não
- O DS observado estava presente antes do diagnóstico de DA? sim não
- Medicamentos estáveis nas 4 semanas anteriores ao rastreamento? sim não

### DESCRIÇÃO DO TRANSTORNO DO SONO

---

---

---

---

## EXAME FÍSICO (achados alterados significativos)

PA deitado: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg      PA em pé: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg

FC: \_\_\_\_ bpm

---

---

---

### Escore Isquêmico de Hachinski (146)

- Início súbito 2: \_\_\_\_
- Evidência de aterosclerose 1: \_\_\_\_
- Piora em degraus 1: \_\_\_\_
- Sintomas neurológicos 2: \_\_\_\_
- Curso flutuante 2 : \_\_\_\_
- Sinais neurológicos 2: \_\_\_\_
- Confusão noturna 1: \_\_\_\_
- Preservação da personalidade 1: \_\_\_\_
- Depressão 1: \_\_\_\_
- Queixas somáticas 1: \_\_\_\_
- Instabilidade emocional 1: \_\_\_\_
- Antec de HAS 1: \_\_\_\_
- Antec de AVC 2: \_\_\_\_

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      TOTAL: \_\_\_\_

## INVENTÁRIO NEUROPSIQUIÁTRICO (NPI) (177)

### Transtorno do sono e do Comportamento noturno

O/A paciente:

- Tem dificuldade para adormecer? sim não
- Se levanta a noite (não considere se 2 vezes a noite para ir ao banheiro e dorme imediatamente)? sim não
- Perambula, anda de um lado para o outro ou se envolve em atividades inadequadas para noite? sim não
- Acorda você durante a noite? sim não
- Acorda a noite, se veste e planeja sair pensando que já é de manhã e que está na hora de começar o dia? sim não
- Acorda de manhã muito cedo (mais cedo do que o seu hábito)? sim não
- Dorme excessivamente durante o dia? sim não
- Tem algum outro comportamento a noite que incomoda você? sim não

Frequência:

1. Ocasionalmente- menos de 1 vez por semana.
2. Às vezes- cerca de e vez por semana.
3. Frequentemente- várias vezes por semana, mas menos que todos os dias.
4. Muito frequentemente- uma vez ou menos por dia (todas as noites).

Gravidade:

1. Leve- os comportamentos noturnos não são particularmente perturbadores;
2. Moderada- os comportamentos noturnos perturbam o paciente e o sono do acompanhante; podem estar presentes mais de um tipo;
3. Grave- o paciente fica muito angustiado a noite e o sono do acompanhante é visivelmente perturbado; podem estar presentes vários tipos.

Desgaste:

O quanto você acha este comportamento angustiante?

0. Nada
1. Quase nada
2. Levemente
3. Moderadamente
4. Muito
5. Extremamente

**DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **Frequência:** \_\_\_\_ **Gravidade:** \_\_\_\_ **Desgaste:** \_\_\_\_

## ESCALA DE DEPRESSÃO DE CORNELL (148)

A pontuação deve se basear nos sintomas ocorridos na semana anterior à entrevista. Não pontuar sintomas resultantes de incapacidade/deficiência física ou doença. **Pontuação:** a = incapaz de avaliar; 0 = ausente; 1 = leve ou intermitente; 2 = grave

<b>A - SINAIS RELACIONADOS AO HUMOR</b> 1. ANSIEDADE (expressão ansiosa, ruminação, preocupação) 2. TRISTEZA (expressão triste, voz triste, choroso) 3. FALTA DE REATIVIDADE A EVENTOS PRAZEROSOS 4. IRRITABILIDADE (facilmente chateado, “pavio curto”)	a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2
<b>B – DISTÚRBIOS DO COMPORTAMENTO</b> 1. AGITAÇÃO (Agitação, não consegue ficar no lugar, se contorce, puxa os cabelos) 2. RETARDO MOTOR (movimentos lentos, discurso lentificado, reações demoradas) 3. QUEIXAS FÍSICAS MÚLTIPLAS (pontue 0 se apenas queixas gastrointestinais) 4. PERDA DO INTERESSE (menos envolvido em atividades rotineiras – pontuar apenas se mudanças ocorreram agudamente em < 1 mês)	a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2
<b>C – SINAIS FÍSICOS</b> 1. PERDA DO APETITE (comendo menos que o usual) 2. PERDA DE PESO (pontue 2 se perda > 2,5Kg em 1 mês) 3. FALTA DE ENERGIA (fatigabilidade, incapaz de sustentar atividades - pontuar apenas se mudanças ocorreram agudamente em < 1 mês)	a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2



<p><b>D – FUNÇÕES CÍCLICAS</b></p> <p>1. VARIAÇÃO DIURNA DO HUMOR (piora matinal dos sintomas)</p> <p>2. DIFICULDADE EM INICIAR O SONO (dorme mais tarde que o costumeiro)</p> <p>3. DESPERTARES MÚLTIPLOS DURANTE O SONO</p> <p>4. DESPERTAR PRECOCE PELA MANHÃ (mais cedo do que usualmente o faz)</p>	<p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p>
<p><b>E – DISTÚRBO IDEATIVO</b></p> <p>1. IDEAÇÃO SUICIDA (sente que a vida não tem mais sentido, intenções suicidas ou tentativas)</p> <p>2. AUTO-ESTIMA POBRE (auto-culpa, auto-depreciação, sentimentos de impotência)</p> <p>3. PESSIMISMO (antecipa o pior)</p> <p>4. DELÍRIOS CONGRUENTES COM O HUMOR (delírios de pobreza, doença ou perda)</p>	<p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p> <p>a 0 1 2</p>
<p style="text-align: right;"><b>DATA:</b> ___/___/___    <b>ESCORE</b></p>	<p style="text-align: right;">_____/38 pontos</p>

**(Pontuação: <6: Sem depressão, >10:Provável Depressão, >18:Depressão Maior).**

## Mini-mental (Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: \_\_\_\_\_

Data de avaliação: \_\_\_\_\_

### Orientação

- 1) Dia da Semana (1 ponto) ( )
- 2) Dia do Mês (1 ponto) ( )
- 3) Mês (1 ponto) ( )
- 4) Ano (1 ponto) ( )
- 5) Hora aproximada (1 ponto) ( )
- 6) Local específico (andar ou setor) (1 ponto) ( )
- 7) Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) ( )
- 8) Bairro ou rua próxima (1 ponto) ( )
- 9) Cidade (1 ponto) ( )
- 10) Estado (1 ponto) ( )

### Memória Imediata

Fale três palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta. ( )

Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

### Atenção e Cálculo

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (93,86,79,72,65) ( )

### Evocação

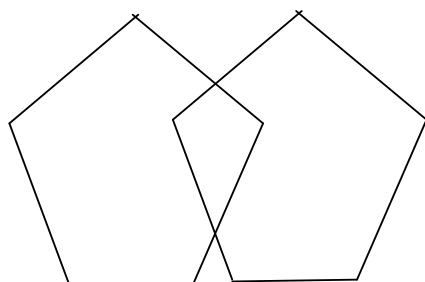
Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente ( )

### Linguagem

- 1) Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) ( )
- 2) Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) ( )
- 3) Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) ( )
- 4) Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto) ( )
- 5) Escrever uma frase (1 ponto) ( )
- 6) Copiar um desenho (1 ponto) ( )

Score: (\_\_\_ /30)

### COPIE O DESENHO



## CDR - ESCALA CLÍNICA DE DEMÊNCIA (153,178)

**Tabela 1** - Classificação das categorias avaliadas pelo *Clinical Dementia Rating*.

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças.	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações comunitárias	Função independente no trabalho, compras, grupos sociais.	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas atividades, parece normal em uma inspeção casual.	Não há independência fora de casa, parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	Não há independência fora de casa, parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e passatempos	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontinências frequentes.

Fonte: Bertolucci et al<sup>2</sup>

**DATA:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_    **Escolaridade:** \_\_\_\_\_    **Score:** \_\_\_\_\_

## ESCALA DE KATZ (ABVD) (179)

Área de funcionamento	Independente/Dependente
Tomar banho (leito, banheira ou chuveiro)	
<input type="checkbox"/> não recebe ajuda (entra e sai da banheira sozinho, se este for o modo habitual de tomar banho)	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para lavar apenas uma parte do corpo (como, por exemplo, as costas ou uma perna)	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para lavar mais de uma parte do corpo, ou não toma banho sozinho	(D)
Vestir-se (pega roupas, inclusive peças íntimas, nos armários e gavetas, e manuseia fechos, inclusive os de órteses e próteses, quando forem utilizadas)	
<input type="checkbox"/> pega as roupas e veste-se completamente, sem ajuda	(I)
<input type="checkbox"/> pega as roupas e veste-se sem ajuda, exceto para amarrar os sapatos	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para pegar as roupas ou vestir-se, ou permanece parcial ou completamente sem roupa	(D)
Uso do vaso sanitário (ida ao banheiro ou local equivalente para evacuar e urinar; higiene íntima e arrumação das roupas)	
<input type="checkbox"/> vai ao banheiro ou local equivalente, limpa-se e ajeita as roupas sem ajuda (pode usar objetos para apoio como bengala, andador ou cadeira de rodas e pode usar comadre ou urinol à noite, esvaziando-o de manhã)	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para ir ao banheiro ou local equivalente, ou para limpar-se, ou para ajeitar as roupas após evacuação ou micção, ou para usar a comadre ou urinol à noite	(D)
<input type="checkbox"/> não vai ao banheiro ou equivalente para eliminações fisiológicas	(D)
Transferência	
<input type="checkbox"/> deita-se e sai da cama, senta-se e levanta-se da cadeira sem ajuda (pode estar usando objeto para apoio, como bengala ou andador)	(I)
<input type="checkbox"/> deita-se e sai da cama e/ou senta-se e levanta-se da cadeira com ajuda	(D)
<input type="checkbox"/> não sai da cama	(D)
Continência	
<input type="checkbox"/> controla inteiramente a micção e a evacuação	(I)
<input type="checkbox"/> tem "acidentes" ocasionais	(D)
<input type="checkbox"/> necessita de ajuda para manter o controle da micção e evacuação; usa cateter ou é incontinente	(D)
Alimentação	
<input type="checkbox"/> alimenta-se sem ajuda	(I)
<input type="checkbox"/> alimenta-se sozinho, mas recebe ajuda para cortar carne ou passar manteiga no pão	(I)
<input type="checkbox"/> recebe ajuda para alimentar-se, ou é alimentado parcialmente ou completamente pelo uso de catéteres ou fluidos intravenosos	(D)

### Interpretação:

- 0: independente em todas as seis funções;
- 1: independente em cinco funções e dependente em uma função;
- 2: independente em quatro funções e dependente em duas;
- 3: independente em três funções e dependente em três;
- 4: independente em duas funções e dependente em quatro;
- 5: independente em uma função e dependente em cinco funções;
- 6: dependente em todas as seis funções.

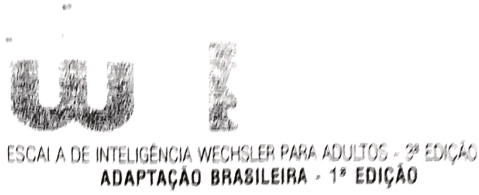
### Teste de Dígitos Diretos e Inversos

Dígitos ordem direta		Pontos tentati va 1 (0 ou 1)	Pontos Item (0,1 ou 2)
1.	1 1 - 7		
	2 6 - 3		
2.	1 5 - 8 - 2		
	2 6 - 9 - 4		
3.	1 6 - 4 - 3 - 9		
	2 7 - 2 - 8 - 6		
4.	1 4 - 2 - 7 - 3 - 1		
	2 7 - 5 - 8 - 3 - 6		
5.	1 6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		
	2 3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		
6.	1 5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		
	2 4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		
7.	1 3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4		
	2 5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		
8.	1 2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		
	2 7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		
Total de pontos Ordem Direta (máximo = 16)		Total de pontos	

Dígitos ordem Inversa			Pontos na tentativa 2 (0 ou 1)	Pontos no Item (0, 1 ou 2)
1.	1	2 - 4		
	2	5 - 7		
2.	1	4 - 1 - 5		
	2	6 - 2 - 9		
3.	1	3 - 2 - 7 - 9		
	2	4 - 9 - 6 - 8		
4.	1	1 - 5 - 2 - 8 - 6		
	2	6 - 1 - 8 - 4 - 3		
5.	1	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8		
	2	7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6		
6.	1	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5		
	2	4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8		
7.	1	7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3		
	2	9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8		
Total de pontos Ordem Inversa (máximo = 14)			Total de pontos	

**Dígitos Direto + Inverso = \_\_\_\_ Ponderado = \_\_\_\_\_**

# Subtestes do WAIS-III – Símbolos e Códigos (180)



Nome \_\_\_\_\_  
 Data \_\_\_\_\_  
 Examinador: \_\_\_\_\_  
 Lateralidade: Destro  Canhoto

## Protocolo de Respostas

### Procurar Símbolos

Exemplos:

⊕ ⊖	⊕ L < T ~	SIM	NÃO
≠ ⊕	∩ ⊕ L ~ ⊗	SIM	NÃO
~ L	≠ ∩ ∩ ≅ ⊕	SIM	NÃO

Treino

≠ <	~ ≠ ± < ⊖	SIM	NÃO
∩ ≅	L ~ ∩ ⊕ ≅	SIM	NÃO
≈ ⊖	∩ ± L = ∩	SIM	NÃO



$>$ $\nlessdot$	$>$ $\mathcal{D}$ $\odot$ $\sqcup$ $\cap$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\uparrow$ $\sqcup$	$\mathcal{D}$ $\otimes$ $\vDash$ $\nlessdot$ $\ominus$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\cap$ $\cup$	$\Rightarrow$ $\neg$ $\boxplus$ $\neq$ $\uparrow$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\sqcup$ $\neq$	$\parallel$ $\bar{\cap}$ $\sqcup$ $\ominus$ $\sqcup$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\sqcup$ $\nlessdot$	$\top$ $\oplus$ $\vDash$ $\sqcup$ $\nlessdot$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\sim$ $\approx$	$\S$ $\leftrightarrow$ $\sim$ $\ominus$ $\nlessdot$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\Rightarrow$ $\dagger$	$\pm$ $\approx$ $\vDash$ $\boxtimes$ $\cup$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\sqcup$ $\supset$	$\nlessdot$ $\top$ $\mathcal{D}$ $\sqcup$ $\sqcup$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\vDash$ $\dagger$	$\varnothing$ $\cup$ $\top$ $\dagger$ $\nlessdot$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\top$ $\nlessdot$	$\Rightarrow$ $\nlessdot$ $\neq$ $\boxtimes$ $\Rightarrow$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\vDash$ $\neg$	$\pm$ $\sqcup$ $\sqcup$ $\boxtimes$ $\varnothing$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\dagger$ $\top$	$\S$ $\S$ $\Rightarrow$ $\sim$ $\pm$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\boxplus$ $\otimes$	$\odot$ $\boxplus$ $\ast$ $\boxtimes$ $\neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\Rightarrow$ $\dagger$	$\pm$ $\approx$ $\vDash$ $\boxtimes$ $\cup$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\sqcup$ $\nlessdot$	$\neq$ $\oplus$ $\nlessdot$ $\top$ $\top$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO



↑ ↕	↖ ↗	1 2 3 4 5	SIM NÃO
± T	↑ ↓ ↕ ↖ ↗	1 2 3 4 5	SIM NÃO
∇ S	↖ ↗ ↕ ↖ ↗	1 2 3 4 5	SIM NÃO
∩ 7	∩ ± ~ ∪ ∩	1 2 3 4 5	SIM NÃO
∩ 7	∩ ∩ S T 7	1 2 3 4 5	SIM NÃO
A ∆	T A W † L	1 2 3 4 5	SIM NÃO
L ∪	∩ ∪ ↕ ∪ 8	1 2 3 4 5	SIM NÃO
† ∆	8 ± ↕ ∆ ∆	1 2 3 4 5	SIM NÃO
∩ ⊗	∩ L 7 ⊗ ∩	1 2 3 4 5	SIM NÃO
↑ ↕	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	SIM NÃO
⊗ ⊗	A ∪ ∩ ⊗ ⊕	1 2 3 4 5	SIM NÃO
1 7	T W ∩ ∪ ∩	1 2 3 4 5	SIM NÃO
∪ ∪	± ∪ ⊗ ∩ ∪	1 2 3 4 5	SIM NÃO
1 W	∩ T W ↕ ∩	1 2 3 4 5	SIM NÃO
∩ ∆	∆ 7 ∩ ∩ ∩	1 2 3 4 5	SIM NÃO

$\times$ $\ominus$	$\otimes$ $\supset$ $\neq$ $\approx$ $\subset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\triangleleft$ $\rightarrow$	$\subset$ $\perp$ $\neq$ $\supset$ $\triangleleft$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\times$ $\otimes$	$\approx$ $\boxplus$ $\oplus$ $\triangleleft$ $\neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\perp$ $\perp$	$\perp$ $\perp$ $\neq$ $\perp$ $\perp$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\perp$ $\neq$	$\neq$ $\otimes$ $\perp$ $\neq$ $\neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\parallel$ $\times$	$\subset$ $\times$ $\perp$ $\otimes$ $\parallel$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\oplus$ $\rightarrow$	$\square$ $\oplus$ $\supset$ $\sim$ $\approx$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\sim$ $\neq$	$\otimes$ $\sim$ $\neq$ $\supset$ $\neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\perp$ $\parallel$	$\subset$ $\perp$ $\perp$ $\parallel$ $\triangleleft$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\parallel$ $\supset$	$\perp$ $\subset$ $\rightarrow$ $\triangleleft$ $\neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\triangleleft$ $\perp$	$\supset$ $\perp$ $\approx$ $\subset$ $\rightarrow$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\supset$ $\rightarrow$	$\rightarrow$ $\supset$ $\times$ $\neq$ $\perp$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\triangleleft$ $\times$	$\neq$ $\supset$ $\approx$ $\neq$ $\sim$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\square$ $\times$	$\triangleleft$ $\subset$ $\neq$ $\supset$ $\perp$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
$\supset$ $\triangleleft$	$\approx$ $\supset$ $\perp$ $\neq$ $\times$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO

Códigos



Itens de exemplos

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

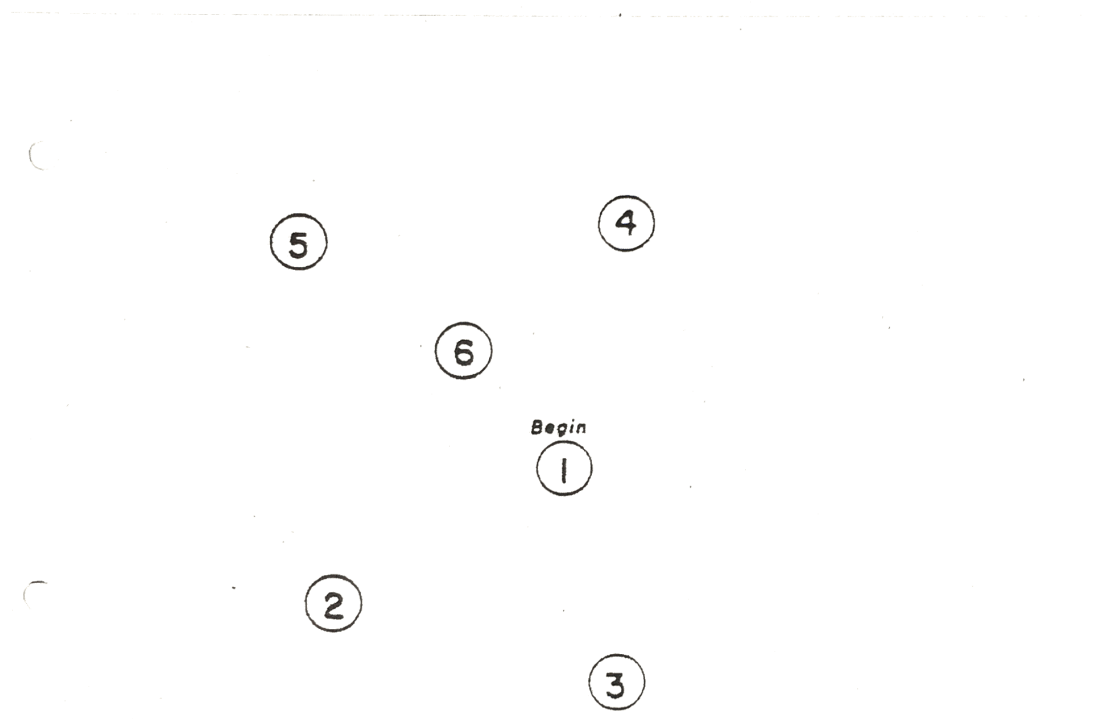
6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

## Teste de trilhas A e B



15

17

21

20

19

16

18

5

4

22

13

6

Inicio  
1

24

14

7

2

3

8

10

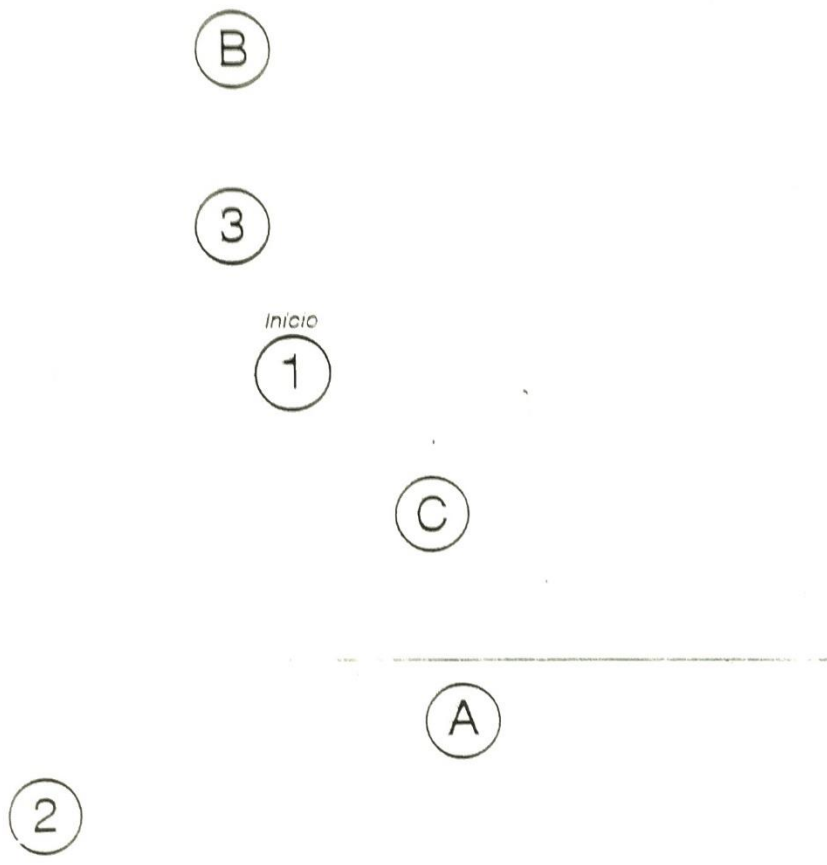
9

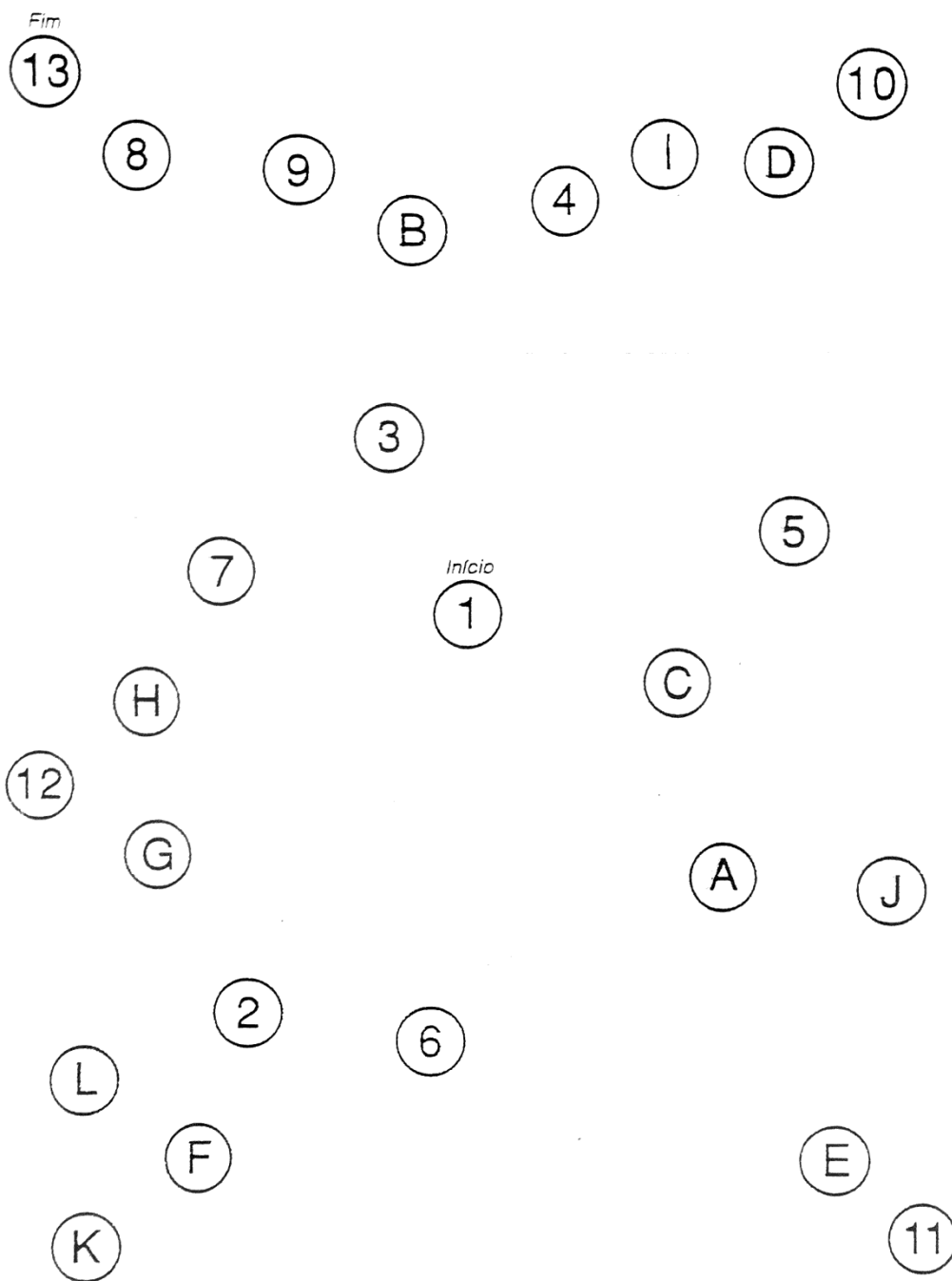
11

Fim  
25

12

23





**Teste de fluência verbal (animais):**

---

---



**Ficha do Retorno (14 dias)**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ REG/HUB: \_\_\_\_\_

Houve mudança MEDICAÇÕES EM USO (nome/dose/há quanto tempo/motivo)

- sim não

---

---

---

---

EXAME FÍSICO (achados alterados significativos)

PA deitado: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg      PA em pé: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg

FC: \_\_\_\_ bpm

---

---

---

EFEITOS ADVERSOS OU INTERCORRÊNCIA CLÍNICA

ESPONTANEAMENTE RELATADOS – DESCREVER intensidade (leve, moderado, grave) e frequência (diária, 2 a 3 vezes por semana ou < 1 vez por semana):

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

O paciente RETIROU O ACTIGRAFO do braço?(quando/ motivo) - sim não

---

---

---

---

**Medida de Adesão ao Tratamento (MAT)** (158) <sup>modificado</sup>

- 1- Alguma vez esqueceu de administrar o medicamento?  
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente  
6- nunca
  
- 2- Alguma vez descuidou com o horário de administrar o medicamento?  
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente  
6- nunca
  
- 3- Alguma vez deixou de administrar o medicamento por ter observado melhora?  
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente  
6- nunca
  
- 4- Alguma vez deixou de administrar o medicamento, por sua iniciativa, após ter notado piora?  
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente  
6- nunca
  
- 5- Alguma vez administrou uma ou mais cápsulas, por sua iniciativa, após ter observado piora?  
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente  
6- nunca
  
- 6- Alguma vez deixou de administrar o medicamento por alguma outra razão que não seja a indicação do médico?  
1- Sempre 2- quase sempre 3- com frequência 4- por vezes 5- raramente  
6- nunca

➤ **Inventário Neuropsiquiátrico =**

\_\_\_\_\_

➤ **MEEM =**

\_\_\_\_\_

➤ **CDR =**

\_\_\_\_\_

➤ **Índice de Katz =**

\_\_\_\_\_

➤ **Teste de Dígitos Diretos e Inversos:** \_\_\_\_\_

➤ **Procurar símbolos:** \_\_\_\_\_

➤ **Códigos:** \_\_\_\_\_

➤ **Teste de Trilhas A e B:** \_\_\_\_\_

➤ **Teste de fluência verbal (animais):** \_\_\_\_\_

## ANEXO D – GUIA DO USUÁRIO DO ACTÍGRAFO E DIÁRIO DO SONO

### GUIA DO USUÁRIO

#### ACTÍGRAFO

#### O QUE É UM ACTÍGRAFO?

É um instrumento médico que grava movimentos e a luz.

#### O QUE ELE REVELARÁ SOBRE MIM?

O Actígrafo trará informações sobre atividade geral, horário de sono, cochilos, episódios de despertares, bem como informações acerca da quantidade e qualidade do sono.

#### ONDE E COMO EU USO ELE?

Use o actígrafo com cuidado e zelo no pulso continuamente, sem retirá-lo.

#### O APARELHO É RESISTENTE A ÁGUA?

Sim. Use-o enquanto você toma banho no chuveiro ou banheira por até 30 minutos.

#### USO PLANEJADO

O actígrafo é um aparelho ultra-compacto, leve, de uso no punho, que monitora a luz ambiente e que usa o ritmo circadiano para analisar dados e parâmetros do sono automaticamente.

#### CUIDADOS

- Pare de usá-lo caso ocorra inflamação ou vermelhidão no braço.
- Caso o aparelho danifique, pare o uso e retorne-o para a clínica.

#### LIMPEZA

- O actígrafo deverá ser limpo com tecido levemente umedecido com detergente e água para remover a sujeira. **Não use álcool ou produtos abrasivos que possam danificar o aparelho.**

#### BOTÕES

Não é necessário apertar nenhum botão para essa pesquisa.

**Anote no diário (em anexo) os horários que o paciente vai para cama, cochila, levanta da cama e se ele retirar o actígrafo por engano.**

**NOME:** \_\_\_\_\_

**DIARIO DO SONO** - Esse diário ajudará você a manter a rotina do horário de dormir.

<b>Dia da semana / Data</b>										
<b>Qualidade do sono</b> (1-péssimo, 2-ruim, 3-razoável, 4-bom, 5-muito bom)										
<b>Cochilos</b>	Hora em que iniciou									
	Hora em que terminou									
<b>Hora de dormir ONTEM</b>	Hora que foi para cama									
	Hora que apagou luzes									
<b>Manhã HOJE</b>	Hora que acordou									
	Hora que saiu da cama									

## ANEXO E – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As informações abaixo descreverão o protocolo de estudo para o qual você está sendo convidado a participar. O médico pesquisador poderá esclarecer todas as dúvidas que você tiver a respeito do estudo e desta carta.

Os pacientes com Doença de Alzheimer podem apresentar problemas para dormir. Esses problemas contribuem para a piora da doença (memória) e principalmente para o bem-estar dele e de seus cuidadores.

Dentre os remédios usados para o tratamento desses problemas do sono estão os hipnóticos, como o zolpidem. É um fármaco bastante seguro e eficiente.

O estudo desta medicação para problemas do sono irá colaborar em muito para o conhecimento dos problemas que acontecem em pessoas idosas. Para isso, nós iremos estudar pacientes com Demência de Alzheimer com problemas para dormir.

Para a realização deste estudo, necessitaremos que você aceite realizar uma avaliação inicial que conste de resposta a perguntas que serão feitas pelos pesquisadores e usar a medicação ou o placebo.

Neste trabalho haverá 2 grupos de pacientes. Um que receberá comprimido contendo medicamento (Zolpidem 10 mg) e outro que receberá o placebo. Essa escolha será por sorteio.

Os riscos inerentes a essa medicação são bastante raros e incomuns, principalmente nas doses que serão usadas (Zolpidem 10 mg), considerada dose baixa.

É garantido ao Sr(a) não somente a liberdade de retirar este consentimento a qualquer momento, como também deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Apenas os pesquisadores terão acesso aos dados confidenciais que identifiquem você pelo nome. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante deste estudo.

Em qualquer etapa do estudo, é permitido seu acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas ou mesmo atendimento médico relacionado ao medicamento. **O principal investigador é o Dr. Flávio Vieira Machado, que pode ser encontrado pelos telefones do Centro de Medicina do Idoso/HUB (61 2028-5269 ou 61 2028-5236) ou por meio de seu telefone pessoal (61 98146-5555).** O pesquisador ficará responsável por qualquer dano que você venha a sofrer decorrente deste estudo. Caso você precise, por exemplo, em uma situação de emergência, saber qual medicamento está usando (placebo ou zolpidem), basta ligar para o pesquisador responsável que ele abrirá o segredo e fornecerá a informação necessária. Você deve saber que ao abrir o segredo não poderá mais continuar no estudo, mas manterá seu acompanhamento de rotina normalmente no Centro.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Ao final da fase de intervenção do estudo, e tendo sido identificado que o tratamento farmacológico surtiu efeito em melhorar o padrão de sono, caso o paciente não tenha feito parte do grupo que obteve maior sucesso, ele receberá a medicação que mostrou ser mais eficaz, sendo assegurado que sua saúde seja igualmente monitorada.

Finalizado o estudo, os pesquisadores não podem se responsabilizar por continuar fornecendo a medicação, sendo, no entanto, assegurado que cada paciente receberá receituário para que possa adquiri-lo por meios próprios, caso assim deseje e conforme suas condições de saúde permitirem esta continuidade de uso.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. **As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3107-1918 ou do e-mail cepfm@unb.br.**

Este documento foi elaborado em duas vias; uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa. Lembre-se que a participação neste estudo é voluntária.

Eu, \_\_\_\_\_,  
abaixo assinado, representante (cuidador responsável) do Sr(a)  
\_\_\_\_\_, declaro que estou ciente e  
aceito participar do trabalho “**Estudo clínico, controlado com placebo, duplo-  
cego e randomizado para tratamento da insônia em pacientes com Doença  
de Alzheimer.**”

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_ (assinatura)

Nome do responsável:

\_\_\_\_\_ (assinatura)

Nome do paciente:

\_\_\_\_\_ (assinatura)

Nome do pesquisador: