

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS - FACULDADE DE MEDICINA DA USP

CONRADO REGIS BORGES

**Características do sono de idosos sem demência
classificados de acordo com o perfil β -amiloide**

SÃO PAULO

2024

CONRADO REGIS BORGES

**Características do sono de idosos sem demência
classificados de acordo com o perfil β -amiloide**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Doutor em Ciências no
Programa de Neurologia.

Orientadora: Profa. Dra. Sonia Maria Dozzi
Brucki.

SÃO PAULO

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Borges, Conrado Regis

Características do sono de idosos sem demência classificados de acordo com o perfil β -amiloide / Conrado Regis Borges; Sonia Maria Dozzi Brucki, orientadora. - São Paulo, 2024.

Tese(doutorado) - Programa de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2024.

1. Doença de Alzheimer 2. Comprometimento cognitivo leve 3. Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons 4. Amiloide 5. Polissonografia 6. Sono REM. I. Brucki, Sonia Maria Dozzi, orient. II. Título

USP/FM/DBD-022/24

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial dessa tese por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos

Comitê de ética e pesquisa do HC FMUSP

CAAE: 94848518.2.0000.0068

Aprovado em: 27/03/2019

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese à nossa pequena Cecília, que chegou para nos iluminar com sua graça nos momentos derradeiros desse longo trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha esposa Marcela pelo apoio incondicional durante os anos de trabalho, mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço à minha orientadora, profa. Dra. Sonia Brucki, pela orientação atenciosa na construção do trabalho desde a delimitação do tema até a análise dos resultados e elaboração da tese.

Agradeço à minha co-orientadora, profa. Dra. Dalva Poyares, pela disponibilidade infinita e por me guiar no universo da Medicina do Sono. Também agradeço à equipe de Instituto do Sono pela colaboração com as polissonografias.

Agradeço aos meus colegas de BRAMS, Adalberto Studart-Neto, Eduardo Trés, Breno Barbosa e Thiago Teixeira pelo espírito de equipe e parceria.

Agradeço para a equipe de neuropsicologia do GNCC, com destaque à Luciana Cassimiro, pela ajuda na regularização das avaliações neuropsicológicas, mesmo em momentos de alta demanda.

Agradeço à equipe do InRAD e, em especial, ao Dr. Artur Coutinho, pelo auxílio com as classificações no PET.

RESUMO

Borges CR. Características do sono de idosos sem demência classificados de acordo com o perfil β -amiloide [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2024.

Introdução: Mudanças no padrão do sono ocorrem conforme a Doença de Alzheimer (DA) progride para demência. Apesar de alterações do sono também já serem reconhecidas em indivíduos com comprometimento cognitivo leve (CCL), poucos estudos avaliaram se o perfil amiloide influencia nas características polissonográficas do sono nas fases pré-clínica e prodrômica da DA. **Objetivos:** Comparar parâmetros objetivos do sono de indivíduos CCL com perfil amiloide positivo (A+) versus amiloide negativo (A-) e de indivíduos sem comprometimento cognitivo objetivo (SCCO). **Métodos:** Estudo transversal, observacional, de indivíduos com idade ≥ 60 anos, sem comorbidades relevantes, recrutados de uma coorte de pessoas sem demência de São Paulo/SP. Foram submetidos a avaliação neuropsicológica para diagnóstico clínico, PET-PiB para determinação do perfil amiloide (A+ vs A-) e polissonografia de noite inteira. Os indivíduos foram divididos em duas amostras: SCCO e CCL. Para cada amostra, comparamos os parâmetros polissonográficos de acordo com o perfil amiloide. **Resultados:** Avaliamos 67 indivíduos, com idade mediana de 73 anos e 14 anos de escolaridade, com predomínio do sexo feminino (70%). Classificamos vinte e oito (42%) indivíduos como SCCO e trinta e oito (58%) como CCL. Observamos perfil A- em quarenta e quatro (66%) sujeitos e A+ em vinte e três (34%). Analisando os indivíduos SCCO, o grupo A+ (n=9) mostrou piora global do sono em comparação ao A- (n=19) (tempo total do sono/ p = 0,007, latência para o início do sono/p = 0,025, tempo acordado após o início do sono/p=0,011, eficiência do sono/p = 0,005 e índice de despertares/ p = 0,007), além de alterações da estrutura do sono (%N1: 20,8% \pm 5,8% vs 12,5% \pm 2,1; p = 0,005; %REM 12,2% \pm 5% vs 20% \pm 2,3, p = 0,006). Comparando os parâmetros polissonográficos dos indivíduos CCL (com correção para a idade), os A- (n=23) tiveram maiores índices de despertar (26,1 \pm 6,9 vs 17,1 \pm 4,4; p = 0,036) e maior índice de distúrbios respiratórios (IDR) (28 \pm 3,6 vs 13 \pm 6,9; p = 0,025) do que os A+ (n=12). **Conclusões:** Os indivíduos na fase pré-clínica da DA (SCCO A+) apresentaram alterações polissonográficas expressivas em comparação

ao grupo controle (SCCO A-), com destaque à redução da %REM. Esse efeito não foi observado na fase prodrômica da doença (CCL A+). Ao contrário, entre os indivíduos CCL, o grupo A- apresentou maior índice de despertares e IDR. Concluímos que as alterações cognitivas nos pacientes A- estão associadas a distúrbios do sono e que o perfil A+ está associado a alterações do sono em indivíduos SCCO.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Comprometimento cognitivo leve. Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons. Amiloide. Polissonografia. Sono REM.

ABSTRACT

Borges CR. Sleep characteristics of older adults without dementia classified according to the β -amyloid profile [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2024.

Introduction: Changes in sleep patterns occur as Alzheimer's disease (AD) progresses to dementia. Although sleep changes are observed in individuals with mild cognitive impairment (MCI), few studies have evaluated whether the amyloid profile influences the polysomnographic sleep parameters in AD's preclinical and prodromal stages. **Objectives:** To compare objective sleep parameters of individuals with amyloid-positive (A+) and amyloid-negative (A-) of two samples: cognitively unimpaired (CU) and MCI. **Methods:** Cross-sectional, observational study of individuals aged ≥ 60 years, without relevant comorbidities, recruited from a cohort of individuals without dementia in São Paulo/SP. They underwent neuropsychological evaluation for clinical diagnosis, PET-PiB to determine the amyloid profile (A+ vs. A-), and in-lab full-night polysomnography. The individuals were divided into two samples: CU and MCI. For each sample, we compared polysomnographic parameters according to the amyloid profile. **Results:** We evaluated 67 individuals, with a median age of 73 years and 14 years of education, with a predominance of females (70%). We classified twenty-eight (42%) individuals as CU and thirty-nine (58%) as MCI. We observed profile A- in forty-four (66%) subjects and A+ in twenty-three (34%). Analyzing CU individuals, group A+ (n=9) showed global worsening of sleep compared to A- (n=19) (total sleep time/ $p = 0.007$, latency/ $p = 0.025$, time awake after sleep onset/ $p = 0.011$, sleep efficiency/ $p = 0.005$ and awakening index/ $p = 0.007$), in addition to changes in sleep structure (%N1: $20.8\% \pm 5.8\%$ vs $12.5\% \pm 2.1$; $p = 0.005$; %REM $12.2\% \pm 5\%$ vs $20\% \pm 2.3$, $p = 0.006$). Comparing the polysomnographic parameters of MCI individuals (adjusting for age), A- (n=23) had a higher arousal index (26.1 ± 6.9 vs 17.1 ± 4.4 ; $p = 0.036$) and a higher respiratory disturbance index (RDI) (28 ± 3.6 vs 13 ± 6.9 ; $p = 0.025$) than A+(n=12). **Conclusions:** Individuals in the preclinical stage of AD (CU A+) showed significant polysomnographic changes compared to the control group (CU A-), with a reduction in %REM. This effect was not observed in the prodromal stage of the disease (MCI A+). On the contrary, among MCI individuals, the A- group had higher AI and IDR. We conclude that cognitive changes in A- patients are

associated with sleep disorders and that the amyloid profile is associated with poor sleep in CU individuals.

Keywords: Alzheimer's disease. Mild cognitive impairment. Positron emission tomography computed tomography. Amyloid. Polysomnography. Sleep, REM

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A+: amiloide positivo
A-: amiloide negativo
A β : beta-amiloide
ANP: avaliação neuropsicológica
AOL: atividade de ondas lentas
AOS: apneia obstrutiva do sono
APOE: apolipoproteína E
BBRC: Bateria Breve de Rastreio Cognitivo
BNT: *Boston Naming Test* (Teste de Nomeação de Boston)
BRAMS: *Brazilian Aging and Memory Study* (Estudo Brasileiro de Envelhecimento e Memória)
CCL: comprometimento cognitivo leve
CN: cognitivamente normal
DA: Doença de Alzheimer
DCS: declínio cognitivo subjetivo
ECS: Escala de Classificação Socioeconômica
ES: eficiência do sono
ESE: Escala de Sonolência de Epworth
FAS: fluência verbal com restrição semântica para “F”, “A” e “S”
HAD: escala hospitalar de ansiedade e depressão
IAH: índice de apneia e hipopneia
IDR: índice de distúrbios respiratórios
IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina
IFC: Instrumento de Função Cognitiva
IGI: Índice de Gravidade de Insônia
IMC: índice de massa corpórea
IMPM: índice de movimentos periódicos dos membros
INP: Inventário Neuropsiquiátrico
IQSP: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
LCR: líquido cefalorraquidiano
LIS: latência para o início do sono
LREM: latência para o sono REM
MEEM: miniexame do estado mental
MoCA: *Montreal Cognitive Assessment* (Avaliação Cognitiva de Montreal)
N1% ou %N1: porcentagem do sono na fase N1
N2% ou %N2: porcentagem do sono na fase N2
N3% ou %N3: porcentagem do sono na fase N3
NREM: não-REM
PET: tomografia por emissão de pósitrons
PiB: *Pittsburgh Compound C*
PPA: proteína precursora amiloide
PSEN: pressenilina

PSG: polissonografia

QAF: Questionário de Atividades Funcionais

RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test* (Teste de Aprendizagem Verbal Auditiva de Rey)

REM: *rapid eyes movement* (movimentos rápidos dos olhos)

REM% ou %REM: porcentagem do sono na fase REM

RERA: *Respiratory Effort-Related Arousal* (despertares relacionados a esforço respiratório)

SCCO: sem comprometimento cognitivo objetivo

SOL: sono de ondas lentas

TAAIS: tempo acordado após o início do sono

TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido

TTS: tempo total de sono

SUMÁRIO

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 16 |
| 1.1 | EPIDEMIOLOGIA | 16 |
| 1.2 | FISIOPATOLOGIA | 16 |
| 1.3 | FATORES DE RISCO | 18 |
| 1.3.1 | FORMAS MONOGÊNICAS | 18 |
| 1.3.2 | FORMAS ESPORÁDICAS/ POLIGÊNICAS | 19 |
| 1.4 | QUADRO CLÍNICO | 19 |
| 1.4.1 | DEMÊNCIA | 20 |
| 1.4.2 | DEMÊNCIA POR DA | 20 |
| 1.4.3 | COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE | 21 |
| 1.4.4 | DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO | 22 |
| 1.4.5 | DIAGNÓSTICO DE DA COM AUXÍLIO DE BIOMARCADORES | 22 |
| 1.4.5.1 | AMILOIDE - “A” | 23 |
| 1.4.5.2 | TAU FOSFORILADA – “T” | 23 |
| 1.4.5.3 | NEURODEGENERAÇÃO – “(N)” | 24 |
| 1.4.5.4 | COMBINAÇÕES ENTRE OS BIOMARCADORES | 24 |
| 1.4.6 | FASES INICIAIS DA DOENÇA DE ALZHEIMER | 25 |
| 1.5 | SONO | 25 |
| 1.5.1 | MUDANÇAS DO SONO NO ENVELHECIMENTO NORMAL | 26 |
| 1.5.2 | TRANSTORNOS DO SONO NO ENVELHECIMENTO | 27 |
| 1.5.3 | SONO NA DOENÇA DE ALZHEIMER | 27 |
| 1.5.3.1 | RELAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE DA E SONO | 27 |
| 1.5.3.2 | CARACTERÍSTICAS DO SONO | 28 |
| 1.5.3.2.1 | <i>DEMÊNCIA DA DA</i> | 28 |
| 1.5.3.2.2 | <i>COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE</i> | 29 |
| 1.5.3.2.3 | <i>FASES PRÉ-CLÍNICAS</i> | 31 |
| 2 | JUSTIFICATIVAS | 34 |
| 3 | HIPÓTESES | 35 |
| 3.1 | DE ACORDO COM O PERFIL AMILOIDE | 35 |
| 3.2 | DE ACORDO COM O PERFIL CLÍNICO | 35 |
| 4 | OBJETIVOS | 37 |
| 4.1 | OBJETIVO PRIMÁRIO | 37 |
| 4.2 | OBJETIVOS SECUNDÁRIOS | 37 |
| 4.2.1 | DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO POR BIOMARCADOR | 37 |
| 4.2.2 | DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO CLÍNICO | 37 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5 | MÉTODOS | 39 |
| 5.1 | DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES | 39 |
| 5.2 | AVALIAÇÃO INICIAL..... | 40 |
| 5.3 | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 42 |
| 5.4 | AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA..... | 42 |
| 5.4.1 | ATENÇÃO E FUNÇÕES EXECUTIVAS | 42 |
| 5.4.2 | HABILIDADES VISUOESPACIAIS | 43 |
| 5.4.3 | MEMÓRIA | 44 |
| 5.4.4 | LINGUAGEM | 44 |
| 5.5 | CLASSIFICAÇÃO CONFORME A AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA | 45 |
| 5.5.1 | GRUPO COMPROMETIMENTO COGNITIVO LEVE (CCL) | 45 |
| 5.5.2 | GRUPO SEM COMPROMETIMENTO COGNITIVO OBJETIVO (SCCO) | 45 |
| 5.5.2.1 | GRUPO DECLÍNIO COGNITIVO SUBJETIVO (DCS) | 46 |
| 5.5.2.2 | GRUPO COGNITIVAMENTE NORMAL (CN) | 46 |
| 5.6 | CLASSIFICAÇÃO DO PADRÃO AMILOIDE | 46 |
| 5.6.1 | METODOLOGIA DO PET [¹¹C] PIB | 46 |
| 5.7 | AVALIAÇÃO DO SONO..... | 47 |
| 5.7.1 | AVALIAÇÃO SUBJETIVA DO SONO | 47 |
| 5.7.1.1 | ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH - IQSP | 47 |
| 5.7.1.2 | ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH - ESE | 48 |
| 5.7.1.3 | ÍNDICE DE GRAVIDADE DE INSÔNIA - IGI | 48 |
| 5.7.2 | POLISSONOGRAFIA | 49 |
| 5.8 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 51 |
| 5.8.1 | ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA TOTAL | 51 |
| 5.8.2 | ANÁLISE INFERENCIAL BIVARIADA – CENÁRIO 1: PERFIL AMILOIDE COMO VARIÁVEL DE AGRUPAMENTO | 51 |
| 5.8.3 | ANÁLISE COMPARATIVA – CENÁRIO 2: DIAGNÓSTICO CLÍNICO COMO VARIÁVEL DE AGRUPAMENTO | 53 |
| 5.8.4 | REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – PERFIL AMILOIDE COMO DESFECHO | 54 |
| 6 | RESULTADOS | 56 |
| 6.1 | ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA TOTAL | 56 |
| 6.2 | ANÁLISE INFERENCIAL BIVARIADA – PERFIL AMILOIDE COMO VARIÁVEL DE AGRUPAMENTO. | 62 |
| 6.3 | ANÁLISE DA AMOSTRA SEGMENTADA | 68 |
| 6.3.1 | CENÁRIO 1: AMOSTRAS SEPARADAS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA | 68 |
| 6.3.1.1 | AMOSTRA SEM COMPROMETIMENTO COGNITIVO OBJETIVO (SCCO)..... | 68 |
| 6.3.1.2 | AMOSTRA CCL | 74 |
| 6.3.2 | CENÁRIO 2: AMOSTRAS SEPARADAS DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA | 80 |
| 6.3.2.1 | AMOSTRA AMILOIDE NEGATIVO (A-)..... | 80 |
| 6.3.2.2 | AMOSTRA AMILOIDE POSITIVO (A+) | 83 |
| 6.4 | REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – PERFIL AMILOIDE COMO DESFECHO..... | 87 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 6.4.1 | MODELO 1..... | 87 |
| 6.4.2 | MODELO 2..... | 89 |
| 6.4.3 | MODELO 3..... | 90 |
| 7 | DISCUSSÃO..... | 92 |
| 7.1 | CENÁRIO 1 - AMOSTRAS SEPARADAS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO CLÍNICO..... | 92 |
| 7.1.1 | AMOSTRA SCCO | 92 |
| 7.1.1.1 | POLISSONOGRAFIA..... | 92 |
| 7.1.1.2 | DADOS DEMOGRÁFICOS | 96 |
| 7.1.1.3 | USO DE MEDICAMENTOS..... | 96 |
| 7.1.1.4 | AVALIAÇÃO COGNITIVA..... | 96 |
| 7.1.2 | AMOSTRA CCL..... | 97 |
| 7.1.2.1 | POLISSONOGRAFIA..... | 97 |
| 7.1.2.2 | DADOS DEMOGRÁFICOS | 97 |
| 7.1.2.3 | AVALIAÇÃO COGNITIVA..... | 98 |
| 7.2 | CENÁRIO 2 – AMOSTRAS SEPARADAS DE ACORDO COM O PERFIL AMILOIDE..... | 99 |
| 7.2.1 | AMOSTRA AMILOIDE NEGATIVO (A-) | 99 |
| 7.2.1.1 | POLISSONOGRAFIA..... | 99 |
| 7.2.1.2 | AVALIAÇÃO COGNITIVA..... | 100 |
| 7.2.2 | AMOSTRA AMILOIDE POSITIVO (A+)..... | 101 |
| 7.2.2.1 | POLISSONOGRAFIA..... | 101 |
| 7.2.2.2 | AVALIAÇÃO COGNITIVA..... | 101 |
| 7.3 | CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA | 102 |
| 7.4 | REGRESSÃO LOGÍSTICA..... | 104 |
| 7.4.1 | DESFECHO AMILOIDE POSITIVO (A+)..... | 104 |
| 7.4.1.1 | USO DE MEDICAMENTOS:..... | 104 |
| 7.4.1.2 | MEMÓRIA LÓGICA TARDIA | 104 |
| 7.4.1.3 | TAAIS COLOCAR POR EXTENSO..... | 105 |
| 7.5 | PONTOS FORTES E CONTRIBUIÇÕES..... | 106 |
| 7.6 | LIMITAÇÕES | 107 |
| 7.6.1 | QUANTO ÀS CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA | 107 |
| 7.6.2 | QUANTO AOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO: | 107 |
| 7.6.3 | QUANTO À EXECUÇÃO DA PESQUISA | 108 |
| 7.6.4 | QUANTO À PANDEMIA DE COVID-19 | 108 |
| 7.7 | PERSPECTIVAS FUTURAS..... | 108 |
| 8 | CONCLUSÕES..... | 110 |
| | REFERÊNCIAS | 112 |

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

A Doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum, perfazendo cerca de 50% dos casos com diagnóstico clínico de demência, segundo um estudo anatomopatológico populacional de São Paulo (SUEMOTO et al., 2017). É uma doença que afeta progressivamente a independência de indivíduos, o que implica em importante impacto social e econômico tanto em nível individual quanto populacional. No Brasil os custos diretos e indiretos com a DA podem representar de 69 a 169% da renda familiar com custos anuais estimados de US\$ 12.148,20 em demências leves, US\$ 20.198,16 em moderadas até US\$ 16.467,60 em avançadas (FERRETTI et al., 2018; FERRETTI; NITRINI; BRUCKI, 2015).

FISIOPATOLOGIA

O mecanismo fisiopatológico da DA ainda não é completamente compreendido. A teoria mais aceita é a da cascata amiloide, que tem base na definição anatomopatológica da doença. De acordo com ela, doença se inicia com a liberação de oligômeros de β -amiloide ($A\beta$), seguida da formação gradual de placas neuríticas no interstício cerebral, gerando uma cascata de eventos que leva à fosforilação da proteína tau, formação de emaranhados neurofibrilares nos neurônios e, finalmente, morte neuronal (SELKOE; HARDY, 2016).

Esse processo é complexo e envolve disfunção de vários tipos celulares (neurônios, astrócitos, oligodendroglíocitos, micróglia) em diversas esferas da fisiologia cerebral, como neuroinflamação, sistema neurovascular e sistema glnfático (KNOPMAN et al., 2021). Inicia-se a partir do metabolismo da proteína precursora amiloide (PPA), que está presente em membranas celulares de todo o organismo, mas é expressa em maiores quantidades nos neurônios. Durante a atividade sináptica, é clivada por diferentes secretases e parte da proteína é liberada no espaço extracelular em forma de polipeptídeos $A\beta$ com extensão variando entre 27 e 43 aminoácidos. Entre as suas funções, os produtos da clivagem da PPA modulam a atividade sináptica (KNOPMAN et al., 2021; MANDER et al., 2016; SCHELTENS et al., 2021; SELKOE; HARDY, 2016).

A maioria das isoformas $A\beta$ permanece no espaço extracelular como monômeros e é reabsorvida com facilidade. O peptídeo $A\beta$ com 42 aminoácidos

(A β 42), no entanto, tem alta propensão a se agregar em oligômeros e, posteriormente, formar placas neuríticas (KNOPMAN et al., 2021). Os oligômeros A β , além de tóxicos, inibem a atividade sináptica. Diversos mecanismos protetores foram identificados. A apolipoproteína E (APOE) é uma lipoproteína que se liga a monômeros A β e os transporta até os espaços perivasculares, por onde o polipeptídeo é enviado para fora do SNC. Com isso, impede a formação de oligômeros. A variante epsilon 4 da APOE está associada a maior risco de DA provavelmente por ineficiência nesse contexto (KNOPMAN et al., 2021).

Ao longo do tempo, o processo fisiopatológico, que inicialmente ocorre em nível molecular e celular, se acentua e se expande. As alterações patológicas da DA começam ser detectadas cerca de 15-20 anos antes dos primeiros sintomas (SELKOE; HARDY, 2016). As patologias amiloide e tau se espalham pelo encéfalo de modos diferentes. O depósito amiloide começa a ser detectado em regiões temporais basais (giro temporal inferior e giro fusiforme), cíngulo anterior, região opercular do lobo parietal (GROTHER et al., 2017). Com a evolução, a proteína passa a se distribuir no sistema límbico, na região do precuneus e cíngulo posterior e no lobo frontal, quando o paciente passa a expressar as primeiras queixas clínicas. Um fato que chama atenção é que o padrão de patologia β -amiloide não corresponde diretamente aos sintomas cognitivos observados nesses indivíduos (THAL et al., 2002).

Por outro lado, a deposição de tau, caracterizada pela formação de emaranhados neurofibrilares (intraneuronais), surge primeiro em áreas cerebrais mesiais temporais, como a região transentorrinal, associadas a memória episódica. Nesse caso, há correspondência mais clara entre a distribuição patológica e os sintomas amnésicos característicos da doença. Como a evolução do quadro, a patologia tau e a neurodegeneração avançam para outras áreas cerebrais, acompanhando o agravamento dos sintomas cognitivos (BRAAK; BRAAK, 1991).

Estudos sugerem que o sono regula tanto a produção e liberação dos peptídeos A β no espaço extracelular quanto auxilia no processo de limpeza. Por um lado, durante o sono, há redução da atividade sináptica e taxa metabólica e, proporcionalmente, redução da produção de A β . Por outro, o sono, em especial de ondas lentas (SOL), está associado a aumento limpeza dessas moléculas do interstício. Uma hipótese relevante é a da associação entre o sono e um sistema de limpeza cerebral, chamado de sistema glinfático, (KNOPMAN et al., 2021).

Segundo a hipótese do sistema glinfático, a pulsação das artérias e arteríolas cerebrais, direciona o líquido através de canais aquaporina presentes em membranas celulares de astrócitos que revestem o espaço periarterial, permitindo a passagem de líquido cefalorraquidiano (LCR) para o interstício cerebral, gerando um fluxo convectivo em direção ao espaço liquórico perivenoso, que drena o LCR e seu conteúdo para os vasos linfáticos da região cervical. Dessa forma, esse sistema permitiria a retirada de resíduos potencialmente tóxicos do espaço extracelular, entre eles, as proteínas β -amiloide e tau (NEDERGAARD; GOLDMAN, 2020; RASMUSSEN; MESTRE; NEDERGAARD, 2018). Durante o sono, especialmente de ondas lentas (SOL), o interstício cerebral sofreria uma forte expansão do volume, de modo que o fluxo convectivo de líquidos e, conseqüentemente a limpeza de resíduos, são aumentados (NEDERGAARD, 2018).

1.2 FATORES DE RISCO

Muitos fatores de risco para a DA já foram identificados. As causas genéticas podem ser classificadas como monogênica, quando pode ser atribuída a um gene único e poligênica/espórádica, quando a causa é atribuída a diversos genes e fatores ambientais.

1.2.1 Formas Monogênicas

Mutações nos genes que codificam a PPA e as presenilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2), proteínas que auxiliam no processo de clivagem, causam uma forma autossômica dominante da doença, que chamamos de monogênica (KNOPMAN et al., 2021; WANG et al., 2017). Representam uma parcela muito pequena dos casos – cerca de 11% dos pacientes com DA pré-senil e 0,6% do total de pacientes com DA (MENDEZ, 2019).

Os indivíduos com mutações nessas proteínas têm maior propensão a desenvolver uma forma de demência pré-senil (com início antes dos 65 anos) e apresentam alterações anatomopatológicas similares àquelas demonstradas pelos estudos iniciais de Alois Alzheimer. (SELKOE; HARDY, 2016)

1.2.2 Formas Esporádicas/ Poligênicas

Diferente das causas monogênicas, grande maioria dos casos de DA decorre de uma combinação de fatores genéticos e ambientais (aproximadamente 99% dos casos) (KNOPMAN et al., 2021).

Entre os fatores de risco genéticos, a APOE E4 é o mais relevante, constituindo um aumento de três a quatro vezes no risco de indivíduos heterozigotos e doze a quinze vezes de homozigotos desenvolverem a DA. Muitos outros genes também foram associados a riscos aumentados de DA, em proporções muito inferiores à APOE E4 (KNOPMAN et al., 2021).

Além dos fatores de risco genéticos, fatores ambientais, alguns deles potencialmente modificáveis, também compõem o risco total de DA. Entre eles, podemos elencar fatores ocorrendo na meia idade, como distúrbios do sono, hipertensão, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, perda auditiva, traumatismo cranioencefálico e abuso de álcool, e fatores ocorrendo em idade avançada, como depressão, isolamento social, tabagismo e pouca atividade física (KNOPMAN et al., 2021; LIVINGSTON et al., 2020). Um estudo aponta que no Brasil, considerando-se 12 fatores de risco associados à DA (educação, perda auditiva, hipertensão arterial, depressão, obesidade, isolamento social, sedentarismo, traumatismo cranioencefálico, poluição, depressão, consumo excessivo de álcool e diabetes) teríamos uma redução de 48,2% dos casos (SUEMOTO et al., 2023).

1.3 QUADRO CLÍNICO

Tradicionalmente, o diagnóstico da demência por DA era baseado no quadro clínico (MCKHANN et al., 2011). O conceito de DA, contudo, começou a se expandir ao se observar que os portadores da doença já mostram comprometimento cognitivo anos antes de se enquadrar nos critérios de demência. Inicialmente, têm somente a percepção de que a memória está pior, não confirmada por avaliação objetiva – declínio cognitivo subjetivo (DCS). Com o passar do tempo, os sintomas passam a ser detectados através dos exames cognitivos objetivos, mas ainda não causam comprometimento funcional – comprometimento cognitivo leve (CCL).

A seguir definiremos os critérios diagnósticos:

1.3.1 Demência

De acordo com a definição do consórcio entre *Alzheimer's Association* e *National Institute of Aging* (NIA-AA) (MCKHANN et al., 2011), demência é definida por sintomas cognitivos ou comportamentais que:

- 1) “Interferem com a habilidade para funcionar no trabalho ou atividades usuais;
- 2) Representam um declínio de níveis prévios de funcionamento e performance;
- 3) Não são explicados por delirium (estado confusional agudo) ou transtornos psiquiátricos maiores;
- 4) O comprometimento cognitivo ou comportamental envolve o mínimo de dois dos seguintes domínios:
 - a) memória prospectiva;
 - b) raciocínio ou manejo de tarefas complexas;
 - c) habilidades visuoespaciais
 - d) funções de linguagem
 - e) mudanças na personalidade ou comportamento.”

1.3.2 Demência por DA

Segundo os critérios da NIA-AA (MCKHANN et al., 2011), um paciente recebe o diagnóstico de demência por DA provável quando:

- 1) “Preenche os critérios diagnósticos de demência (descritos acima) e, em acréscimo:
 - a) Tem início insidioso;
 - b) História claramente definida de piora cognitiva por relato ou observação;
 - c) Os primeiros déficits cognitivos descritos na história se enquadram em uma das seguintes categorias:
 - i) Amnésico;
 - ii) Não amnésico: linguagem (afasia progressiva primária, variante logopênica), visuoespacial (atrofia cortical posterior) ou disfunção executiva (variante frontal).
- 2) DA provável não deve ser aplicado quando:
 - a) Há doença cerebrovascular concomitante;
 - b) Critérios diagnósticos para Doença com Corpos de Lewy;
 - c) Achados proeminentes de demência frontotemporal;
 - d) Evidência de outra doença neurológica ou não neurológica ativa que possa causar efeitos cognitivos.”

1.3.3 Comprometimento Cognitivo Leve

O CCL é caracterizado por queixas cognitivas, confirmadas por testes objetivos e que não resultam em prejuízo funcional significativo ao portador. (ALBERT et al., 2011; PETERSEN RC et al., 1999)

Podemos confirmar as queixas cognitivas de alguns pacientes através de exames cognitivos de rastreio, como o Miniexame do Estado Mental (MEEM), a Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) e o Exame Cognitivo de Addenbrooke-revisado. Contudo, parte dos pacientes com CCL tem queixas cognitivas que são tão leves que não podem ser detectados por esses métodos. Nesse caso, deve-se lançar mão de avaliação neuropsicológica (ANP), que fornece dados mais precisos do desempenho do indivíduo em cada domínio cognitivo, comparando-o com outras pessoas da mesma idade e escolaridade.

Essa análise comparativa é feita através de *z-score*, que é obtido ao se subtrair a média da população do escore absoluto do indivíduo e dividir o valor resultante pelo desvio padrão da mesma população. Um *z-score* de zero corresponde a uma pessoa que teve o desempenho exatamente na média da população. Valores negativos denotam escores abaixo da média e positivos acima da média, a depender do sistema de pontuação.

Utilizamos o *z-score* para fazer o diagnóstico de CCL. Há dois principais consensos: de acordo com a definição de Jak & Bondi (JAK et al., 2009), para receber o diagnóstico de CCL, o indivíduo deve mostrar um *z-score* de -1 em pelo menos dois testes do mesmo domínio cognitivo. De acordo com a definição de Winblad & Petersen (WINBLAD et al., 2004), o indivíduo deve mostrar um *z-score* de -1,5 ou menos em pelo menos um teste.

Os domínios cognitivos avaliados durante a ANP são a memória, atenção e função executiva, linguagem, função visuoespacial e função visuoperceptiva. Usualmente, classificamos os indivíduos com CCL de acordo com os domínios cognitivos alterados: quando há comprometimento somente de memória, classificamos como CCL amnésico domínio único (CCL ADU); quando, além da memória, há comprometimento de outros domínios, classificamos como amnésico múltiplos domínios (CCL AMD); quando só há alterações em um domínio cognitivo que não seja a memória, classificamos como não-amnésico domínio único (CCL NADU) e quando há alterações em mais de um domínio cognitivo, mas a memória não

está alterada, classificamos como não-amnástico múltiplos domínios (CCL NAMD). Essa classificação tem importância na prática clínica, pois o subtipo amnástico de CCL está associado a maior risco de progressão para demência (CAMPBELL et al., 2013).

1.3.4 Declínio Cognitivo Subjetivo

Diferentemente da definição de CCL, que é baseada em critérios objetivos obtidos nos exames cognitivos de triagem ou na ANP, a definição de DCS é baseada em queixas subjetivas de alteração cognitiva em conjunto com uma ANP que não preenche critérios para CCL (JESSEN et al., 2014).

A forma de detecção das queixas cognitivas subjetivas ainda carece de padronização e pode ser feita desde a realização de perguntas diretas sobre as possíveis queixas cognitivas até a aplicação de questionários padronizados sobre queixas cognitivas, como, por exemplo, o Instrumento de Função Cognitiva (IFC) (STUDART-NETO et al., 2022).

1.3.5 Diagnóstico de DA com Auxílio de Biomarcadores

Com o entendimento de que, patologicamente, a DA se inicia muitos anos antes do diagnóstico de demência, houve a necessidade do desenvolvimento de métodos de detecção precoce. O diagnóstico baseado exclusivamente em critérios clínicos, especialmente das formas iniciais, tornou-se insuficiente: os critérios diagnósticos de CCL e DCS são inespecíficos, inviabilizando o agrupamento de pacientes DA e não DA em ensaios clínicos de drogas potencialmente modificadoras da doença.

A solução encontrada foi o desenvolvimento de biomarcadores que revelassem a patologia da DA *in vivo*, através dos principais determinantes do processo fisiopatológico: beta-amiloide, proteína tau fosforilada e neurodegeneração.

O consenso de 2018 para o uso dos biomarcadores em pesquisa, publicado pelo *National Institute of Aging* em consórcio com a *Alzheimer's Association* (NIA/AA) representou um avanço importante nesse contexto. Propôs o uso do sistema AT(N) – onde A corresponde a amiloide, T proteína tau fosforilada e (N) neurodegeneração. (JACK et al., 2018a) – estabelecendo bases para o diagnóstico biológico de DA em pesquisa clínica sem a necessidade do preenchimento dos critérios diagnósticos de demência (JACK et al., 2018a). Considerando os avanços na área desde então, agora, em 2024, discute-se uma nova classificação, publicada de forma preliminar, propondo também o uso dos biomarcadores no contexto clínico (COMMENT, 2023).

1.3.5.1 Amiloide - “A”

Até o momento, existem três tipos de métodos para detecção de patologia amiloide, todos disponíveis comercialmente no Brasil: dosagem da proteína no LCR, tomografia por emissão de pósitrons (PET) amiloide e dosagem da proteína no soro.

A dosagem no LCR é o método mais antigo e tem confiabilidade favorável. O amiloide positivo no LCR é definido por concentrações de amiloide abaixo do valor de referência. O principal ponto contra é a necessidade de punção lombar, que é um exame invasivo, com taxa relativamente alta de complicações (HANSSON, 2021).

A PET amiloide é o método padrão ouro para a detecção de amiloide no cérebro. Além de ter alta acurácia diagnóstica, permite quantificar a presença de amiloide em diversas áreas corticais distintas. O ponto negativo são os altos custos e baixa disponibilidade do método. Diversos traçadores de amiloide foram desenvolvidos com desempenhos semelhantes, podendo ser baseados em carbono 11 [^{11}C] ou flúor 18 [^{18}F] (VILLEMAGNE et al., 2018).

A dosagem de amiloide no soro é o método mais recente, ainda em fase de desenvolvimento. Tem as vantagens de ter custo relativamente reduzido e facilidade de coleta. Supõe-se que será usado como método de triagem para indivíduos oligossintomáticos (TEUNISSEN et al., 2022). Atualmente, utiliza-se a razão AB 40/AB42, pois as medidas isoladas são próximas aos níveis de corte.

1.3.5.2 Tau Fosforilada – “T”

Há métodos para detecção de proteína tau fosforilada nas mesmas modalidades dos métodos para amiloide (LCR, PET e soro). A dosagem da isoforma pTau-181 (fosforilada na treonina 181) é a mais utilizada LCR. Valores elevados indicam perfil T+. (HANSSON, 2021)

PET-Tau já é amplamente utilizado em contexto de pesquisa clínica no exterior. No Brasil, no entanto, ainda não tem regulamentação para uso comercial ou em pesquisa. Além de ser o padrão ouro para detecção de proteína Tau no encéfalo, a distribuição da deposição tem alta correlação com o quadro clínico do indivíduo (ex. deposição na região mesial temporal está associada a alterações de memória episódica). Assim como o PET amiloide, também existem vários traçadores de tau, geralmente baseados em flúor 18 (HANSSON, 2021)

A isoforma da tau fosforilada na treonina 217 (pTau-217) talvez seja a mais promissora a ser dosada no sangue. Além de indicar a presença de patologia tau, mostrou alto poder preditivo de evolução para demência em indivíduos nas fases precoces da DA e forte correlação com a deposição de A β e tau detectadas por PET. (LEUZY et al., 2022a, 2022b) Esse método tem potencial de ser utilizado futuramente para triagem de indivíduos em fases precoces de DA.

1.3.5.3 Neurodegeneração – “(N)”

Em comparação aos marcadores de amiloide e tau fosforilada, os métodos para identificação de neurodegeneração são mais disponíveis.

Métodos de neuroimagem estrutural, como ressonância magnética e tomografia de encéfalo permitem a observação de atrofia de áreas cerebrais específicas, especialmente a área temporal mesial e áreas parietais posteriores. No entanto, só é possível identificar alterações em fases francamente sintomáticas da DA, não permitindo o diagnóstico precoce (BRUCKI et al., 2022; YOUNG et al., 2020).

O PET com glicose marcada (fluordesoxiglicose – FDG) é um método que detecta o metabolismo cerebral. Na DA, permite a detecção de alterações metabólicas mais precocemente do que os métodos de imagem estrutural, frequentemente nas fases de CCL e demência leve. A alteração no PET-FDG mais indicativa de DA é o hipometabolismo nas regiões do precuneus e cíngulo posterior (YOUNG et al., 2020).

Métodos bioquímicos também podem ser indicativos de neurodegeneração, como, a proteína tau-total aumentada no LCR, neurofilamento de cadeia leve aumentado no LCR e no soro, entre outros (TEUNISSEN et al., 2022).

1.3.5.4 Combinações entre os biomarcadores

Segundo o consenso de 2018 do consórcio NIA/AA, diferentes combinações entre os biomarcadores de beta-amiloide, proteína tau fosforilada e neurodegeneração levam a conclusões diagnósticas específicas (JACK et al., 2018a).

A positividade de biomarcadores de amiloide indica que o indivíduo se encontra no *continuum* da DA, mas é necessário a positividade concomitante de um biomarcador de tau fosforilada para a definição patológica de Doença de Alzheimer. Por outro lado, a presença de biomarcadores de tau e/ou neurodegeneração sem a

positividade de amiloide sugere uma alteração patológica não-DA (JACK et al., 2018a).

Essas definições permitiram o diagnóstico de patologia DA em indivíduos sem os critérios diagnósticos tradicionais de DA, gerando assim novos conceitos de fase inicial de DA.

1.3.6 Fases iniciais da Doença De Alzheimer

As fases precoces da DA podem ser divididas em pré-clínica e prodrômica.

A fase pré-clínica é definida pela ausência de comprometimento cognitivo objetivo em indivíduos com diagnóstico de DA por biomarcadores. Nessa categoria estão inseridos aqueles cognitivamente normais e os que preenchem critérios para DCS (JACK et al., 2018b).

A fase prodrômica pode ser entendida mais amplamente como o CCL causado por patologia DA. É definida pela presença de CCL em um indivíduo com diagnóstico de DA através de biomarcadores. (JACK et al., 2018a)

É necessário salientar que essas definições foram cunhadas para o uso em pesquisa e devem ser usadas com cautela no âmbito clínico.

1.4 SONO

O sono tem relação íntima com processos fisiológicos do organismo humano e transtornos do sono têm sido associados a diversas doenças.

Segundo a definição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quinta edição (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), podemos definir transtornos do sono como processos que produzem alterações na qualidade, horário ou quantidade do sono, gerando prejuízo ao funcionamento cotidiano e/ou estresse a um indivíduo. A Classificação Internacional dos Transtornos do Sono – terceira edição, (SATEIA, 2014) organiza os principais transtornos do sono em: insônia, transtornos respiratórios do sono, hiperssonolência de origem central, transtornos do ritmo circadiano, parassonias e transtornos associados a movimentos no sono.

Os transtornos do sono devem ser diferenciados das mudanças que ocorrem no sono ao longo da vida de um indivíduo normal, como variações no horário em que se inicia o sono, no tempo de sono e na estrutura do sono. São processos fisiológicos, que não geram alterações funcionais ou distresse aos indivíduos.

Uma outra definição frequentemente usada é a de distúrbios do sono, que são problemas no sono que *não necessariamente se enquadram nos critérios diagnósticos para os transtornos do sono*. Distúrbios do sono podem ser identificados, por exemplo, através de métodos de triagem, como o inventário neuropsiquiátrico (INP) ou a Escala de Sonolência de Epworth (ESE).

1.4.1 Mudanças do Sono no Envelhecimento Normal

O sono mostra diferentes padrões ao longo da vida de um indivíduo (BORGES et al., 2019; MORAES et al., 2014). Em idades mais avançadas, assume algumas características específicas.

Com o envelhecimento, a latência para o início do sono (LIS) aumenta, o tempo total do sono (TTS) e a eficiência do sono (ES) diminuem, às custas de maior fragmentação do sono (mais despertares noturnos) e o tempo acordado após o início do sono (TAAIS) aumenta (GORGONI; DE GENNARO, 2021; MANDER; WINER; WALKER, 2017; OHAYON et al., 2004).

Quanto a estrutura do sono, classificam-se as fases do sono em não-REM (*rapid-eye movement*)(NREM) e movimentos rápidos dos olhos (REM). O sono NREM é subclassificado em estágios N1, N2 – as fases mais superficiais – e N3, também conhecido como sono de ondas lentas (SOL) – a fase mais profunda. Nos idosos, há uma redução na porcentagem do tempo do SOL e sono REM (o último em proporções consideravelmente menores). As mudanças no SOL são mais precoces, surgindo na faixa dos 60 anos, e as no sono REM mais tardias, surgindo após os 80 anos (OHAYON et al., 2004).

Por outro lado, há aumento da proporção de sono N1 e N2. Além disso, com o avançar da idade, os ciclos NREM-REM se tornam menos frequentes e mais curtos (GORGONI; DE GENNARO, 2021; MANDER; WINER; WALKER, 2017; OHAYON et al., 2004).

Em nível microestrutural, também ocorrem mudanças no sono dos idosos, com redução das características determinantes do sono não REM (NREM), como redução da densidade e amplitude das ondas lentas, complexos-K e fusos do sono. A quantificação das ondas lentas é feita ao se medir o poder espectral na faixa entre 0,5 e 4,5 Hz do sono NREM. Essa medida é chamada de atividade de ondas lentas (AOL) e é reduzida significativamente em adultos com idade avançada (MANDER; WINER; WALKER, 2017).

Além disso, com o avanço da idade, ocorre desregulação dos ritmos circadianos, com avanço de fase (dormir mais cedo do que o habitual do resto da vida), maior susceptibilidade a inversão do ciclo sono-vigília em situações clinicamente adversas e maior tendência a cochilos diurnos. (GORGONI; DE GENNARO, 2021)

Muitas das mudanças no sono supracitadas se associam com comorbidades clínicas e psiquiátricas comuns em idosos. Exemplos são a hipertensão, obesidade, diabetes, doença cardiovascular, dor, depressão, entre outras (VITIELLO, 2009).

1.4.2 Transtornos do Sono no Envelhecimento

Os transtornos do sono também aumentam em incidência em idades mais avançadas (CONTE et al., 2014; KANG; LEE; LIM, 2017; MANDER; WINER; WALKER, 2017; OHAYON et al., 2004). A prevalência é alta na população idosa, mas bastante variável, indo de 3,8% a 64% (CASAGRANDE et al., 2022). Um estudo na população brasileira mostrou frequência de cerca de 46% (ZANUTO et al., 2015). Os transtornos do sono mais comuns são a insônia e a apneia obstrutiva do sono (AOS). A frequência de insônia subjetiva na cidade de São Paulo chega a 45% e de objetiva, a 32% (CASTRO et al., 2013).

1.4.3 Sono na Doença de Alzheimer

A DA está fortemente associada a mudanças nos padrões do sono. Inicialmente, acreditava-se que essas mudanças eram paralelas e independentes dos processos fisiopatológicos da doença, pois ambas as condições são mais frequentes com o envelhecimento (BORGES et al., 2019). No entanto, novas linhas de estudo geraram mudanças nesse conceito.

1.4.3.1 Relação Bidirecional Entre DA e Sono

Portadores da demência da DA apresentam mais mudanças no sono do que idosos saudáveis (CASAGRANDE et al., 2022). Uma hipótese para explicar esse fato é que o processo patológico da DA localizado em algumas áreas chaves, como os núcleos supra-quiasmáticos, núcleo basal de Meynert, área pré-óptica, etc., seria responsável pelas alterações do ciclo sono-vigília e da estrutura do sono desses indivíduos (LEW et al., 2021; YAFFE; FALVEY; HOANG, 2014; ZHONG et al., 2011). Nesse contexto, a DA poderia atuar como um causador de transtornos do sono.

Em contrapartida, grandes estudos de coorte prospectiva mostraram que pessoas de meia idade com transtornos de sono tinham risco aumentado de desenvolver comprometimento cognitivo e DA anos depois (BUBU et al., 2017; SHI et al., 2017).

Com base nesses resultados, também se passou a estudar a hipótese de um possível papel dos transtornos do sono na gênese da DA. Alguns mecanismos possíveis foram levantados. O sono produz efeitos benéficos no encéfalo, como redução do gasto energético, estabilização sináptica e maior eficiência no processo de reparação tecidual (SCHNEIDER, 2020). Reduzindo a efetividade desses mecanismos, distúrbios do sono, gerariam aumento do metabolismo basal, respostas inflamatórias exacerbadas, aumento do estresse oxidativo e acúmulo de proteínas tóxicas no espaço extracelular encefálico. (KENT; MISTLBERGER, 2017)

Além disso, durante o sono NREM (especialmente N3), postula-se que haja um importante aumento da atividade do sistema glinfático (que ainda é estudado como uma hipótese), facilitando a limpeza de produtos tóxicos da atividade cerebral, como as proteínas A β e tau. Mal funcionamento desse processo levaria a maiores acúmulos dessas proteínas, acelerando o processo fisiopatológico da DA (MANDER et al., 2016; MUSIEK; HOLTZMAN, 2016; NEDERGAARD; GOLDMAN, 2020).

1.4.3.2 Características do Sono

Antes mesmo da era do diagnóstico por biomarcadores, as mudanças do sono dos portadores de demência da DA já haviam sido mapeadas.

1.4.3.2.1 Demência da DA

Podemos classificar os métodos de avaliação do sono como subjetivos e objetivos. Métodos subjetivos mostraram que portadores de demência da DA tinham problemas do sono com mais frequência, além de piores escores de qualidade de sono que os controles. Diversos tipos de questionários foram aplicados para a determinação das características subjetivas do sono. Os principais foram o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP), o inventário neuropsiquiátrico (INP) e o índice de gravidade de insônia (IGI) (ANCOLI-ISRAEL et al., 1994; CASAGRANDE et al., 2022).

Além disso, à medida que a DA progride, o índice de despertares noturnos e sonolência excessiva diurna aumenta, o tempo total de sono aumenta ou diminui e fenômenos como o atraso de fase e agitação noturna se tornam progressivamente mais frequentes. (BLIWISE, 1993; D'ATRI et al., 2021; ZHANG et al., 2017)

Métodos objetivos também mostram mudanças no padrão do sono. Por exemplo, ao serem avaliados por meio de polissonografia, os portadores de DA apresentaram diferenças na maioria dos parâmetros em comparação aos grupos controle (CASAGRANDE et al., 2022; LIGUORI et al., 2017; ZHANG et al., 2022): aumento da LIS e da LREM, redução da ES, do TTS e aumento do TAAIS, aumento da %N1, redução das %N3 e %REM. Também se observaram diferenças nos padrões microestruturais dos pacientes DA em comparação aos controles, como redução de complexos K, fusos de sono e densidade de ondas delta (CASAGRANDE et al., 2022).

Além dos indivíduos com DA mostrarem mudanças mais intensas no sono do que os idosos saudáveis, eles evoluem mais frequentemente com transtornos do sono, especialmente síndrome do anoitecer, agitação e perambulação noturna, transtorno do ritmo circadiano irregular e sonolência excessiva diurna (VITIELLO; BORSON, 2001).

1.4.3.2.2 *Comprometimento Cognitivo Leve*

As mudanças do sono observadas em indivíduos com CCL, de maneira geral, são menos intensas do que as observadas na demência e mais significativas que as presentes no envelhecimento saudável. Isso se confirma por métodos de avaliação subjetiva e objetiva do sono.

Pacientes com CCL mostraram distúrbios do sono com maior frequência do que indivíduos cognitivamente normais (CN) e menor frequência do que pacientes com demência por DA, quando avaliados por meio do Inventário Neuropsiquiátrico (CASAGRANDE et al., 2022).

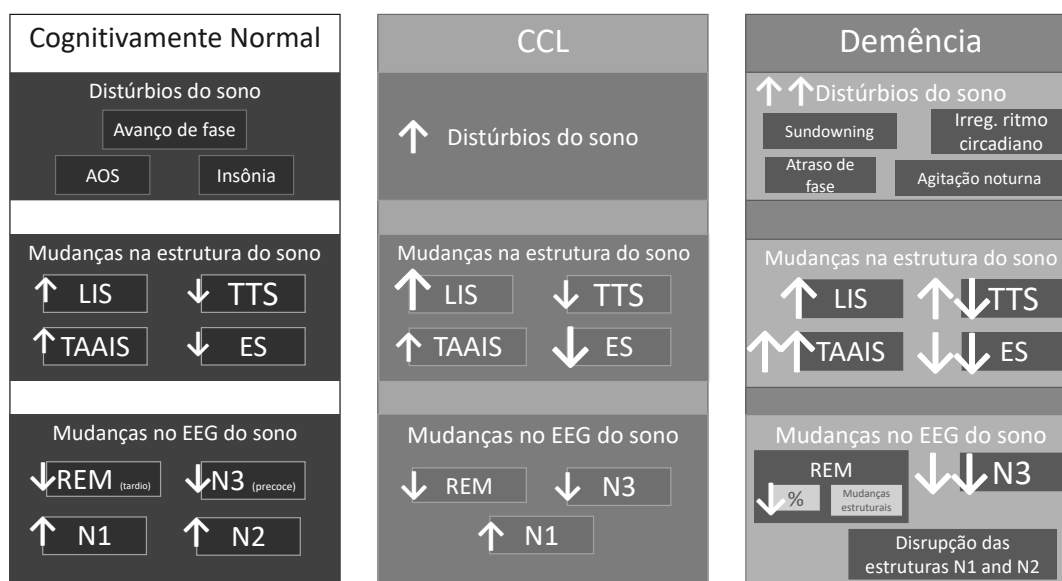
Quando os indivíduos com CCL foram comparados aos CN através do IQSP, os resultados foram heterogêneos: parte dos estudos mostrou frequências semelhantes de má qualidade do sono entre os grupos e outra parte mostrou pior qualidade do sono em indivíduos CCL. Por outro lado, quando se compararam os indivíduos CCL com os portadores de demência por DA, houve maior frequência de má qualidade do sono no segundo grupo (CASAGRANDE et al., 2022).

Uma meta-análise comparando 10 estudos polissonográficos mostrou ES menor e LIS maior em indivíduos CCL quando comparados aos CN. Outros parâmetros mostraram resultados heterogêneos, sem diferenças significativas: LREM, índice de despertares, %REM, %SOL e TAAIS (HU et al., 2017).

Um outro fator a ser levado em consideração é a percepção da qualidade do sono. Isso pode ser estudado ao se comparar parâmetros do sono indicados subjetivamente, como o TTS e a LIS, com as medidas obtidas na polissonografia. Pacientes com CCL tendem a apresentar percepção de LIS mais longa do que as medidas observadas na PSG (BORGES et al., 2021; HITA-YAÑEZ; ATIENZA; CANTERO, 2013).

A figura 1 compara as características do sono de indivíduos CN, com CCL e demência.

Figura 1. Comparação das características do sono entre indivíduos cognitivamente normais, CCL e demência.



Legenda. AOS: apneia obstrutiva do sono; LIS: latência para o início do sono; TTS: tempo total do sono; TAAIS: tempo acordado após o início do sono; ES: eficiência do sono; REM: sono de movimento rápido dos olhos; CCL: comprometimento cognitivo leve; EEG: eletroencefalograma.

1.4.3.2.3 Fases Pré-Clínicas

As características do sono de pacientes com demência por DA e CCL, descritas acima, apesar de bem estabelecidas, foram estudadas, em sua maior parte, em pacientes diagnosticados sem o auxílio de biomarcadores da DA. Até o momento, há carência de estudos, com métodos objetivos para avaliação dos parâmetros do sono, nas formas pré-clínica e prodrômica da doença, que requerem os biomarcadores para o diagnóstico.

Os estudos disponíveis até o momento detectaram os biomarcadores da DA por meio de análise do líquor ou de PET (amiloide ou tau). Para avaliar objetivamente o sono, a actigrafia e a polissonografia foram utilizadas.

Estudos por actigrafia (que é feita por meio de um sensor de movimento preso ao punho) mostraram alterações no sono de pessoas com biomarcadores positivos para DA. Um estudo de indivíduos cognitivamente normais com idades entre 45 e 75 anos associou concentrações reduzidas de A β no LCR a baixa ES e alta frequência de cochilos diurnos, que são medidas de baixa qualidade do sono (JU et al., 2013). Um estudo posterior corroborou e aprofundou esses dados, associando positividade de amiloide no PET-PiB (marcador de amiloide baseado em Carbono 11 - Pittsburgh Compound B) a aumento na variabilidade circadiana e fragmentação do sono (MUSIEK et al., 2018).

Um outro estudo demonstrou o potencial papel protetor do sono em uma coorte de indivíduos saudáveis (idade média de 84 anos). O sono mais consolidado em indivíduos sem demência, medido objetivamente por actigrafia, atenua o efeito do genótipo ϵ 4 do gene da apolipoproteína E (APOE- ϵ 4) – que é um fator de risco de DA – sobre a formação de emaranhados neurofibrilares no encéfalo (LIM et al., 2013).

Estudos com polissonografia mostraram relações dos biomarcadores com alterações em alguns aspectos do sono em idosos saudáveis. Um estudo publicado em 2015 avaliou 26 idosos saudáveis antes e após passarem por uma prova de aquisição de memória. Além disso, eles se submeteram a PET-PiB, RM funcional e polissonografia de noite inteira. A conclusão do estudo foi que a deposição de β -amiloide na região do córtex pré-frontal medial associou-se diretamente à redução da atividade do sono de ondas lentas. Além disso, os autores mostraram que indivíduos com pior sono de ondas lentas têm pior desempenho nas provas de consolidação da memória (MANDER et al., 2015).

Um outro estudo corroborou e expandiu esse conceito, estudando 119 pessoas cognitivamente normais ou CCL, com idade maior de 60 anos, com eletroencefalograma (EEG) de canal único. Relatou uma relação inversa entre patologia tau e amiloide e sono de ondas lentas, especialmente na atividade de SOL de menor frequência (1-2Hz). Nesse estudo, a associação inversa da patologia tau foi mais significativa com a atividade SOL do que a amiloide (LUCEY et al., 2020).

Indo ao encontro deste achado de que a patologia tau também está ligada às alterações do sono na DA, Mander et al. publicaram um novo estudo com idosos saudáveis (n = 58) e com status amiloide negativo. Por meio do registro com polissonografia, os autores mostraram que a idade avançada exercia efeito sobre a expressão de fusos rápidos do sono através de marcadores de ativação microglial e, então, fosforilação da proteína tau e marcadores de neurodegeneração. Ou seja, com o avanço da idade, marcadores de ativação microglial interferem mais ativamente na expressão dos fusos do sono (MANDER et al., 2022).

Uma síntese desses estudos é que há associação entre alterações no sono NREM e a presença de biomarcadores da doença de Alzheimer (tanto amiloide, quanto tau). Além disso, há evidências de que essas alterações devem contribuir para os déficits de memória observados nas fases precoces da doença. Contudo, um outro elemento potencialmente relevante nessa relação precisa de maior investigação: o sono REM.

Estudos comparando indivíduos cognitivamente normais, com CCL e demência mostram reduções significativas da %REM naqueles com demência. Um estudo italiano comparou os dados em indivíduos com diagnóstico de DA confirmado por biomarcadores com controles normais em um estudo caso-controle. A polissonografia mostrou, além das alterações do sono típicas da DA (descritas no tópico 4.2.1.), redução bastante expressiva na porcentagem REM (7% versus 16% no grupo normal) (LIGUORI et al., 2017).

Outro estudo ampliou esse conceito, comparando grupos de indivíduos normais, com participantes com CCL e DA. Mostrou redução expressiva da %REM nos grupos DA e CCL em relação aos cognitivamente normais, enfatizando-se aqui que os participantes não foram estratificados de acordo com o perfil β -amiloide. Além disso, os autores analisaram a microestrutura do sono desses indivíduos, com a finalidade de identificar características polissonográficas que pudessem auxiliar no diagnóstico da doença de Alzheimer. Os parâmetros com maior acurácia para diferenciar pessoas

cognitivamente normais de CCL foram o percentual REM, além da duração dos fusos do sono, amplitude de complexos K, movimentos periódicos dos membros. (LIU et al., 2019).

Esses dados convergem com estudos exploratórios mais antigos que compararam parâmetros microestruturais do sono REM de pacientes com diagnóstico clínico de demência por DA aos de indivíduos cognitivamente normais. Nos pacientes com demência por DA, observou-se maior alentecimento durante o sono REM do que durante a vigília. Além disso, diferentemente do EEG na vigília, foi possível determinar diferenças regionais do alentecimento durante o sono REM (PETIT et al., 1993).

Um segundo estudo do mesmo grupo replicou esses dados, mostrando um aumento de atividade nas frequências delta e teta e redução nas frequências alfa e beta, com predomínio nas regiões temporoparietal e frontal, de forma mais marcada durante o sono REM. Através de análise discriminativa, usando a razão de frequências baixas sobre altas, a análise do sono REM mostrou uma acurácia diagnóstica de 90% para diferenciar indivíduos DA de cognitivamente normais (sensibilidade: 81,5%, especificidade: 100%) (HASSAINIA et al., 1997).

Esse tema voltou a ser foco de estudo em 2023 por um grupo de Boston. Compararam os padrões eletroencefalográficos de três grupos: DA leve, CCL e cognitivamente normais (classificados exclusivamente por critérios clínicos). Por meio de análise espectral do sono REM, realizaram, além de análise de razão de poder espectral (*slow-to-fast-activity ratio power spectral density*), análise de razão de entropia (*slow-to-fast-activity ratio of entropy*), uma métrica mais recente em estudos com análise espectral. Nesse estudo, a razão de entropia permitiu discriminar indivíduos DA de CCL/CN, correlacionando-se com o desempenho cognitivo dos indivíduos (AZAMI et al., 2023).

Uma limitação relevante dos estudos abordando o sono REM é não classificarem os grupos de acordo com biomarcadores para a Doença de Alzheimer. Por esse motivo, não permitem diferenciar as características do sono REM de indivíduos nas fases pré-clínica e prodrômica da DA dos indivíduos sem biomarcadores da doença.

2 JUSTIFICATIVAS

A doença de Alzheimer parece estar associada à interrupção do sono REM em indivíduos com CCL e demência por DA. No entanto, alguns pontos são desconhecidos: em indivíduos cognitivamente normais e com declínio cognitivo subjetivo, a presença de biomarcadores, como o β -amiloide (ou seja, na fase pré-clínica da DA), também está associada a alterações no sono REM? Há diferença da %REM ao compararmos indivíduos com DA pré-clínico e prodromico a indivíduos clinicamente semelhantes sem patologia DA? Em caso positivo, há alteração qualitativa do REM nesses estágios da doença?

A resposta a essas perguntas nos permitirá compreender melhor a gênese dos distúrbios do sono no paciente com DA e aprofundar o conhecimento fisiopatológico da relação entre essas variáveis.

3 HIPÓTESES

3.1 DE ACORDO COM O PERFIL AMILOIDE

- a. Pacientes **amiloide positivo (A+)** têm **piores escores** nas avaliações **subjetivas** do sono do que os pacientes amiloide negativo (A-)
- b. Pacientes **A+** mostram **mais alterações polissonográficas** em comparação aos A-:
 - i. Pessoas A+ tem **piora** geral em parâmetros polissonográficos macroestruturais;
 - ii. Os indivíduos A+ têm alterações no **sono REM**;
 - ⇒ **Menor porcentagem REM**
 - ⇒ Diferença da **razão de ritmos lentos/rápidos** durante o REM
 - iii. Os indivíduos **A+** têm alterações mais pronunciadas no **sono N3**:
 - ⇒ **Menor porcentagem N3**
- c. Ao se avaliar separadamente sujeitos sem comprometimento cognitivo objetivo (SCCO) e CCL
 - i. As diferenças polissonográficas entre os grupos A+ e A- são **mais pronunciadas em pessoas CCL do que em pessoas sem comprometimento cognitivo objetivo (SCCO)**, devido à progressão da patologia da DA.

3.2 DE ACORDO COM O PERFIL CLÍNICO

- a. A estrutura do sono difere entre indivíduos normais e CCL
 - i. Indivíduos CCL mostram **piores marcadores de qualidade de sono**
- b. O sono **REM difere em porcentagem** entre os grupos CN e CCL.

OBJETIVOS

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Comparar o percentual REM de indivíduos com perfil **A+** e **A-**, através da **porcentagem REM**.

4.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

4.2.1 De acordo com o diagnóstico por biomarcador

- a. Comparar os demais parâmetros **macroestruturais** do sono de indivíduos com perfil **A+ vs A-**;
- b. Estudar as **características do sono** de indivíduos com **DA preclínico** em comparação a **controles cognitivamente semelhantes**;
- c. Estudar as **características do sono** de indivíduos com **DA prodromico** em comparação a **controles cognitivamente semelhantes**;
- d. Comparar parâmetros de **avaliação subjetiva** de sono de indivíduos com perfil **A+ vs A-**.

4.2.2 De acordo com o diagnóstico clínico

- a. **Comparar** os escores de sono de pessoas **SCCO** (que inclui indivíduos cognitivamente normais e com declínio cognitivo subjetivo) **vs CCL** por meio de escalas subjetivas de **validade de sono** e de **sonolência diurna**;
- b. **Comparar** características da **estrutura do sono** em indivíduos **SCCO vs CCL** por meio da **polissonografia**;
- c. Avaliar potenciais diferenças de parâmetros do sono em **peessoas sem patologia DA (A-)** com e sem **comprometimento cognitivo**.

MÉTODOS

5 MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO E PARTICIPANTES

Esse é um estudo transversal e observacional. Incluímos participantes de ambos os sexos com idade **igual ou maior que 60 anos**, na maioria procedentes de áreas urbanas, que haviam sido submetidos a tomografia por emissão de pósitrons PET [C_{11}] PiB até 4 anos antes da primeira entrevista. O corte de idade acima de 60 anos foi baseado na **definição de idoso da Organização Mundial da Saúde** para países em desenvolvimento, tendo em vista que o risco da Doença de Alzheimer aumenta a nesta faixa etária.

Recrutamos participantes provenientes do Estudo Brasileiro de Envelhecimento e Memória do HC-FMUSP (**BRAMS** - *Brazilian Aging and Memory Study*) e do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC-FMUSP (**GNCC**).

O estudo foi aprovado pelo CEP no dia 27/03/2019, com o número de protocolo CAAE: 94848518.2.0000.0068.

As avaliações se estenderam de abril de 2019 a junho de 2023. No intervalo entre março de 2020 e agosto de 2022 tivemos a necessidade de interromper a coleta de dados em virtude da pandemia de COVID-19. O resumo do desenho do estudo encontra-se na figura 2.

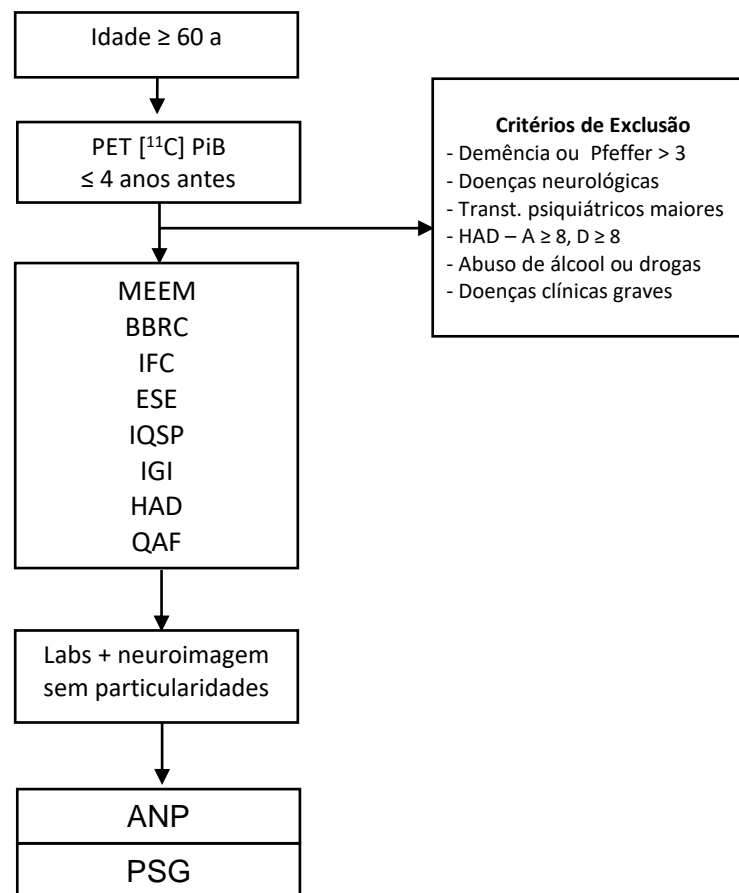


Figura 2: Desenho do estudo.

Legendas: [¹¹C]PET-PiB = tomografia por emissão de pósitrons com composto de Pittsburgh; MEEM = Miniexame do Estado Mental, BBRC = Bateria Breve De Rastreo Cognitivo; IFC = Instrumento De Função Cognitiva; ESE = Escala De Sonolência De Epworth; IQSP = Inventário De Qualidade De Sono De Pittsburgh; IGI = Índice De Gravidade De Insônia; HAD = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; QAF = Questionário de Atividades Funcionais; Labs = exames laboratoriais ; ANP = avaliação neuropsicológica; PSG = polissonografia

5.2 AVALIAÇÃO INICIAL

Após concordarem em participar do estudo e assinarem um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A), os voluntários passaram por uma entrevista inicial, sendo submetidos a um questionário semiestruturado englobando informações demográficas, história clínica e questionamento direto dos critérios de exclusão. Medimos circunferência abdominal, altura e peso para o cálculo de índice de massa corporal (IMC). Também foram submetidos a triagem cognitiva

por meio de Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) (BRUCKI et al., 2003; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975) (Anexo B), Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC) (NITRINI et al., 1994, 2004; VITIELLO et al., 2007) (Anexo C) e Instrumento de Função Cognitiva (IFC) (AMARIGLIO et al., 2015; STUDART-NETO et al., 2022) (Anexo D). Por fim, foram aplicadas: Escala de Sonolência de Epworth (ESE) (BERTOLAZI, 2008; JOHNS, 1991) (Anexo E), Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP) (BERTOLAZI, 2008; BUYSSSE et al., 1988) (Anexo F) e Índice de Gravidade de Insônia (IGI) (BASTIEN; VALLIÈRES; MORIN, 2001; CASTRO, 2011), assim como Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD) (ZIGMOND; SNAITH, 1983) (Anexo G) e a Escala de Classificação Socioeconômica (ECS) (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA, 2016) (Anexo H).

Adicionalmente, com base nos dados obtidos durante a entrevista inicial, fizemos o cálculo do escore CAIDE – um modelo para predição do risco de demência – a partir dos dados de idade, sexo, escolaridade, pressão sistólica, IMC, colesterol total e perfil de atividade física (KIVIPELTO et al., 2006). A pontuação vai de 0 a 15, com escores de 0 a 9 correspondendo a baixo/médio risco, ≥ 10 a alto risco.

A seguir, os participantes que não preencheram critérios de exclusão durante a entrevista inicial foram submetidos a uma bateria de exames laboratoriais e a um exame de neuroimagem estrutural (TC de encéfalo ou RM de encéfalo) para afastar fatores de exclusão restantes.

Após a conclusão da avaliação inicial, os voluntários incluídos no estudo foram submetidos a uma avaliação neuropsicológica (ANP), com posterior análise parametrizada pela idade e escolaridade na população brasileira e diagnóstico sindrômico.

Os participantes, elegíveis ou não, que tiveram alguma demanda assistencial foram redirecionados a outros setores da instituição (HC-FMUSP), conforme indicação clínica.

5.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a. Preenchimento de critérios para demência (MCKHANN et al., 2011) ou pontuação no Questionário de Atividades Funcionais (QAF) (PFEFFER et al., 1982) ≥ 4 .
- b. Histórico neurológico significativo: epilepsia, traumatismo cranioencefálico com perda de consciência ou lesão estrutural, procedimentos neurocirúrgicos maiores, acidente vascular cerebral cortical ou subcortical em áreas estratégicas, infecções no SNC com sequelas, história de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor
- c. Transtornos psiquiátricos maiores pelo DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fifth Edition*): depressão maior ou transtorno ansioso grave não compensados, diagnóstico prévio de transtorno bipolar, esquizofrenia, transtornos de personalidade ou outros transtornos psiquiátricos significativos. Como critério de exclusão adicional, pontuação na escala HAD: A ≥ 8 e D ≥ 8 (ANEXO J).
- d. Abuso de álcool ou outras substâncias psicoativas nos últimos 5 anos, diagnosticado de acordo com os critérios do DSM-5 para transtorno do uso do álcool (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013);
- e. Doenças clínicas graves ou descompensadas: insuficiência cardíaca, insuficiência renal crônica, hepatopatia, neoplasia, etc (avaliamos caso a caso as alterações clínicas susceptíveis de exclusão do estudo);

5.4 AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

A bateria neuropsicológica foi aplicada de maneira padronizada por neuropsicólogos do estudo BRAMS. Constituiu-se de testes para avaliar os seguintes domínios: atenção, funções executivas, habilidade visuoespacial, memória (lógica, visual e verbal) e linguagem:

5.4.1 Atenção e Funções Executivas

Subteste Dígitos da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos – 3ª edição (WAIS-III): é realizado ao se solicitar que o participante repita sequências progressivamente mais longas de dígitos. O teste é feito em duas partes: ordem direta e ordem inversa. Na ordem direta, começa-se ao solicitar que o indivíduo repita na

mesma ordem três dígitos em sequência. A cada acerto, o examinador profere uma nova sequência com um dígito a mais. Quando ocorre um erro, o examinador oferece uma nova sequência com o mesmo número de dígitos. Caso o participante erre novamente, o examinador interrompe o teste, anotando o *span* máximo e o número de respostas corretas. Caso o participante acerte, o examinador segue com a progressão do número de dígitos até que ocorram dois erros em sequência. A ordem inversa é feita de maneira semelhante à direta, exceto por se solicitar que o indivíduo repita a sequência de dígitos de trás para a frente. Nesse caso, a primeira sequência a ser repetida tem dois dígitos. A ordem direta, além de avaliar a memória operacional, avalia a atenção. A ordem inversa avalia também a função executiva e controle cognitivo.

Trilhas A e B (SPREEN O, 1998): É um teste de atenção, função executiva e escaneamento visual (Trilhas A e B) e alternância de regra e controle inibitório (Trilha B). Antes de iniciar o teste, o examinador faz um treinamento com formas simplificadas do teste. Após o treinamento, o participante para a parte formal do teste, que é composta por duas partes (Trilhas A e Trilhas B). No Trilhas A, o examinador dá uma folha com 25 círculos numerados, distribuídos aleatoriamente na folha. A tarefa é ligar os números em ordem crescente no menor tempo possível. No Trilhas B, o examinador dá outra folha com 25 círculos que contém números ou letras distribuídos aleatoriamente na folha. A tarefa aqui é ligar os números e letras de forma crescente, alternando entre o número e a letra (1-A-2-B-3-C...). Ao fim de cada uma das tarefas, o examinador cronometra o tempo que o participante leva para concluí-la e anota número de erros.

5.4.2 Habilidades Visuoespaciais

Figura Complexa de Rey (OLIVEIRA, 1999): é um teste de habilidade visuoespacial, função executiva, praxia construcional e função grafomotora. O examinador mostra ao participante uma figura geométrica impressa em uma folha de papel e solicita que a copie. Cronometra o tempo de execução da tarefa e pontua a precisão da cópia em uma escala que vai de 0 a 36. Após 30 minutos solicita que o indivíduo desenhe a imagem novamente sem auxílio (prova de memória visuoespacial).

5.4.3 Memória

Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (MALLOY-DINIZ L.F.; LASMAR V.A.P.; GAZINELLI, L.S.R.; FUENTES, D.; SALGADO, 2007): é um teste de memória episódica verbal. O examinador lê pausadamente uma lista de 15 palavras (com o intervalo de 1 segundo entre as palavras). A seguir, solicita que o participante evoque do máximo de palavras lidas, anotando o número de palavras lembradas. Repete o procedimento mais 4 vezes, sempre anotando o número de palavras lembradas. Na sequência, o examinador lê uma lista de 15 palavras diferentes (lista de interferência) e solicita que o indivíduo as evoque imediatamente depois. Logo após a evocação da lista de interferência (memória pós interferência) e 30 minutos depois o participante é solicitado a evocar a lista original (memória tardia). As variáveis de interesse analisadas foram os números de palavras evocados nessas duas situações.

Memória Lógica do “Wechsler Memory Scale – Revised” (WECHSLER, 1987) – O subteste do WMS-R avalia memória verbal. O examinador lê uma história e solicita ao participante que a repita logo após, com a maior fidelidade possível, registrando o relato. Lê, então, uma segunda história, repetindo o mesmo procedimento. Após 30 minutos, solicita que o indivíduo evoque cada uma das histórias, registrando os dois relatos. Ao término, aplica uma pontuação pré-estabelecida de acordo com a fidelidade dos relatos em comparação às histórias originais.

5.4.4 Linguagem

Teste de fluência verbal com restrição fonológica e semântica (BRUCKI; ROCHA, 2004; MACHADO et al., 2009) : o examinador solicita ao participante que fale o máximo de palavras iniciadas por uma letra pré-estabelecida (com a restrição de nomes próprios) dentro do período de 60 segundos. Esse procedimento é feito sequencialmente para as letras F, A e S. As variáveis de interesse são o número de palavras ditas para cada inicial e a soma total, contando todas as palavras evocadas corretamente. A seguir, o examinador aplica o teste de fluência verbal com restrição semântica para animais: solicita ao participante que diga o máximo de nomes de animais em 60 segundos. Nesse caso, a variável de interesse é o número de animais ditos.

Teste de Nomeação de Boston (MANSUR, 2006): é composto de 60 itens desenhados em preto e branco, selecionados segundo critérios de frequência de ocorrência no vocabulário da língua inglesa e ordenados de acordo com o nível de dificuldade do idioma. O examinador apresenta as figuras e solicita ao participante que nomeie espontaneamente os itens.

5.5 CLASSIFICAÇÃO CONFORME A AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Após a avaliação clínica e complementar iniciais, o diagnóstico de cada participante foi feito por uma pesquisadora cegada para os detalhes da história clínica (S.M.D.B.).

5.5.1 Grupo Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)

Os critérios para diagnóstico de CCL seguiram as diretrizes propostas pela NIA-AA (ALBERT et al., 2011):

- a. “Preocupação quanto a mudança na cognição em comparação com o basal;
- b. **Comprometimento em um ou mais domínios cognitivos** (memória, função executiva, atenção, linguagem e habilidades visuoespaciais) identificado objetivamente por testes de triagem cognitiva ou por avaliação neuropsicológica;
- c. **Preservação da independência** em habilidades funcionais;
- d. **Não** apresentar diagnóstico de **demência**.”

Para o diagnóstico de CCL através da ANP é necessário: z-score menor que -1 desvio padrão (DP) em pelo menos dois testes do mesmo domínio cognitivo (JAK et al., 2009), sendo classificados em amnésico (único ou múltiplos domínios) ou não amnésico (único ou múltiplos domínios) de acordo com os domínios cognitivos afetados.

5.5.2 Grupo Sem Comprometimento Cognitivo Objetivo (SCCO)

O grupo SCCO foi definido pelo agrupamento de indivíduos com declínio cognitivo subjetivo e cognitivamente normais, definidos a seguir.

5.5.2.1 Grupo Declínio Cognitivo Subjetivo (DCS)

Os critérios diagnósticos para DCS foram (JESSEN et al., 2014):

- a. Percepção de piora na cognição, quantificada por meio de escore no IFC > 2 – ANEXO D (STUDART-NETO et al., 2022);
- b. Testes de triagem cognitiva dentro da normalidade;
- c. Avaliação neuropsicológica não compatível com CCL ou demência.

5.5.2.2 Grupo Cognitivamente Normal (CN)

Os participantes sem queixas cognitivas ou alterações na avaliação neuropsicológica foram incluídos no grupo CN.

5.6 CLASSIFICAÇÃO DO PADRÃO AMILOIDE

Todos os participantes foram submetidos a uma Tomografia por Emissão de Pósitrons com o composto Pittsburgh baseado em carbono 11 (PET [¹¹C] PiB). Para admitirmos os pacientes ao estudo, intervalo máximo entre o PET [¹¹C] PiB e nossa primeira avaliação foi de 4 anos.

5.6.1 Metodologia do PET [¹¹C] PIB

O PET [¹¹C] PiB foi produzido em um ciclotron “in-site” (PETtrace 880, GE Healthcare) e as imagens foram adquiridas por um aparelho de tomografia computadorizada PET (TC PET) Discovery 710 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA), ambos no Centro de Medicina Nuclear do Instituto de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Detalhes sobre a produção do radioquímico já foram descritos anteriormente. (FARIA et al., 2019)

Dois médicos com certificação em medicina nuclear e mais de cinco anos de experiência avaliaram as imagens do PET [¹¹C] PiB, cegados para o diagnóstico clínico e para a interpretação dada pelo colega.

Eles classificaram independentemente cada imagem como “positiva” (+), caso houvesse aumento da captação na substância cinzenta cortical, causando perda da diferenciação córtico-subcortical em pelo menos duas de cinco das seguintes áreas: frontal, temporal, parietal lateral, cíngulo anterior, cíngulo posterior e precuneus. Eles também classificaram as imagens como positivas se somente uma área de substância cinzenta cortical mostrou captação forte e difusa do marcador.

A imagem foi classificada como “negativa” (A-) quando houve uma separação clara entre as substâncias cinzenta e branca, com forte captação na substância branca e ausência de captação na substância cinzenta. Esse método de análise foi validado para diversos marcadores de amiloide, incluindo o PET [^{11}C]PiB. (CAMUS et al., 2012; CLARK et al., 2012; YAMANE et al., 2017)

Em um segundo momento, cada médico fez uma análise com o auxílio do método semiquantitativo 3D-SSP construído para a análise clínica de imagens de PET amiloide (Cortex ID Suite software, GE healthcare - http://www.3gehealthcare.com/en/products/categories/advanced_visualization/applications/cortexid), com valores padrão de razão de captação (*standard uptake values ratio (SUVR)*) de áreas corticais normalizadas de acordo com a substância cinzenta cerebelar. (LOPRESTI et al., 2005) O corte de 1.42 para o SUVR foi usado para definir tanto a positividade do escore composto das áreas corticais avaliadas, como das áreas individuais, seguindo recomendações de estudos prévios (JACK et al., 2017; KLUNK et al., 2015; LEUZY et al., 2016).

Em casos de discordância persistente entre os avaliadores depois da análise com o 3D-SSP, nós conduzimos uma leitura consensual. Quando ainda não foi possível chegar a um acordo mesmo depois da leitura consensual, o exame é definido como “indeterminado”

5.7 AVALIAÇÃO DO SONO

5.7.1 Avaliação Subjetiva do Sono

Utilizamos para a avaliação subjetiva do sono: o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (IQSP), Escala de Sonolência de Epworth (ESS) e Índice de gravidade da insônia (IGI).

5.7.1.1 Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh - IQSP

O IQSP é um método padronizado, amplamente utilizado para quantificar a qualidade subjetiva do sono. Avalia o sono do indivíduo no último mês através de 19 perguntas autoaplicáveis sobre os principais fatores relacionados à qualidade do sono. Também propõe a aplicação de 5 perguntas a/ao parceira/parceiro de quarto da/o paciente. As 19 perguntas são agrupadas em 7 escores componentes, que recebem pesos de 0 a 3 e são somados para formar o escore total do IQSP, de 0 a

21 pontos. Quanto maior o escore, pior a qualidade do sono. Escores maiores do que 5 indicam má qualidade do sono, identificando distúrbios de iniciação e manutenção do sono e sonolência excessiva diurna com alta sensibilidade (BUYSSE et al., 1988). A tradução dessa escala foi previamente validada para a população brasileira (BERTOLAZI, 2008).

Quatro dos dezenove itens propostos pelo IQSP são perguntas abertas sobre o horário habitual de ir para a cama à noite, a latência para o início do sono, horário habitual de se levantar de manhã e o tempo total de sono autorreferido (TTSar). Com o resultado dessas respostas, calculamos medidas adicionais de qualidade do sono, como o tempo no leito (TNL) – através da diferença entre hora de levantar-se e hora de deitar-se – e a eficiência do sono (ES) – através da razão entre o TTSar e TNL multiplicada por 100 (BUYSSE et al., 1988).

5.7.1.2 Escala de Sonolência de Epworth - ESE

A ESE é um questionário, com versão em português brasileiro já validada (BERTOLAZI, 2008), desenhado para avaliar sonolência excessiva diurna. Pergunta ao entrevistado sobre a probabilidade de dormir ou cochilar – deixando claro que não é ter sono e cansaço – em 8 diferentes situações cotidianas potencialmente soporíferas. Cada resposta pontua de 0 a 3, de acordo com a probabilidade de o indivíduo dormir ou cochilar, sendo “0” nenhuma probabilidade, “1” pequena probabilidade, “2” média probabilidade e “3” grande probabilidade. O escore total varia de 0 a 24. Escores de 0 a 10 indicam ausência de sonolência diurna, 11 a 16, sonolência excessiva diurna e 17 ou mais, alto nível de sonolência (JOHNS, 1991). Os níveis mais altos ocorrem mais frequentemente em pacientes com síndrome de apneia obstrutiva do sono grave, narcolepsia ou hipersonia idiopática.

5.7.1.3 Índice de Gravidade de Insônia - IGI

O IGI é um método amplamente utilizado nos contextos clínico e epidemiológico como medida de triagem e avaliação da gravidade de insônia (BASTIEN; VALLIÈRES; MORIN, 2001). Foi validado previamente para o português brasileiro (CASTRO, 2011). É uma escala de autoaplicação, com sete perguntas, que geram pontuação de 0 a 4 cada. O escore mínimo é zero e o máximo é 28. Classificam-se valores de 0 a 7 como ausência de insônia significativa; 8 a 14 como limite inferior para insônia, 15 a

21 como insônia clínica moderada e de 22 a 28 como insônia clínica grave (BASTIEN; VALLIÈRES; MORIN, 2001).

5.7.2 Polissonografia

Todos os participantes foram submetidos a polissonografia de noite inteira, realizada no Instituto do Sono – Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), utilizando um sistema digital (EMBLA[®] N7000, Embla Systems Inc., EUA). O registro do sono incluiu eletroencefalograma (EEG) com as derivações C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1, eletro-oculograma (EOG, EOG-Esquerdo-A2, EOG-Direito-A1) e eletromiograma (EMG, região submentoniana). Para o eletrocardiograma (ECG) registramos por meio de uma derivação V1 modificada. Movimentos dos membros inferiores foram captados por eletrodos colocados na região do músculo tibial anterior das pernas. Detectou-se o fluxo respiratório por meio de termístor e cânula nasal. Avaliou-se esforço respiratório por meio de cintas de pletismografia de indutância no tórax e no abdômen. Detectou-se ronco por meio de microfone traqueal e posição corporal por meio de sensor de posição corporal. A saturação percutânea de oxigênio (SpO₂) foi medida por oxímetro de pulso. Foram analisados os seguintes parâmetros, conforme observado no Quadro 1.

Especialistas em polissonografia estagiaram manualmente o sono, considerando-se critérios pré-estabelecidos (BERRY et al., 2012). Analisamos os seguintes parâmetros polissonográficos nesse estudo neste estudo: tempo total de sono (TTS, min.), latência para o início do sono (LS, min.), eficiência do sono (ES, TTS/ tempo na cama x 100, %), índice de despertares (ID, eventos/h), tempo acordado após o início do sono (TAAIS, min), estágios do sono em porcentagem do TTS (N1%, N2% e N3% e REM%) e índice de movimentos periódicos dos membros (IMPM, eventos/hora), além dos parâmetros respiratórios (BERRY et al., 2012).

Os eventos respiratórios foram classificados como apneias, hipopneias e despertares relacionados a eventos respiratórios (RERAs). Calculamos o índice de apneia hipopneia (IAH) a partir do número total de apneias e hipopneias detectadas dividido pelo tempo total de sono (em horas). Definimos apneia como a completa ou quase completa cessação do fluxo aéreo por ≥ 10 segundos, e hipopneia como uma redução na amplitude respiratória (pelo menos 30% abaixo da linha basal) por ≥ 10

segundos acompanhada por um despertar detectado pelo EEG ou por uma queda na SpO₂ \geq 3%. Os RERAs foram caracterizados pelo aumento do esforço respiratório. Definimos o índice de dessaturação de oxigênio (IDO) como o número de dessaturações de oxigênio \geq 3% da linha de base, por hora de sono (BERRY et al., 2012).

Para a análise espectral do sono REM, fizemos a aquisição das bandas espectrais de uma amostra de dez épocas de trinta segundos, equivalendo a 5 minutos da porção central do evento de sono REM mais longo observado na noite. As bandas espectrais correspondem à percentagem do sono nas frequências delta e gama (ritmos lentos), sigma, alfa e beta (ritmos rápidos). Calculamos a mediana de cada um dos ritmos e a razão entre as medianas dos ritmos lentos (delta + gama) e dos rápidos (alfa + beta).

Quadro 1. Parâmetros da polissonografia utilizados para a análise

| Parâmetro | Unidade de medida | Definição |
|--|-----------------------------------|--|
| Tempo total do sono (TTS) | Minutos | Duração total do sono |
| Latência do início do sono (LS) | Minutos | Tempo do apagamento das luzes até o início do sono |
| Latência para o sono REM (LREM) | Minutos | Tempo do apagamento das luzes até o início do sREM |
| Eficiência do sono (ES) | Percentagem | TTS/ tempo na cama x 100 |
| Tempo acordado após o início do sono (TAAIS) | Minutos | Tempo em vigília após o início do sono |
| Porcentagem de N1 (N1%) | Percentagem | Tempo em N1/TTS x 100 |
| Porcentagem de N2 (N2%) | Percentagem | Tempo em N2/TTS x 100 |
| Porcentagem de N3 (N3%) | Percentagem | Tempo em N3/TTS x 100 |
| Porcentagem de REM (REM%) | Percentagem | Tempo em REM/TTS x 100 |
| Índice de movimentos dos membros | Movimentos/ h | Número de movimentos de membros/TTS |
| Índice de apneia hipopneia (IAH) | Eventos de apneia e hipopneia / h | Número de eventos de apneia e hipopneia/ TTS |
| Índice de distúrbios respiratórios (IDR) | Eventos respiratórios/ hora | Número de eventos de apneia, hipopneia e RERA/TTS |

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise estatística, utilizamos os softwares: *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 26 (2019), JASP versão de junho de 2023, Minitab 21.2 (2022) e Excel Office 2023. O nível de significância utilizado para o p-valor foi de 0,05 (5%), com intervalo de confiança de 95%.

Determinamos o “n” amostral a partir do desfecho principal do estudo (%REM), variável quantitativa comparada através da diferença entre médias. O tamanho da amostra foi estimado a partir de estudos prévios que mostraram %REM de indivíduos CCL 28% menores do que os cognitivamente normais (LIU et al., 2019). Para nosso estudo, consideramos a hipótese de que a %REM dos indivíduos A+ fosse 20% menor do que a dos A-, que levou à estimativa de um tamanho de efeito de 0,77 (“d” de Cohen). Com base nesse tamanho de efeito e considerando o erro alfa de 5%, o poder estatístico de 80% e a proporção dos grupos A+ para A- de 1 para 2, o tamanho amostral mínimo necessário seria de 28 para cada uma das amostras (SCCO e CCL).

Para definir os métodos utilizados nas análises comparativas, testamos a normalidade das variáveis quantitativas de desfecho principal através do teste de Komogorov-Smirnov (N amostral < 100). Como não foi possível assegurar a normalidade da amostra, usamos métodos estatísticos não paramétricos na análise inicial. A análise se constituiu das fases:

5.8.1 Análise Descritiva da Amostra Total

Para estatísticas descritivas de variáveis categóricas utilizamos frequência absoluta e relativa. Para análise descritiva de variáveis numéricas, utilizamos mediana, intervalo interquartil (IQR) e/ou intervalo de confiança.

5.8.2 Análise Inferencial Bivariada – Cenário 1: Perfil Amiloide Como Variável de Agrupamento.

Nessa análise, utilizamos o perfil amiloide como variável de agrupamento (independente). Inicialmente, avaliamos a amostra total, comparando os grupos A+ vs A-, sem discriminar o diagnóstico cognitivo.

A seguir, dividimos a amostra total em duas: a primeira composta somente por indivíduos CN e DCS e chamada de amostra Sem Comprometimento Cognitivo Objetivo (SCCO); a segunda composta somente por indivíduos CCL, camada de

amostra CCL. Para cada amostra repetimos a análise bivariada utilizando o perfil amiloide como variável de agrupamento.

O método estatístico utilizado para variáveis quantitativas foi o teste de Mann-Whitney e, para variáveis qualitativas, o Qui-Quadrado.

Para controlar possíveis fatores de interferência, após a análise inicial, realizamos análise de covariância (ANCOVA). Usamos como covariantes as variáveis dependentes com diferenças significativas entre os grupos A+ e A-, desde que tivesse plausibilidade biológica. A figura 3 mostra de forma esquemática os procedimentos de comparação em cada um dos cenários.

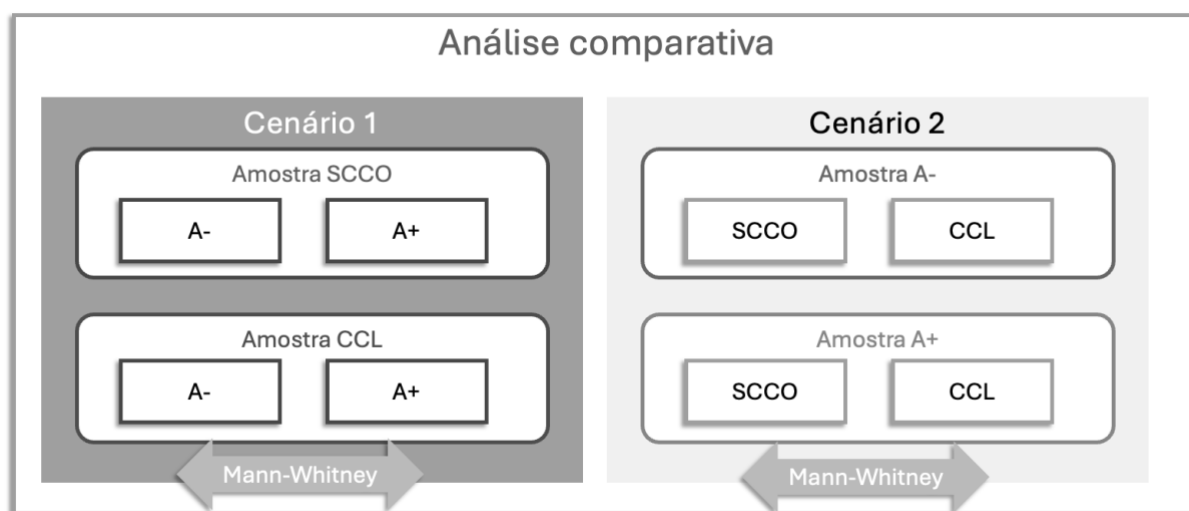


Figura 3. Representação esquemática da análise comparativa.

Legenda. SCCO = sem comprometimento cognitivo objetivo; CCL = comprometimento cognitivo leve; A+ = amiloide positivo; A- = amiloide negativo.

Analizamos as seguintes variáveis dependentes:

Quantitativas:

- *Demografia e fatores de risco*: idade, escolaridade, escore CAIDE, circunferência abdominal, IMC.
- *Avaliação cognitiva*: escore de memória tardia na BBRC, escores totais na fluência verbal para animais, na fluência verbal para letra "p", escores brutos obtidos na ANP (trilhas A, trilhas B, dígitos ordem direta, dígitos ordem inversa, memória lógica tardia, RAVLT após interferência, FAS)

- *Avaliação subjetiva do sono*: escores totais das escalas de avaliação subjetiva do sono (IQSP, ESS e IGI); subitens do IQSP (TTS, LIS, tempo total no leito, ES)
- *Polissonografia*: TTS, LIS, LREM, TAAIS, ES, %N1, %N2, %N3, %REM, índice de despertares, índice de movimentos periódicos dos membros (IMPM), índice de distúrbios respiratórios (IDR), índice de apneia hipopneia (IAH), saturação mínima, porcentagem de saturação menor que 90, bandas espectrais na análise espectral do sono REM.

Qualitativas:

- *Demografia e fatores de risco*: antecedente familiar de demência (sim/não), sexo (masculino/feminino), classificação CAIDE (risco baixo e médio/risco alto), classificação clínica (CN/DCS/CCL)
- *Medicamentos*: uso de medicamentos por classe (s/n), presença de pelo menos 1 de 5 classes de medicamentos (betabloqueador, inibidor de canal de cálcio, antidepressivo, benzodiazepínico e indutor do sono não benzodiazepínico)
- *Classificações de sono*: ESE (ausência de sonolência excessiva diurna/sonolência excessiva diurna), IGI (ausência de insônia/presença de insônia), IQSP (boa qualidade do sono/ má qualidade do sono), classificação de AOS de acordo com o IAH (ausente/leve/moderado/grave).

5.8.3 Análise Comparativa – Cenário 2: Diagnóstico Clínico como Variável de Agrupamento

Semelhante ao que fizemos no Cenário 1, repetimos os procedimentos de análise bivariada em um segundo cenário, agora usando a classificação clínica dicotomizada em SCCO vs CCL como variável de agrupamento:

Inicialmente, avaliamos a amostra total, comparando os grupos SCCO vs CCL, sem discriminar o perfil amiloide.

A seguir, dividimos a amostra total em duas: a primeira composta somente por indivíduos com perfil amiloide negativo (A-), chamada de amostra A-; a segunda composta somente por indivíduos com perfil amiloide positivo (A+) – ou seja, com patologia DA – chamada de amostra A+. Para cada amostra repetimos a análise bivariada utilizando o perfil amiloide como variável de agrupamento.

Os procedimentos estatísticos usados no Cenário 2 foram os mesmos descritos no tópico 5.8.2 para o Cenário 1.

5.8.4 Regressão Logística Multivariada – Perfil Amiloide Como Desfecho

Realizamos análises de Regressão Logística Multivariada para verificar como os fatores influenciam no resultado A+. Utilizamos o modelo logístico, pois a variável dependente (perfil amiloide de acordo com o [¹¹C] PET-PiB) é do tipo dicotômica (tipo sim/não). Consideramos como desfecho de interesse a condição A+. As variáveis independentes foram selecionadas a partir dos resultados da análise bivariada, quando observadas relações com p-valor <0,20.

Além disso, incluímos as seguintes variáveis de controle no modelo: idade, sexo, escolaridade, IMC, comorbidades e medicamentos, assim como escores obtidos nas escalas subjetivas do sono (IQSP, ESE e IGI). Nesse contexto, elaboramos três modelos de regressão:

- Modelo 1: Com as **variáveis de controle + escalas subjetivas de sono +** variáveis com **diferença significativa da análise bivariada**.
- Modelo 2: Com as **variáveis de controle significantes na bivariada (Idade, Sexo e Medicamentos) + escalas subjetivas do sono +** variáveis com **diferença significativa da análise bivariada**.
- Modelo 3: Somente variáveis com **diferença significativa da análise bivariada**.

Para cada um dos três modelos, utilizamos dois métodos de regressão: ENTER e STEPWISE.

O ENTER envolve a inclusão de todas as variáveis independentes mesmo que não apresentem significância estatística na condição multivariada.

O STEPWISE envolve a inclusão inicial das variáveis significantes (p-valor <0,05), testa de maneira multivariada as significâncias e exclui (p-valor >0,10) as variáveis que deixaram de ter significância após a análise multivariada. Desta maneira, somente os fatores (variáveis independentes) que se relacionam significativamente com o desfecho (A+) permanecem no final.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA AMOSTRA TOTAL

O número total de indivíduos avaliados foi de **67**, com mediana de **idade de 73** anos, **14 anos de escolaridade**, IMC de 27,1. A mediana do escore HAD foi 2 para ansiedade e 1,5 para depressão, sinalizando ausência de alterações nesses domínios psiquiátricos (tabela 1).

Tabela 1. Dados demográficos quantitativos da amostra total

| | N | Mediana (IQR) |
|---------------------|----------|----------------------|
| Idade (anos) | 67 | 73 (69-79) |
| Escolaridade (anos) | 67 | 14 (11-16) |
| IMC | 67 | 27 (25-30) |
| HAD Ansiedade | 67 | 2 (1-3) |
| HAD Depressão | 67 | 2 (1-3) |

Legendas: IMC = índice de massa corpórea; HAD = escore hospitalar de ansiedade e depressão; IQR = intervalo interquartil.

Nessa amostra (tabela 2) houve predomínio de mulheres (70%), destros (91%), brancas (69%), com classificação socioeconômica intermediária/alta (62% nas classes B1 e B2). Pouco mais de um terço dos voluntários tinham história familiar de demência e a maioria entrou na classificação CAIDE de risco intermediário a alto para demência (75%). Entre os 24 pacientes avaliados após o início da pandemia de COVID-19, metade acusou histórico de infecção por esse vírus.

Entre as classes farmacológicas mais usadas pelos participantes (tabela 3), quase a metade usava estatina, dois quintos inibidores de enzima conversora de angiotensina (IECA), um quinto antidepressivo e/ou hipoglicemiante oral. Benzodiazepínicos e indutores do sono não benzodiazepínicos foram usados por 1 e 2 indivíduos, respectivamente.

A maior parte dos participantes recebeu o diagnóstico de CCL (58%), um quarto de CN e 17% de DCS. Classificamos **42%** dos indivíduos como **SCCO** (categoria composta a partir do agrupamento dos indivíduos CN e DCS). **Dois terços** da amostra mostraram perfil **A-** e o restante A+.

Tabela 2. Dados demográficos qualitativos da amostra total

| Parâmetro | Classificação | N | % |
|------------------------------|-----------------|----|-------|
| Sexo | Feminino | 47 | 70,14 |
| | Masculino | 20 | 29,85 |
| Dominância | Destro | 61 | 91 |
| | Sinistro | 4 | 6 |
| | Ambidestro | 2 | 3 |
| Cor | Branca | 46 | 68,6 |
| | Parda | 3 | 4,5 |
| | Preta | 5 | 7,5 |
| | Amarela | 13 | 19,4 |
| Classificação socioeconômica | E | 3 | 4,4 |
| | D | 0 | 0 |
| | C2 | 6 | 8,8 |
| | C1 | 7 | 10,3 |
| | B2 | 24 | 36,8 |
| | B1 | 17 | 25 |
| Antec. Fam. | Não | 41 | 61,2 |
| | Sim | 26 | 38,8 |
| Histórico de COVID-19 * | Não | 12 | 50 |
| | Sim | 12 | 50 |
| CAIDE Classificação | Risco Baixo | 17 | 25,4 |
| | Risco Intermed. | 11 | 16,4 |
| | Risco Alto | 39 | 58,2 |
| Diagnóstico clínico | SCCO | 28 | 41,8 |
| | CCL | 39 | 58,2 |
| Perfil amiloide | A- | 44 | 65,7 |
| | A+ | 23 | 34,3 |

Legendas: CAIDE = *cardiovascular risk factors, aging and dementia*; SAOS = síndrome de apneia obstrutiva do sono; CN = cognitivamente normal; DCS = declínio cognitivo subjetivo; CCL= comprometimento cognitivo leve.

* Somente pacientes entrevistados após a pandemia de COVID-19.

Tabela 3. Medicamentos usados, por classe farmacológica.

| Classe Farmacológica | N (%) |
|--------------------------------------|--------------|
| Estatinas | 30 (45%) |
| IECA* | 27 (40%) |
| Hipoglicemiante oral | 11 (16%) |
| Antidepressivo | 11 (16%) |
| Betabloqueador | 8 (12%) |
| Inibidor de canal de cálcio | 7 (10%) |
| Indutor do sono não benzodiazepínico | 2 (3%) |
| Benzodiazepínico | 1 (1,5%) |
| Gabapentinoide | 1 (1,5%) |

* Inibidores de enzima conversora de angiotensina

Quanto à avaliação funcional pelo questionário de atividades funcionais (QAF) de Pfeffer, nenhum dos indivíduos preencheu os critérios de comprometimento funcional (QAF \geq 4) (tabela 4).

Todos os participantes (n = 67) passaram pela entrevista inicial e avaliação cognitiva (tabela 4). Quanto às provas cognitivas, houve predomínio de exames normais ou discretamente prejudicados. No miniexame do estado mental (MEEM), a mediana foi de 29, com valor mínimo de 24 e máximo de 30. Na memória tardia da BBRC, a mediana de escore foi 9, com valor mínimo de 5 e máximo de 10. Na fluência verbal semântica (animais) a mediana foi 17, com valor mínimo de 5 e máximo de 30 e na fonêmica (letra “p”) a mediana foi de 16, com valor mínimo de 4 e máximo de 27. Sessenta e seis participantes passaram por avaliação neuropsicológica.

Tabela 4. Avaliação funcional e cognitiva da amostra total.

| Avaliação cognitiva | | N | Mediana ± IQR | V. mín-máx |
|-----------------------------|----------------------|------------|----------------|------------|
| Funcionalidade | QAF | 67 | 0 ± 0-0 | 0-3 |
| Avaliação cognitiva inicial | MEEM | 67 | 29 ± 28-29 | 24-30 |
| | BBRC MT | 67 | 9 ± 8-10 | 5-10 |
| | FV animais | 67 | 17,6 ± 14-21,5 | 6-30 |
| | FV “p” | 67 | 15,5 ± 12-19 | 4-27 |
| | Cópia FC Rey | 66 | 33,5 ± 30-35 | 13-36 |
| Avaliação neuropsicológica | Trilhas A | 66 | 41 ± 34-50 | 22-85 |
| | Trilhas B | 63 | 96 ± 70-139,5 | 38-307 |
| | Dígitos ord. direta | 66 | 8 ± 7-9 | 5-13 |
| | Dígitos ord. inversa | 66 | 5 ± 4-7 | 2-11 |
| | ML tardia | 66 | 16 ± 9-23 | 0-65 |
| | Rey tardia | 66 | 12,5 ± 6-19 | 0-56 |
| | RAVLT 6 | 66 | 7 ± 5-10 | 0-127 |
| | RAVLT 7 | 66 | 8 ± 5-10 | 0-118 |
| | FAS | 66 | 40 ± 32-47 | 17-69 |
| BNT | 66 | 50 ± 43-55 | 22-59 | |

Legendas: QAF = questionário de atividades funcionais; MEEM = miniexame do estado mental; BBRC MT = Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo - Memória tardia; FV animais = fluência verbal semântica para animais; FV “p” = fluência verbal fonêmica para letra “p”; cópia FC Rey = cópia da figura complexa de Rey; ML tardia = memória lógica tardia; RAVLT = *Rey Auditory Verbal Learning Test*; FAS = fluência verbal com restrição fonêmica para “f”, “a” e “s”; BNT = *Boston Naming Test* espontâneo.

De acordo com a avaliação de qualidade de sono (tabela 5) feita através do IQSP, pouco mais da metade dos participantes tiveram classificação de boa qualidade do sono e pouco menos da metade de má qualidade do sono.

De acordo com a ESS, próximo a 4/5 dos sujeitos foram classificados como sem sonolência excessiva diurna (SED), e o restante com SED. De acordo com o IGI, próximo a 90% dos indivíduos foram classificados como não portadores de insônia e, o restante, portadores.

Além das escalas subjetivas do sono, a realização de PSG permitiu a

classificação de distúrbios respiratórios do sono. Apneia obstrutiva do sono foi observada na maioria dos participantes (83%), prevalecendo na forma leve (32%), seguida de grave (29%) e moderada (21%). Descrevemos os dados quantitativos do sono na tabela 5.

Tabela 5. Dados qualitativos do sono

| Parâmetro | Classificação | N | % |
|--------------------|----------------------|----------|----------|
| Classificação IQSP | Boa qualidade | 36 | 53,7 |
| | Qualidade ruim | 30 | 44,8 |
| | Dist. do sono | 1 | 1,5 |
| Classificação ESE | Sem SED | 53 | 79,1 |
| | SED leve | 13 | 19,4 |
| | SED grave | 1 | 1,5 |
| Classificação IGI | Ausência | 60 | 89,5 |
| | Limite inferior | 5 | 7,5 |
| | Insônia mod. | 2 | 3 |
| AOS | Insônia grave | 0 | 0 |
| | Sem AOS | 11 | 16,9 |
| | Leve | 21 | 32,3 |
| | Moderada | 14 | 21,5 |
| | Grave | 19 | 29,2 |

Legendas: IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsbutgh; ESS = escala de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia; AOS = apneia do sono; SED = sonolência excessiva diurna.

Tabela 6. Dados quantitativos do sono.

| Avaliação do sono | | N | Mediana ± IQR |
|-------------------|-------------------------------|-------------|---------------|
| IQSP | LIS (min) | 67 | 10 ± 10 |
| | TTS (horas) | 67 | 6,7 ± 2 |
| | TTL (horas) | 67 | 8 ± 1,7 |
| | ES (%) | 67 | 86 ± 14,1 |
| | IQSP (escore) | 67 | 4 ± 3,5 |
| | ESS (escore) | 67 | 6 ± 6 |
| | IGI (escore) | 67 | 3 ± 4 |
| Polissonografia | TTS (min) | 64 | 331,7 ± 75,8 |
| | LIS (min) | 64 | 10,5 ± 13,6 |
| | LREM (min) | 63 | 91,5 ± 98,7 |
| | TAAIS (min) | 64 | 83 ± 65 |
| | ES (%) | 64 | 76% ± 16,5% |
| | N1% | 64 | 12,4% ± 9,8% |
| | N2% | 64 | 47,6% ± 13,7% |
| | N3% | 64 | 21,8% ± 13,5% |
| | REM% | 64 | 17,3% ± 10% |
| | Índice despertares (desp/h) | 64 | 18,9 ± 15,1 |
| | IMPM (mov/h) | 64 | 0 ± 11 |
| | IAH (evento/h) | 64 | 14,7 ± 26,4 |
| | IDR (evento/h) | 64 | 15,45 ± 29,8 |
| | Sat min (sat O ₂) | 64 | 83 ± 8 |
| | Sat méd (sat O ₂) | 64 | 92,1 ± 2,12 |
| Sat < 90% (%) | 64 | 5,25 ± 22,6 | |

Legenda: IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsburgh; ESS = escore de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia; TTS = tempo total de sono; LIS = latência para início do sono; TTL = tempo total no leito; ES = eficiência do sono; LREM = latência para o REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; IAH = índice de apneia-hipopneia; IDR = índice de distúrbios respiratórios.

6.2 ANÁLISE INFERENCIAL BIVARIADA – PERFIL AMILOIDE COMO VARIÁVEL DE AGRUPAMENTO.

Ao comparar os dados demográficos quantitativos (tabela 7) e qualitativos (tabela 8), observamos que indivíduos A+ apresentavam idade superior aos A- e que usavam medicamentos das classes agrupadas (betabloqueadores, inibidores de canal de cálcio, antidepressivos, indutores do sono benzodiazepínicos e indutores do sono não benzodiazepínicos) com mais frequência. Não observamos diferença nas demais variáveis estudadas, como escolaridade, escore CAIDE, circunferência abdominal, sexo e antecedente familiar de demência.

Tabela 7: Comparação de fatores demográficos e de risco quantitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [11C] PiB).

| | A- (n=44) | A+ (n=23) | p |
|-----------------|------------------|------------------|---------------|
| Idade | 70,7 ± 1,7 (7,7) | 77,9 ± 2,4 (7,1) | 0,001* |
| Escolaridade | 14 ± 1,3 (5) | 11,5 ± 2,1 (5) | 0,78 |
| CAIDE total | 9 ± 0,91 (4) | 10 ± 1,05 (4,8) | 0,32 |
| Circ. Abdominal | 95 ± 3,7 (13,5) | 92 ± 5,3 (11) | 0,42 |
| IMC | 27,1 ± 1,3 (3,9) | 27 ± 1,7 (5,8) | 0,80 |

Mediana ± intervalo de confiança (intervalo interquartil)

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE total = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – escore total; IMC = índice de massa corpórea

Tabela 8: Comparação de fatores demográficos e de risco qualitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB).

| | | A- (n=44) | | A+ (n=23) | | Total | | P |
|------------------------|---------------------|-----------|-------|-----------|-------|-------|-------|---------------|
| | | N | % | N | % | N | % | |
| Antec. Fam. | Não | 29 | 64,4% | 12 | 54,5% | 41 | 61,2% | 0,435 |
| Demência | Sim | 16 | 35,6% | 10 | 45,5% | 26 | 38,8% | |
| Sexo | Feminino | 34 | 75,6% | 13 | 59,1% | 47 | 70,1% | 0,167 |
| | Masculino | 11 | 24,4% | 9 | 40,9% | 20 | 29,9% | |
| Uso | Não | 33 | 73,3% | 10 | 45,5% | 43 | 64,2% | 0,025* |
| Medicamentos | Sim | 12 | 26,7% | 12 | 54,5% | 24 | 35,8% | |
| CAIDE Classificação | Risco Baixo | 9 | 20,0% | 2 | 9,1% | 11 | 16,4% | 0,512 |
| | Risco Intermediário | 8 | 17,8% | 5 | 22,7% | 13 | 19,4% | |
| | Risco Alto | 28 | 62,2% | 15 | 68,2% | 43 | 64,2% | |

Análise bivariada por meio de qui-quadrado.* $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE classificação = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – classificação de risco.

Ao terem comparados os seus desempenhos nas provas cognitivas, os indivíduos com A+ e A- não diferiram, tanto nos testes aplicados durante a entrevista inicial e quanto nos testes das avaliações neuropsicológicas (tabela 9). Somente na prova das Trilhas B houve uma tendência dos indivíduos A+ terem pior desempenho. Após corrigirmos para idade e escolaridade, a ausência de diferença permaneceu.

Tabela 9: Comparação de escores de avaliações cognitivas de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB).

| | | A- (n=44) | A+ (n=23) | p |
|------|----------------|------------------|-------------------|----------|
| | Memória tardia | 9 ± 0,3 (2) | 9 ± 1 (3) | 0,26 |
| BBRC | FV animais | 17 ± 1,6 (8) | 17,5 ± 2,2 (6) | 0,76 |
| | FV “p” | 16 ± 1,7 (8) | 14,5 ± 1,6 (6) | 0,63 |
| | Trilhas A | 40 ± 3,5 (16) | 41,5 ± 6,2 (16,8) | 0,88 |
| | Trilhas B | 86 ± 19,8 (73,3) | 107 ± 20,8 (44,5) | 0,073 |
| | Dígitos OD | 8 ± 0,57 (2) | 8 ± 0,80 (1,75) | 0,94 |
| ANP | Dígitos OI | 5 ± 0,69 (3) | 5 ± 0,84 (1,75) | 0,96 |
| | ML tardia | 19 ± 3,4 (12) | 14 ± 3,3 (11,8) | 0,10 |
| | RAVLT pós-int. | 7 ± 5,51 (4) | 7,5 ± 1,67 (6) | 0,54 |
| | FAS | 37 ± 3,7 (15) | 41 ± 4,3 (9,5) | 0,19 |

Mediana ± intervalo de confiança (intervalo interquartil).

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: BBRC = Bateria Breve de Rastreo Cognitivo; FV animais = fluência verbal semântica para animais; FV “p” = fluência verbal fonêmica para letra “p”; Dígitos OD = dígitos – ordem direta; Dígitos OI = dígitos – ordem inversa; ML tardia = memória lógica tardia; RAVLT pós-int. = *Rey Auditory Verbal Learning Test* – após interferência; FAS = fluência verbal com restrição fonêmica para “f”, “a” e “s”.

Comparando os sujeitos A+ e A- de acordo com os escores obtidos pelos questionários de sono (tabela 10), e, ao classificá-los dentro dos cortes para sonolência excessiva diurna (ESE), insônia (IGI) e qualidade do sono ruim (IQSP) (tabela 11), não observamos diferenças. Analisando os subitens do IQSP (latência para o início do sono, tempo total de sono, eficiência do sono) também não observamos diferença.

Tabela 10: Comparação da avaliação subjetiva do sono (escores brutos) de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB).

| | | A- (n=44) | A+ (n=23) | p |
|------|--------|------------------|------------------|----------|
| IQSP | Escore | 4 ± 0,79 (4) | 4 ± 1,06 (2,75) | 0,86 |
| | LIS | 10 ± 10 | 15 ± 25) | 0,18 |
| | TTS | 6,9 ± 1 | 6,5 ± 2) | 0,56 |
| | TTL | 7,75 ± 1,5 | 8 ± 2 | 0,35 |
| | ES | 86% ± 10,7% | 86,7% ± 26,1% | 0,34 |
| ESE | | 5 ± 1,69 (4,5) | 6 ± 1,4 (8) | 0,67 |
| IGI | | 3 ± 1,19 (5) | 1,5 ± 1,1 (3) | 0,2 |

Mediana ± intervalo de confiança (intervalo interquartil)

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsburgh; LIS = latência para o início do sono; TTS = tempo total de sono; TTL = tempo total no leito; ES = eficiência do sono; ESE = escala de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia.

Tabela 11: Comparação da avaliação subjetiva do sono (classificação de acordo com os cortes) de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB).

| | | A+ (n=44) | | A- (n=23) | | Total | | p |
|------|---------------------|------------------|-------|------------------|-------|--------------|-------|----------|
| ESE | Sem SED | 35 | 77,8% | 18 | 81,8% | 53 | 79,1% | 0,702 |
| | Com SED | 10 | 22,2% | 4 | 18,2% | 14 | 20,9% | |
| IGI | Ausência de insônia | 39 | 86,7% | 21 | 95,5% | 60 | 89,6% | 0,269 |
| | Presença de insônia | 6 | 13,3% | 1 | 4,5% | 7 | 10,4% | |
| IQSP | Boa | 24 | 53,3% | 12 | 54,5% | 36 | 53,7% | 0,926 |
| | Ruim | 21 | 46,7% | 10 | 45,5% | 31 | 46,3% | |

Análise bivariada por meio de qui-quadrado. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsburgh; ESE = escala de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia; SED = sonolência excessiva diurna.

Ao comparar os parâmetros polissonográficos de acordo com o perfil amiloide (tabela 12), observamos que os indivíduos A+ apresentaram maiores TAAIS e IMPM e menor ES do que os pacientes A-. Além disso os A+ tenderam a dormir por tempo mais curto (TTS) do que os A- (p = 0,07). Não observamos diferenças entre os grupos nos demais parâmetros. Também não observamos diferença entre os grupos na

avaliação das bandas espectrais durante o sono REM (tabela 12).

Tabela 12: Comparação das polissonografias de acordo com o perfil amiloide (PET [11C] PiB).

| | A- (n=43) | A+ (n=22) | p |
|---------------|---------------------|-----------------------|---------------|
| TTS | 345,5 ± 14,3 (68,2) | 311,7 ± 28,9 (61,4) | 0,07 |
| LIS | 9,7 ± 5,1 (19,7) | 14,7 ± 6,5 (10) | 0,46 |
| LREM | 83 ± 22,5 (97,8) | 94 ± 36,5 (106) | 0,41 |
| TAAIS | 76,9 ± 13,9 (55,3) | 119,7 ± 23,3 (77,2) | 0,012* |
| ES | 79% ± 3,1% (11,1%) | 70,7% ± 5,4% (16,7%) | 0,019* |
| %N1 | 12,2% ± 2,1% (6,8%) | 14,1% ± 3,9% (11,6%) | 0,30 |
| %N2 | 45,7% ± 3% (13,8%) | 48,3% ± 5% (11%) | 0,78 |
| %N3 | 22 % ± 2,9% (13,6%) | 20,2 % ± 4,1% (12,5%) | 0,30 |
| %REM | 18,2% ± 1,9% (7,8%) | 14,2% ± 3,8% (10,6%) | 0,18 |
| Ind. Despert. | 18,9 ± 4,3 (18,1) | 19,1 ± 4,7 (12,3) | 0,84 |
| IMPM | 6,6 ± 5,4 (4,3) | 11,9 ± 6,5 (22,4) | 0,03* |
| IAH | 15,5 ± 5,1 (26,9) | 14,6 ± 11,3 (13,2) | 0,89 |
| IDR | 16,7 ± 5,2 (31,4) | 14,6 ± 8,9 (15,4) | 0,97 |
| Sat. Mínima | 83 ± 2,3 (8,8) | 82,5 ± 2,6 (7,5) | 0,92 |
| Sat. < 90 | 4 ± 7,8 (14,3) | 7,4 ± 14 (43,8) | 0,18 |

Mediana ± intervalo de confiança (intervalo interquartil)

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legenda: TTS = tempo total de sono; LIS = latência para início do sono; LREM = latência para o sono REM; TAAIS = tempo acordado após o início do sono; ES = eficiência do sono; %N1 = percentual em sono N2% = percentual em sono N2; N3% = percentual em sono N3; %REM = percentual em sono REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; IAH = índice de apneia-hipopneia; IDR = índice de distúrbios respiratórios; Sat. Mínima = saturação mínima atingida; Sat <90 = percentagem do sono com saturação <90%.

Tabela 13: Comparação das bandas espectrais do sono REM de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB).

| | A- (n=43) | A+ (n=22) | p |
|---------------------|-------------------|--------------------|----------|
| Delta | 36,5 ± 2,3 (9,5) | 35 ± 4 (7) | 0,99 |
| Teta | 20 ± 0,7 (2,3) | 20 ± 1,1 (3) | 0,33 |
| Alfa | 14,5 ± 1,1 (3) | 14,5 ± 0,7 (2,3) | 0,61 |
| Beta | 11 ± 0,9 (3) | 11 ± 1,3 (2,5) | 0,64 |
| Fração lento/rápido | 2,2 ± 0,19 (0,95) | 2,05 ± 0,41 (0,37) | 0,95 |

Mediana ± intervalo de confiança (intervalo interquartil)

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

6.3 ANÁLISE DA AMOSTRA SEGMENTADA

Para o aprofundamento da análise, estratificamos a amostra total em amostras independentes. No primeiro cenário, separamos duas amostras de acordo com a classificação clínica: Sem Comprometimento Cognitivo Objetivo (**SCCO**) e Comprometimento Cognitivo Leve (**CCL**). Para cada uma das amostras, fizemos análise comparativa bivariada, usando o perfil amiloide (**A-** vs **A+**) como variável de agrupamento.

No segundo cenário, separamos duas amostras de acordo com o perfil Amiloide: **A+** e **A-**. Para cada uma das amostras, novamente fizemos análise comparativa bivariada, desta vez usando a classificação clínica (**SCCO** vs **CCL**) como variável de agrupamento.

6.3.1 Cenário 1: Amostras Separadas de Acordo Com a Classificação Clínica.

6.3.1.1 Amostra Sem Comprometimento Cognitivo Objetivo (SCCO)

Dos fatores demográficos do grupo SCCO (tabelas 14 e 15), observamos que os indivíduos SCCO A+ apresentavam maior idade do que os SCCO A-. A diferença das medianas foi de 9,7 anos. Além disso, os indivíduos A+ usavam medicamentos das classes agrupadas com mais frequência e tinham a tendência ($p = 0,098$) de apresentar escore CAIDE compatível com alto risco.

Tabela 14: Comparação de fatores demográficos quantitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra SCCO.

| | SCCO A- (n=19) | SCCO A+ (n=9) | p |
|-----------------|----------------|---------------|--------------|
| Idade | 70,6 ± 2,9 | 80,3 ± 3,5 | 0,01* |
| Escolaridade | 15 ± 1,9 | 11 ± 4,5 | 0,66 |
| CAIDE total | 9 ± 1,6 | 11 ± 1,63 | 0,29 |
| Circ. Abdominal | 95 ± 6,3 | 90 ± 8,6 | 0,93 |
| IMC | 27,5 ± 2 | 30,7 ± 3 | 0,46 |

Mediana ± intervalo de confiança. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE total = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – escore total; IMC = índice de massa corpórea

Tabela 15: Comparação de fatores demográficos qualitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra SCCO.

| | | SCCO A- | | SCCO A+ | | Total | | P-valor** | |
|------|---------------|-----------------|----|---------|---|-------|----|-----------|---------------|
| | | (N=19) | | (N=9) | | | | | |
| | | N | % | N | % | N | % | | |
| SCCO | Antec. Fam. | Não | 12 | 63,2% | 5 | 55,6% | 17 | 60,7% | 0,296 |
| | Demência | Sim | 7 | 36,8% | 4 | 44,4% | 11 | 39,3% | |
| | CAIDE | Baixo + Interm. | 8 | 42,1% | 1 | 11,1% | 9 | 32,1% | 0,098 |
| | Classificação | Risco Alto | 11 | 57,9% | 8 | 88,9% | 19 | 67,9% | |
| | Sexo | Feminino | 14 | 73,7% | 4 | 44,4% | 18 | 64,3% | 0,112 |
| | | Masculino | 5 | 26,3% | 5 | 55,6% | 10 | 35,7% | |
| | Uso | Não | 14 | 73,7% | 3 | 33,3% | 17 | 60,7% | 0,045* |
| | Medicamentos | Sim | 5 | 26,3% | 6 | 66,7% | 11 | 39,3% | |

Análise bivariada por meio de qui-quadrado. * $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE classificação = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – classificação de risco.

A avaliação cognitiva pela BBRC e a avaliação neuropsicológica (tabela 16) dos indivíduos SCCO não revelou diferenças significativas entre os **SCCO A+** e **SCCO A-**, mesmo após correção para a idade e escolaridade.

Tabela 16: Comparação de escores de avaliações cognitivas de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra SCCO.

| | | SCCO A- (n=19) | SCCO A+ (n=9) | p | p corrig. |
|------|----------------|-------------------|------------------|------|-----------|
| | Memória tardia | 10 ± 0,4 | 10 ± 0,76 | 0,72 | 0,48 |
| BBRC | FV animais | 21 ± 2,3 | 19,4 ± 2,9 | 0,55 | 0,75 |
| | FV “p” | 17 ± 2,3 | 18 ± 2,3 | 0,84 | 0,71 |
| | Trilhas A | 37 ± 4,2 | 43 ± 13,1 | 0,32 | 0,14 |
| | Trilhas B | 72 ± 19 | 97 ± 30,9 | 0,12 | 0,50 |
| | Dígitos OD | 8 ± 1,0 | 8 ± 1,6 | 0,67 | 0,67 |
| ANP | Dígitos OI | 6 ± 1,1 | 5 ± 1,5 | 0,37 | 0,51 |
| | ML tardia | 21 ± 2,4 | 17 ± 4,2 | 0,16 | 0,78 |
| | RAVLT pós-int. | 9 ± 1,0 | 10 ± 2,1 | 0,82 | 0,49 |
| | FAS | 40 ± 6 | 44 ± 8,3 | 0,43 | 0,97 |

Mediana ± intervalo de confiança.

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legendas: BBRC = Bateria Breve de Rastreo Cognitivo; FV animais = fluência verbal semântica para animais; FV “p” = fluência verbal fonêmica para letra “p”; Dígitos OD = dígitos – ordem direta; Dígitos OI = dígitos – ordem inversa; ML tardia = memória lógica tardia; RAVLT pós-int.= *Rey Auditory Verbal Learning Test* – após interferência; FAS = fluência verbal com restrição fonêmica para “f”, “a” e “s”.

A avaliação subjetiva do sono dos participantes SCCO A- e SCCO A+ (tabelas 17 e 18) não mostrou diferença nos escores subjetivos de qualidade de sono (IQSP), sonolência diurna (ESE) e insônia (IGI). Ao analisar subitens do IQSP também não observamos diferenças.

Tabela 17: Comparação da avaliação subjetiva do sono (escores brutos) de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente amostra SCCO**.

| | | SCCO A- (n=19) | SCCO A+ (n=9) | p |
|------|----------|---------------------------------|--------------------------------|----------|
| IQSP | Escore | 4 ± 0,99 | 4 ± 1,2 | 0,58 |
| | LIS | 10 ± 10 | 10 ± 5 | 0,78 |
| | TTS | 6,5 ± 1 | 7 ± 1 | 0,13 |
| | TTL | 7,5 ± 1,5 | 8 ± 2 | 0,26 |
| | ES | 85,7% ± 12,6% | 87% ± 4,7% | 0,57 |
| ESE | 7 ± 2,35 | 5 ± 3,24 | 0,67 | |
| IGI | 4 ± 1,46 | 3 ± 1,6 | 0,58 | |

Mediana ± intervalo de confiança.

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsburgh; LIS = latência para o início do sono; TTS = tempo total de sono; TTL = tempo total no leito; ES = eficiência

Tabela 18: Comparação da avaliação subjetiva do sono (classificação de acordo com os cortes) de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente amostra SCCO**.

| | | | SCCO A- (n=19) | | SCCO A+ (n=9) | | Total | | p |
|------|---------|----------|---------------------------------|-------|--------------------------------|-------|--------------|-------|----------|
| | | | N | % | N | % | N | % | |
| SCCO | ESS | Com SED | 7 | 36,8% | 2 | 22,2% | 9 | 32,1% | 0,263 |
| | | Sem SED | 12 | 63,2% | 7 | 77,8% | 19 | 67,9% | |
| | IGI | Ausência | 16 | 84,2% | 9 | 100% | 25 | 89,3% | 0,296 |
| | | Presença | 3 | 15,8% | 0 | 0,0% | 3 | 10,7% | |
| IQSP | Boa | 11 | 57,9% | 5 | 55,6% | 16 | 57,1% | 0,313 | |
| | Não Boa | 8 | 42,1% | 4 | 44,4% | 12 | 42,9% | | |

Análise bivariada por meio de qui-quadrado. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsburgh; ESE = escala de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia; SED = sonolência excessiva diurna.

As polissonografias mostraram diferenças entre sujeitos SCCO A+ e SCCO A- em diversos parâmetros (tabela 19). Os A+ apresentaram tempo TTS reduzido em cerca uma hora e trinta minutos em relação aos A-. A LIS foi maior em cerca de 9

minutos, o TAAIS em pouco mais de uma hora e o índice de despertares em cerca de 1,7 vezes nos A+ em comparação aos A-. Acompanhando essas métricas observamos redução da eficiência do sono nos indivíduos A+.

Também observamos alterações eletroencefalográficas, com maior %N1 e menor %REM nos indivíduos A+ comparados aos A-. Finalmente, os indivíduos A+ tenderam ($p = 0,058$) a maiores IMPM do que os A-. Não observamos diferenças em parâmetros respiratórios do sono e nem na análise de bandas espectrais do sono REM (tabela 20).

Após correção para a idade utilizando ANCOVA as variáveis TTS, ES, índice de despertar, %N1 e %REM mantiveram a significância estatística.

Tabela 19: Comparação das polissonografias de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) –
Somente a amostra SCCO.

| | SCCO A- (n=19) | SCCO A+ (n=9) | p | p corrig. |
|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| TTS | 364 ± 21,9 | 271 ± 45,7 | 0,007* | 0,002* |
| LIS | 9,2 ± 5 | 18,7 ± 7,9 | 0,025* | 0,28 |
| LREM | 73 ± 33,7 | 74 ± 80,5 | 0,71 | 0,78 |
| TAAIS | 71,4 ± 21,7 | 140,8 ± 38,3 | 0,011* | 0,019* |
| ES | 82,2% ± 4,9% | 64,5% ± 9,8% | 0,005* | 0,005* |
| %N1 | 12,5% ± 2,1% | 20,8% ± 5,8% | 0,005* | 0,023* |
| %N2 | 44,7% ± 5,2% | 49,1% ± 7,4% | 0,28 | 0,24 |
| %N3 | 20,7% ± 4,2% | 18,7% ± 3,9% | 0,22 | 0,29 |
| %REM | 20,7% ± 2,3% | 12,2% ± 5% | 0,006* | 0,003* |
| Ind. Despert. | 15,5 ± 3,6 | 26 ± 7,7 | 0,007* | 0,003* |
| IMPM | 0 ± 11,58 | 20,12 ± 11,09 | 0,058 | 0,66 |
| IAH | 11,1 ± 6,1 | 13,6 ± 13,1 | 0,27 | 0,37 |
| IDR | 9,8 ± 6,3 | 14,9 ± 12,1 | 0,16 | 0,86 |
| Sat. Mínima | 86 ± 2,4 | 84 ± 5,1 | 0,67 | 0,18 |
| Sat. < 90 | 2,2 ± 3,7 | 3 ± 21,9 | 0,28 | 0,21 |

Mediana ± intervalo de confiança. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney..* p ≤ 0,05:

estatisticamente significativo. Correção por meio de ANCOVA usando idade como covariável.

Legenda: TTS = tempo total de sono; LIS = latência para início do sono; LREM = latência para o sono REM; TAAIS = tempo acordado após o início do sono; ES = eficiência do sono; %N1 = percentual em sono N2% = percentual em sono N2; N3% = percentual em sono N3; %REM = percentual em sono REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; IAH = índice de apneia-hipopneia; IDR = índice de distúrbios respiratórios; Sat. Mínima = saturação mínima atingida; Sat <90 = percentagem do sono com saturação <90%.

Tabela 20: Comparação das bandas espectrais do sono REM de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente amostra SCCO.**

| | SCCO A- (n=19) | SCCO A+ (n=9) | p |
|---------------------|-----------------------|----------------------|----------|
| Delta | 38 ± 3 | 36,3 ± 3,6 | 0,94 |
| Theta | 20 ± 0,9 | 20 ± 1,3 | 0,86 |
| Alfa | 14,5 ± 0,8 | 14,5 ± 1,2 | 0,97 |
| Beta | 10,5 ± 1 | 11 ± 1,4 | 0,55 |
| Fração lento/rápido | 2,24 ± 0,26 | 2,15 ± 0,34 | 0,94 |

Mediana ± intervalo de confiança.

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

6.3.1.2 Amostra CCL

Quanto aos fatores demográficos (tabelas 21 e 22), sujeitos CCL A+ apresentaram idade superior aos CCL A-. Não houve diferenças de escolaridade, CAIDE (escore absoluto e classificação de risco), circunferência abdominal, IMC, antecedente familiar de demência, sexo e uso de medicamentos.

Tabela 21: Comparação de fatores demográficos quantitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente a amostra CCL.**

| | CCL A- (n=25) | CCL A+ (n=13) | p |
|-----------------|----------------------|----------------------|----------|
| Idade | 72,1 ± 2,3 | 76,9 ± 3,4 | 0,021* |
| Escolaridade | 11 ± 1,7 | 11,5 ± 2,1 | 0,94 |
| CAIDE total | 8 ± 1,12 | 7,5 ± 1,29 | 0,97 |
| Circ. Abdominal | 95 ± 4,6 | 92 ± 6,9 | 0,32 |
| IMC | 26,3 ± 1,9 | 25,8 ± 1,7 | 0,61 |

Mediana ± intervalo de confiança. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE total = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – escore total; IMC = índice de massa corpórea

Tabela 22: Comparação de fatores demográficos qualitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente a amostra CCL.**

| | | CCL A- (n=25) | | CCL A+ (n=13) | | Total | | p | |
|-----|------------------------|-------------------------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | N | % | N | % | N | % | | |
| | | Antec. Fam. Demência | Não | 16 | 64,0% | 7 | 58,3% | | 23 |
| | Sim | 9 | 36,0% | 5 | 41,7% | 14 | 37,8% | | |
| CCL | CAIDE Classificação | Baixo + Interm. | 9 | 36,0% | 6 | 50,0% | 15 | 40,5% | 0,202 |
| | | Risco Alto | 16 | 64,0% | 6 | 50,0% | 22 | 59,5% | |
| | Sexo | Feminino | 19 | 76,0% | 8 | 66,7% | 27 | 73,0% | 0,252 |
| | | Masculino | 6 | 24,0% | 4 | 33,3% | 10 | 27,0% | |
| | Uso Medicamentos | Não | 18 | 72,0% | 7 | 58,3% | 25 | 67,6% | 0,206 |
| | | Sim | 7 | 28,0% | 5 | 41,7% | 12 | 32,4% | |

Análise bivariada por meio de qui-quadrado. * $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE classificação = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – classificação de risco.

De forma semelhante ao observado na amostra total, os parâmetros cognitivos avaliados na entrevista inicial e na avaliação neuropsicológica mostraram-se semelhantes nos participantes CCL A+ e CCL A- (tabela 23). Após corrigirmos para idade e escolaridade, a semelhança entre os grupos permaneceu.

Tabela 23: Comparação de escores de avaliações cognitivas de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra CCL.

| | | CCL A- (n=24) | CCL A+ (n=12) | p | p corrig. |
|------|----------------|--------------------------------|--------------------------------|----------|------------------|
| | Memória tardia | 9 ± 0,43 | 7,5 ± 1,61 | 0,11 | 0,13 |
| BBRC | FV animais | 16 ± 1,9 | 14 ± 3,1 | 0,90 | 0,75 |
| | FV “p” | 14 ± 2,3 | 13 ± 2,1 | 0,90 | 0,43 |
| | Trilhas A | 46 ± 5 | 38,5 ± 6,1 | 0,32 | 0,11 |
| | Trilhas B | 95 ± 30,9 | 130,5 ± 29,1 | 0,35 | 0,81 |
| | Dígitos OD | 8 ± 0,68 | 8 ± 0,78 | 0,93 | 0,98 |
| ANP | Dígitos OI | 4,5 ± 0,83 | 5,5 ± 1,09 | 0,39 | 0,72 |
| | ML tardia | 14,5 ± 5,6 | 8,5 ± 4,2 | 0,23 | 0,34 |
| | RAVLT pós-int. | 6 ± 9,92 | 4 ± 2,23 | 0,19 | 0,61 |
| | FAS | 34,5 ± 4,1 | 38,9 ± 4,6 | 0,22 | 0,21 |

Mediana ± intervalo de confiança

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: BBRC = Bateria Breve de Rastreo Cognitivo; FV animais = fluência verbal semântica para animais; FV “p” = fluência verbal fonêmica para letra “p”; Dígitos OD = dígitos – ordem direta; Dígitos OI = dígitos – ordem inversa; ML tardia = memória lógica tardia; RAVLT pós-int.= *Rey Auditory Verbal Learning Test* – após interferência; FAS = fluência verbal com restrição fonêmica para “f”, “a” e “s”.

Os escores subjetivos do sono obtidos pelos instrumentos IQSP, ESE e IGI, assim como as respectivas classificações de gravidade, mostraram semelhança entre os indivíduos **CCL A+** e **CCL A-** (tabelas 24 e 25).

Tabela 24: Comparação da avaliação subjetiva do sono (escores brutos) de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente amostra CCL.**

| | CCL A- (n=25) | CCL A+ (n=12) | p |
|------|----------------------|----------------------|----------|
| IQSP | 5 ± 1,2 | 4,5 ± 1,71 | 0,90 |
| ESE | 5 ± 1,77 | 6 ± 2,08 | 0,42 |
| IGI | 3 ± 1,85 | 1 ± 1,66 | 0,17 |

Mediana ± intervalo de confiança

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsbutgh; ESE = escala de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia.

Tabela 25: Comparação da avaliação subjetiva do sono (classificação de acordo com os cortes) de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente a amostra CCL.**

| | | CCL A- (n=26) | | CCL A+ (n=12) | | Total | | p | |
|---------|------|----------------------|---------|----------------------|-------|--------------|-------|----------|-------|
| | | N | % | N | % | N | % | | |
| | | ESE | Com SED | 3 | 12,0% | 2 | 16,7% | | 5 |
| Sem SED | 22 | | 88,0% | 10 | 83,3% | 32 | 86,5% | | |
| CCL | IGI | Ausência de insônia | 22 | 88,0% | 11 | 91,7% | 33 | 89,2% | 0,418 |
| | | Presença de insônia | 3 | 12,0% | 1 | 8,3% | 4 | 10,8% | |
| CCL | IQSP | Boa | 12 | 48,0% | 6 | 50,0% | 18 | 48,6% | 0,272 |
| | | Não Boa | 13 | 52,0% | 6 | 50,0% | 19 | 51,4% | |

Análise bivariada por meio de qui-quadrado. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsbutgh; ESE = escala de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia; SED = sonolência excessiva diurna.

Dos parâmetros obtidos através de polissonografia (tabela 26), os indivíduos CCL A+ demonstraram menores índices de despertar e tenderam a menores índices de distúrbios respiratórios (p = 0,065) do que os A-. Essa tendência se tornou significativa estatisticamente após a correção para a idade (p = 0,023). Ao usar a classificação de síndrome de apneia obstrutiva do sono, observamos frequência significativamente mais elevada de SAOS grave (IAH ≥ 30) nos participantes CCL A- (92,3%, 12 indivíduos), enquanto nos CCL A+ essa frequência foi de 6,7% (1 indivíduo, p = 0,011). Por outro lado, os sujeitos CCL A+ tenderam a maiores índices

de movimentos periódicos de membros (IMPM) ($p = 0,099$). Não houve diferenças entre os grupos em outros parâmetros polissonográficos, bem como na comparação de bandas espectrais do sono REM (tabela 28).

Tabela 26: Comparação das polissonografias de acordo com o perfil amiloide (PET [^{11}C] PiB) – Somente a amostra CCL.

| | CCL A- (n=23) | CCL A+ (n=12) | p | p corrig. |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| TTS | 322 ± 19 | 336 ± 30,7 | 0,56 | 0,20 |
| LIS | 11,3 ± 11,6 | 6,9 ± 6,1 | 0,60 | 0,49 |
| LREM | 103 ± 31,7 | 106 ± 38,3 | 0,52 | 0,99 |
| TAAIS | 89 ± 18,9 | 96 ± 29 | 0,49 | 0,95 |
| ES | 76 ± 42 | 74,7 ± 5 | 0,91 | 0,45 |
| %N1 | 11,6% ± 3,6% | 9,8% ± 4,8% | 0,40 | 0,81 |
| %N2 | 48% ± 3,4% | 46,7% ± 6,9% | 0,88 | 0,89 |
| %N3 | 24,8% ± 4,3% | 23,1% ± 6,8% | 0,75 | 0,90 |
| %REM | 16,2% ± 2,7% | 17,4% ± 5,2% | 0,61 | 0,51 |
| Ind. Despert. | 26,1 ± 6,9 | 17,1 ± 4,4 | 0,013* | 0,036* |
| IMPM | 2,16 ± 2,01 | 7,42 ± 7,63 | 0,099 | 0,092 |
| IAH | 22,7 ± 7,9 | 14,2 ± 6 | 0,082 | 0,032* |
| IDR | 28 ± 7,6 | 13 ± 6,9 | 0,068 | 0,025* |
| Sat. Mínima | 82 ± 3,6 | 82,5 ± 2,8 | 0,60 | 0,33 |
| Sat. < 90 | 8 ± 14,1 | 11,7 ± 19,5 | 0,72 | 0,76 |

Mediana ± intervalo de confiança. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo. Correção por meio de ANCOVA usando idade como covariável.

Legenda: TTS = tempo total de sono; LIS = latência para início do sono; LREM = latência para o sono REM; TAAIS = tempo acordado após o início do sono; ES = eficiência do sono; %N1 = percentual em sono N2% = percentual em sono N2; N3% = percentual em sono N3; %REM = percentual em sono REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; IAH = índice de apneia-hipopneia; IDR = índice de distúrbios respiratórios; Sat. Mínima = saturação mínima atingida; Sat <90 = percentagem do sono com saturação <90%.

Tabela 27: Comparação das bandas espectrais do sono REM de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente a amostra CCL.**

| | CCL A- (n=24) | CCL A+ (n=12) | p |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Delta | 35,5 ± 3,1 | 35,3 ± 6,6 | 0,69 |
| Teta | 20 ± 1,3 | 18,8 ± 1,7 | 0,33 |
| Alfa | 15 ± 1,1 | 13,8 ± 1,6 | 0,21 |
| Beta | 12 ± 1,6 | 12 ± 2,1 | 1 |
| Fração lento/rápido | 2,01 ± 0,27 | 1,97 ± 0,67 | 0,82 |

Mediana ± intervalo de confiança.

Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

6.3.2 Cenário 2: Amostras Separadas de Acordo Com a Classificação Clínica.

6.3.2.1 Amostra Amiloide Negativo (A-)

Ao comparar os dados demográficos dos pacientes **SCCO A-** com os **CCL A-**, houve diferença somente na variável escolaridade (tabelas 29 e 30). Não houve diferença nas variáveis idade, CAIDE total, circunferência abdominal, IMC, antecedente familiar de demência, sexo ou uso dos medicamentos das classes agrupadas.

Tabela 28: Comparação de fatores demográficos quantitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente a amostra A-**.

| | SCCO A- (n=19) | CCL A- (n=25) | p |
|-----------------|-----------------------|----------------------|---------------|
| Idade | 70,6 ± 8 | 72,1 ± 8,4 | 0,81 |
| Escolaridade | 15 ± 3,5 | 11 ± 7 | 0,045* |
| CAIDE total | 10 ± 5 | 8 ± 4 | 0,31 |
| Circ. Abdominal | 95 ± 14 | 95 ± 12,5 | 0,60 |
| IMC | 27,5 ± 3,6 | 26,3 ± 5 | 0,46 |

Mediana ± intervalo interquartil. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE total = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – escore total; IMC = índice de massa corpórea

Tabela 29: Comparação de fatores demográficos qualitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra A-.

| | | SCCO A- | | CCL A- | | Total | | P-valor | | |
|------|---------------|-----------------|----|--------|------|-------|----|---------|------|------|
| | | (n=19) | | (n=25) | | | | | | |
| | | N | % | N | % | N | % | | | |
| SCCO | Antec. Fam. | Não | 12 | 63 | 16 | 64 | 28 | 64 | 0,95 | |
| | Demência | Sim | 7 | 37 | 9 | 36 | 16 | 36 | | |
| | CAIDE | Baixo + Interm. | 8 | 42 | 11 | 44 | 19 | 43 | 0,9 | |
| | Classificação | Risco Alto | 11 | 57 | 14 | 56 | 25 | 57 | | |
| | Sexo | Feminino | | 14 | 73,7 | 19 | 76 | 33 | 75 | 0,86 |
| | | Masculino | | 5 | 26,3 | 6 | 24 | 11 | 25 | |
| | Uso | Não | | 14 | 73,7 | 18 | 72 | 32 | 73 | 0,9 |
| | Medicamentos | Sim | | 5 | 26,3 | 7 | 28 | 12 | 27 | |

Análise bivariada por meio de qui-quadrado. * $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE classificação = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – classificação de risco.

A comparação das avaliações cognitivas dos pacientes SCCO A- com os CCL A- (tabela 30) mostrou diferença em praticamente todas as variáveis testadas, com pior desempenho no grupo CCL A-, exceto a memória tardia da BBRC e os dígitos ordem direta. Após controlarmos para idade e escolaridade, as diferenças permaneceram, exceto para as provas de memória (ML tardia, FC de Rey após 30 minutos, RAVLT pós interferência, RAVLT tardia). Aqui, porém, devemos informar que houve uma importante divergência do p entre os testes paramétrico (menor significância) e não paramétrico (maior significância). Como o controle para idade e escolaridade foram feitos através de ANCOVA (um teste paramétrico), a redução de efeito pode se dever exclusivamente ao método estatístico.

Tabela 30: Comparação de escores de avaliações cognitivas de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra A-.

| | | SCCO A- (n=19) | CCL A- (n=24) | p | p corríg. |
|------|----------------|---------------------------|--------------------------|---------------|----------------------|
| BBRC | Memória tardia | 10 ± 1,5 | 9 ± 2 | 0,10 | 0,15 |
| | FV animais | 21 ± 5 | 16 ± 6 | 0,002* | 0,013* |
| | FV “p” | 17 ± 7,5 | 14 ± 7 | 0,025* | 0,022* |
| ANP | Cópia FC Rey | 35 ± 2,5 | 31 ± 10,62 | 0,005* | 0,013* |
| | Trilhas A | 37 ± 16,5 | 46 ± 19,2 | 0,024* | 0,035* |
| | Trilhas B | 72 ± 31,5 | 95 ± 103 | 0,012* | 0,079 |
| | Dígitos OD | 8 ± 3 | 8 ± 2 | 0,86 | |
| | Dígitos OI | 6 ± 2,5 | 4,5 ± 2,2 | 0,068 | 0,067 |
| | ML tardia | 22 ± 9,5 | 14,5 ± 13,5 | 0,027* | 0,71 |
| | FC Rey 30 min. | 19,5 ± 8,5 | 8,75 ± 14,5 | 0,008* | 0,33 |
| | RAVLT pós-int. | 9 ± 3 | 6 ± 3,5 | 0,004* | 0,45 |
| | RAVLT tardia | 9,5 ± 4 | 5,5 ± 5 | 0,002* | 0,59 |
| | FAS | 40 ± 17 | 34,5 ± 17 | 0,049* | 0,029* |
| | Boston nom. | 55 ± 6 | 46 ± 11,2 | 0,001* | 0,001* |

Mediana ± intervalo interquartil. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Correção por meio de ANCOVA usando idade e escolaridade como covariáveis.

Legendas: BBRC = Bateria Breve de Rastreo Cognitivo; FV animais = fluência verbal semântica para animais; FV “p” = fluência verbal fonêmica para letra “p”; Dígitos OD = dígitos – ordem direta; Dígitos OI = dígitos – ordem inversa; ML tardia = memória lógica tardia; RAVLT pós-int.= *Rey Auditory Verbal Learning Test* – após interferência; FAS = fluência verbal com restrição fonêmica para “f”, “a” e “s”.

Comparando os parâmetros polissonográficos dos participantes A- (tabela 32), o grupo CCL A- teve índice de despertar superior em cerca de 11 eventos por minuto e IAH (e IDR) superior em 24 eventos por minuto ao grupo SCCO A-. Além disso, os SCCO A- mostraram maior %REM. Após corrigirmos para a escolaridade (variável demográfica com diferença entre os grupos), houve atenuação da significância, mas as diferenças permaneceram significativas, exceto para a variável %REM.

Tabela 32: Comparação das polissonografias de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – **Somente a amostra CCL**

| | SCCO A- (n=19) | CCL A- (n=23) | p | p corrig. |
|---------------|-----------------------|----------------------|---------------|------------------|
| TTS | 364 ± 63 | 325 ± 73 | 0,12 | |
| LIS | 9,2 ± 7,2 | 10,8 ± 16 | 0,68 | |
| LREM | 73 ± 79 | 99 ± 103 | 0,46 | |
| TAAIS | 71 ± 43 | 93 ± 57 | 0,63 | |
| ES | 82 ± 10,3 | 76 ± 58 | 0,13 | |
| %N1 | 12,5% ± 4,7% | 10,8% ± 9,1% | 0,98 | |
| %N2 | 44,7% ± 15,8% | 49,9% ± 12,4% | 0,82 | |
| %N3 | 20,7% ± 14,9% | 25% ± 11,7% | 0,46 | |
| %REM | 20,7% ± 6,7 % | 16,3% ± 6,1% | 0,020* | 0,09 |
| Ind. Despert. | 15,5 ± 10,7 | 26,9 ± 17,4 | 0,002* | 0,008* |
| IMPM | 0 ± 7,96 | 0 ± 0,93 | 0,25 | |
| IAH | 8,9 ± 12,2 | 33,2 ± 29 | 0,012* | 0,03* |
| IDR | 9,8 ± 12,4 | 33,3 ± 29,3 | 0,018* | 0,04* |
| Sat. Mínima | 86 ± 7 | 83 ± 10,5 | 0,094 | 0,19 |
| Sat. < 90 | 2,2 ± 7 | 7,3 ± 26 | 0,16 | |

Mediana ± intervalo interquartil. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05:

estatisticamente significativo. Correção por meio de ANCOVA usando escolaridade como covariável.
 Legenda: TTS = tempo total de sono; LIS = latência para início do sono; LREM = latência para o sono REM; TAAIS = tempo acordado após o início do sono; ES = eficiência do sono; %N1 = percentual em sono N2% = percentual em sono N2; N3% = percentual em sono N3; %REM = percentual em sono REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; IAH = índice de apneia-hipopneia; IDR = índice de distúrbios respiratórios; Sat. Mínima = saturação mínima atingida; Sat <90 = percentagem do sono com saturação <90%.

6.3.2.2 Amostra Amiloide Positivo (A+)

Comparando os parâmetros demográficos dos voluntários A+ (tabela 33), o grupo SCCO A+ mostrou IMC superior ao CCL A+ em cerca de 5 unidades. Os demais parâmetros demográficos foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 33: Comparação de fatores demográficos quantitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra A+.

| | SCCO A+ (n=9) | CCL A+ (n=12) | p |
|-----------------|---------------|---------------|--------------|
| Idade | 80,3 ± 4,3 | 76,7 ± 7,1 | 0,39 |
| Escolaridade | 11 ± 9 | 11,5 ± 4,25 | 0,15 |
| CAIDE total | 7 ± 4 | 8 ± 6,25 | 0,75 |
| Circ. Abdominal | 90 ± 10 | 80 ± 11,5 | 0,89 |
| IMC | 30,7 ± 6,7 | 25,8 ± 3,7 | 0,05* |

Mediana ± intervalo interquartil. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE total = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – escore total; IMC = índice de massa corpórea

Tabela 34: Comparação de fatores demográficos qualitativos de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra A+.

| | | SCCO A+ | | CCL A+ | | Total | | p | |
|------|---------------|-----------------|---|--------|---|-------|----|----|------|
| | | N | % | N | % | N | % | | |
| SCCO | Antec. Fam. | Não | 5 | 56 | 7 | 54 | 12 | 57 | 0,9 |
| | Demência | Sim | 4 | 44 | 5 | 38 | 9 | 43 | |
| | CAIDE | Baixo + Interm. | 5 | 56 | 4 | 33 | 9 | 43 | 0,3 |
| | Classificação | Risco Alto | 4 | 44 | 8 | 67 | 12 | 57 | |
| | Sexo | Feminino | 5 | 56 | 4 | 33 | 9 | 43 | 0,3 |
| | | Masculino | 4 | 44 | 8 | 67 | 12 | 57 | |
| | Uso | Não | 3 | 33 | 7 | 58 | 10 | 48 | 0,25 |
| | Medicamentos | Sim | 6 | 67 | 5 | 38 | 11 | 52 | |

Análise bivariada por meio de qui-quadrado. * p ≤ 0,05: estatisticamente significativo.

Legendas: CAIDE classificação = *cardiovascular risk factors, aging and dementia* – classificação de risco.

A comparação dos desempenhos nas avaliações cognitivas (tabela 35) mostrou piores escores no grupo CCL A+ em relação ao SCCO A+ nas provas relacionadas ao domínio memória (ML tardia, Evocação tardia da Figura Complexa de Rey, RAVLT pós interferência, RAVLT tardia) além da prova de nomeação espontânea do Teste de Nomeação de Boston. Todas as diferenças mantiveram significância estatística

após ajuste para idade e escolaridade. Os testes para os domínios cognitivos orientação visuoespacial, atenção e função executiva não diferiram entre os grupos.

Tabela 35: Comparação de escores de avaliações cognitivas de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) – Somente a amostra A+.

| | | SCCO A+ (n=9) | CCL A+ (n=12) | p | p corrige. |
|-------------|----------------|------------------|------------------|---------------|---------------|
| BBRC | Memória tardia | 10 ± 2 | 7,5 ± 2,5 | 0,084** | 0,056 |
| | FV animais | 20 ± 5 | 14 ± 9,5 | 0,11 | 0,077 |
| | FV “p” | 18 ± 3 | 13 ± 4,5 | 0,14 | 0,1 |
| ANP | Cópia FC Rey | 34 ± 4 | 32 ± 3,5 | 0,075** | 0,16 |
| | Trilhas A | 43 ± 18 | 40 ± 16 | 0,94 | 0,41 |
| | Trilhas B | 97 ± 29 | 126 ± 39 | 0,13 | 0,29 |
| | Dígitos OD | 8 ± 2 | 8 ± 2 | 0,58 | 0,86 |
| | Dígitos OI | 5 ± 1 | 5 ± 1 | 0,97 | 0,72 |
| | ML tardia | 19 ± 7 | 8 ± 8 | 0,023* | 0,013* |
| | FC Rey 30 min. | 14,5 ± 4,5 | 6,5 ± 5,5 | 0,016* | 0,008* |
| | RAVLT pós-int. | 10 ± 4 | 4 ± 6 | 0,021* | 0,001* |
| | RAVLT tardia | 8 ± 3 | 4 ± 5 | 0,023* | 0,001* |
| | FAS | 44 ± 12 | 41 ± 15 | 0,36 | 0,38 |
| Boston nom. | 52 ± 7 | 43 ± 9 | 0,005* | 0,013* | |

Mediana ± intervalo interquartil. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. * p ≤ 0,05; estatisticamente significativo.

Correção por meio de ANCOVA usando idade e escolaridade como covariáveis.

Legendas: BBRC = Bateria Breve de Rastreio Cognitivo; FV animais = fluência verbal semântica para animais; FV “p” = fluência verbal fonêmica para letra “p”; Dígitos OD = dígitos – ordem direta; Dígitos OI = dígitos – ordem inversa; ML tardia = memória lógica tardia; RAVLT pós-int.= *Rey Auditory Verbal Learning Test* – após interferência; FAS = fluência verbal com restrição fonêmica para “f”, “a” e “s”.

Quanto às polissonografias (tabela 35), os indivíduos SCCO A+ mostraram pior eficiência do sono, maior índice de despertar e maior %N1 do que os CCL A+. Considerando as diferenças de IMC entre os grupos, após corrigir para o IMC, as associações deixaram de ser significativas.

Tabela 35: Comparação das polissonografias de acordo com o perfil amiloide (PET [¹¹C] PiB) –
Somente a amostra A+.

| | SCCO A+ (n=9) | CCL A+ (n=12) | p | p corrig. |
|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------|
| TTS | 253 ± 118 | 336 ± 44 | 0,06** | 0,11 |
| LIS | 18,7 ± 14,1 | 6,8 ± 15,3 | 0,08** | 0,39 |
| LREM | 73 ± 128 | 106 ± 98 | 0,34 | |
| TAAIS | 131 ± 85 | 96 ± 62 | 0,21 | |
| ES | 64,5% ± 25,3% | 74,7% ± 13,3% | 0,034* | 0,057 |
| %N1 | 20,8% ± 0,1% | 9,9% ± 3,8% | 0,028* | 0,26 |
| %N2 | 49,1% ± 9,7% | 46,7% ± 8,1% | 0,38 | |
| %N3 | 18,7% ± 7,3% | 23% ± 15,2% | 0,31 | |
| %REM | 12,2% ± 12,2% | 17,3% ± 10,7% | 0,15 | |
| Ind. Despert. | 26 ± 10,5 | 17,1 ± 11,1 | 0,012* | 0,064 |
| IMPM | 20,1 ± 32 | 0,95 ± 7,1 | 0,12 | |
| IAH | 12,1 ± 12,4 | 14,8 ± 11,3 | 0,91 | |
| IDR | 14,9 ± 14,2 | 13 ± 7,9 | 0,34 | |
| Sat. Mínima | 84 ± 7 | 82,5 ± 5 | 0,69 | |
| Sat. < 90 | 3 ± 31,2 | 11,6 ± 41,6 | 0,97 | |

Mediana ± intervalo interquartil. Análise bivariada por meio de Mann-Whitney. *p ≤ 0,05: estatisticamente significativo. Correção por meio de ANCOVA usando IMC como covariável.

Legenda: TTS = tempo total de sono; LIS = latência para início do sono; LREM = latência para o sono REM; TAAIS = tempo acordado após o início do sono; ES = eficiência do sono; %N1 = percentual em sono N2% = percentual em sono N2; N3% = percentual em sono N3; %REM = percentual em sono REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; IAH = índice de apneia-hipopneia; IDR = índice de distúrbios respiratórios; Sat. Mínima = saturação mínima atingida; Sat <90 = percentagem do sono com saturação <90%.

6.4 REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA – PERFIL AMILOIDE COMO DESFECHO

Aplicamos três modelos de regressão logística multivariada para determinar fatores associados ao perfil A+. Em cada modelo aplicamos as abordagens ENTER e STEPWISE.

6.4.1 Modelo 1

No modelo 1 (tabela 37), utilizamos as seguintes variáveis independentes: Idade, Sexo, Escolaridade, IMC, CAIDE e Medicamentos, escores obtidos nas escalas subjetivas do sono (IQSP, ESE e IGI) + variáveis com diferença significativa da análise bivariada.

Pela abordagem ENTER, o uso dos medicamentos predefinidos foi a variável de maior significância estatística com razão de chances de quase vinte vezes para a ocorrência do desfecho A+. Outras variáveis independentes com tendência a significância nessa abordagem foram o escore no IGI ($p = 0,067$), a ML tardia ($p = 0,09$) e o IMPM ($p = 0,071$).

Pela abordagem STEPWISE, a idade e o uso dos medicamentos predefinidos estiveram associados a maior chance do desfecho A+.

Tabela 37: Modelo 1 de regressão logística multivariado com A+ como desfecho.

| Modelo 1 | ENTER | | | | | | STEPWISE | | | | | |
|---------------|-----------|------|---------------|--------------|---------------|---------------|-----------|------|---------------|-------------|---------------|---------------|
| | Coef. (B) | Wald | P-valor | Odds Ratio | | | Coef. (B) | Wald | P-valor | Odds Ratio | | |
| | | | | OR | Lim. Inferior | Lim. Superior | | | | OR | Lim. Inferior | Lim. Superior |
| Idade | 0,110 | 1,69 | 0,193 | 1,12 | 0,95 | 1,32 | 0,186 | 8,52 | 0,004* | 1,20 | 1,06 | 1,36 |
| Escola | 0,133 | 1,15 | 0,284 | 1,14 | 0,90 | 1,46 | 0,066 | 0,64 | 0,423 | 1,07 | 0,91 | 1,25 |
| IMC | -0,093 | 0,53 | 0,466 | 0,91 | 0,71 | 1,17 | -0,059 | 0,50 | 0,480 | 0,94 | 0,80 | 1,11 |
| Sexo Feminino | -0,458 | 0,13 | 0,715 | 0,63 | 0,05 | 7,39 | 0,617 | 0,49 | 0,485 | 1,85 | 0,33 | 10,46 |
| Uso Meds. | 2,989 | 5,50 | 0,019* | 19,86 | 1,63 | 242 | 1,723 | 5,11 | 0,024* | 5,60 | 1,26 | 24,94 |
| IQSP | 1,108 | 1,30 | 0,254 | 3,03 | 0,45 | 20,3 | | | | | | |
| ESE | -0,147 | 0,02 | 0,900 | 0,86 | 0,09 | 8,61 | | | | | | |
| IGI | -3,897 | 3,36 | 0,067 | 0,02 | 0,00 | 1,31 | | | | | | |
| Trilhas B | -0,006 | 0,43 | 0,514 | 0,99 | 0,98 | 1,01 | | | | | | |
| ML tardia | -0,138 | 2,88 | 0,090 | 0,87 | 0,74 | 1,02 | | | | | | |
| F A S | 0,003 | 0,01 | 0,942 | 1,00 | 0,93 | 1,08 | | | | | | |
| TTS | 0,014 | 0,59 | 0,441 | 1,01 | 0,98 | 1,05 | | | | | | |
| TAAIS | 0,010 | 0,19 | 0,664 | 1,01 | 0,96 | 1,06 | | | | | | |
| ES | -0,083 | 0,28 | 0,596 | 0,92 | 0,68 | 1,25 | | | | | | |
| %REM | -4,425 | 0,39 | 0,530 | 0,01 | 0,00 | 15.312 | | | | | | |
| IMPM | 0,044 | 3,26 | 0,071 | 1,05 | 1,00 | 1,10 | | | | | | |
| SAT<90% | 0,014 | 0,79 | 0,375 | 1,01 | 0,98 | 1,05 | | | | | | |

* $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legenda: Uso meds = uso de pelo menos um dos medicamentos da classes agrupadas (betabloqueador, inibidor de canal de cálcio, antidepressivos, benzodiazepínicos, indutores do sono não benzodiazepínicos); IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsburgh; ESE = escala de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia; ML Tardia = memória lógica tardia; FAS = teste de restrição fonológica com as letras “F”, “A” e “S”; TTS = tempo total de sono; TAAIS = tempo acordado após o início do sono; ES = eficiência do sono; %REM = percentual em sono REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; Sat <90 = percentagem do sono com saturação <90%.

6.4.2 Modelo 2

No modelo 2 (tabela 38), utilizamos as seguintes variáveis independentes: Idade, Sexo, Medicamentos, escores obtidos nas escalas subjetivas do sono (IQSP, ESE e IGI) e variáveis com diferença significativa da análise bivariada.

Pela abordagem ENTER, o escore do IGI mostrou associação negativa com o desfecho A+. As variáveis independentes “uso de medicamentos” (das classes predeterminadas) e IMPM tiveram uma tendência à associação positiva com o desfecho A+.

Pela abordagem STEPWISE, somente houve associação direta da idade com o desfecho A+.

Tabela 38: Modelo 2 de regressão logística multivariado com A+ como desfecho.

| Modelo 2 | ENTER | | | | | | STEPWISE | | | | | |
|---------------|-----------|------|---------------|------------|---------------|---------------|-----------|------|---------------|------------|---------------|---------------|
| | Coef. (B) | Wald | P-valor | Odds Ratio | | | Coef. (B) | Wald | P-valor | Odds Ratio | | |
| | | | | OR | Lim. Inferior | Lim. Superior | | | | OR | Lim. Inferior | Lim. Superior |
| Idade | 0,046 | 0,52 | 0,471 | 1,05 | 0,92 | 1,19 | 0,131 | 6,70 | 0,010* | 1,14 | 1,03 | 1,26 |
| Sexo Feminino | -1,406 | 2,29 | 0,130 | 0,25 | 0,04 | 1,52 | -0,226 | 0,11 | 0,737 | 0,80 | 0,21 | 2,99 |
| Uso meds. | 1,703 | 3,43 | 0,064** | 5,49 | 0,91 | 33,2 | 0,911 | 2,14 | 0,144 | 2,49 | 0,73 | 8,44 |
| IQSP | 0,842 | 1,20 | 0,274 | 2,32 | 0,51 | 10,5 | | | | | | |
| ESE | 0,102 | 0,01 | 0,921 | 1,11 | 0,15 | 8,40 | | | | | | |
| IGI | -3,642 | 4,07 | 0,044* | 0,03 | 0,00 | 0,90 | | | | | | |
| Trilhas B | 0,003 | 0,16 | 0,692 | 1,00 | 0,99 | 1,02 | | | | | | |
| ML tardia | -0,091 | 2,39 | 0,122 | 0,91 | 0,81 | 1,02 | | | | | | |
| F A S | 0,014 | 0,20 | 0,654 | 1,01 | 0,95 | 1,08 | | | | | | |
| TTS | 0,015 | 0,96 | 0,326 | 1,02 | 0,99 | 1,05 | | | | | | |
| TAAIS | 0,012 | 0,46 | 0,497 | 1,01 | 0,98 | 1,05 | | | | | | |
| ES | -0,086 | 0,55 | 0,458 | 0,92 | 0,73 | 1,15 | | | | | | |
| %REM | -2,449 | 0,17 | 0,680 | 0,09 | 0,00 | 15,312 | | | | | | |
| IMPM | 0,033 | 2,80 | 0,094** | 1,03 | 0,99 | 1,07 | | | | | | |
| SAT<90% | 0,011 | 0,77 | 0,381 | 1,01 | 0,99 | 1,04 | | | | | | |

* $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legenda: Uso meds = uso de pelo menos um dos medicamentos da classes agrupadas (betabloqueador, inibidor de canal de cálcio, antidepressivos, benzodiazepínicos, indutores do sono não benzodiazepínicos); IQSP = índice de qualidade do sono de Pittsbutgh; ESE = escala de sonolência de Epworth; IGI = índice de gravidade de insônia; ML tardia = memória lógica tardia; FAS = teste de restrição fonológica com as letras “F”, “A” e “S”; TTS = tempo total de sono; TAAIS = tempo acordado após o início do sono; ES = eficiência do sono; %REM = percentual em sono REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; Sat <90 = percentagem do sono com saturação <90%.

6.4.3 Modelo 3

No modelo 3 (tabela 38) utilizamos somente variáveis com diferença significativa da análise bivariada.

Pela abordagem ENTER não observamos associação estatisticamente significativa. O escore do teste de memória lógica tardia (ML tardia) mostrou uma tendência ($p = 0,095$) à relação negativa com o desfecho A+.

Pela abordagem STEPWISE, três variáveis independentes mostraram associação com o desfecho A+: uso dos medicamentos (predeterminados) e TAAIS com relação direta e ML tardia com relação inversa. A razão de chances do TAAIS, apesar de estatisticamente significativa, apresentou tamanho de efeito desprezível (1,01).

Tabela 38: Modelo 3 de regressão logística multivariado com A+ como desfecho.

| Modelo 3 | ENTER | | | | | | STEPWISE | | | | | |
|---------------|-----------|------|---------|------------|---------------|---------------|-----------|------|---------------|-------------|---------------|---------------|
| | Coef. (B) | Wald | P-valor | Odds Ratio | | | Coef. (B) | Wald | P-valor | Odds Ratio | | |
| | | | | OR | Lim. Inferior | Lim. Superior | | | | OR | Lim. Inferior | Lim. Superior |
| Idade | 0,056 | 0,85 | 0,357 | 1,06 | 0,94 | 1,19 | | | | | | |
| Sexo Feminino | -0,934 | 1,35 | 0,245 | 0,39 | 0,08 | 1,90 | | | | | | |
| Uso meds. | 1,228 | 2,37 | 0,124 | 3,41 | 0,71 | 16,3 | 1,504 | 5,15 | 0,023* | 4,50 | 1,23 | 16,51 |
| Trilhas B | 0,001 | 0,01 | 0,934 | 1,00 | 0,99 | 1,01 | | | | | | |
| ML TARDIA | -0,085 | 2,79 | 0,095 | 0,92 | 0,83 | 1,01 | -0,089 | 5,02 | 0,025* | 0,91 | 0,85 | 0,99 |
| F A S TOTAL | 0,001 | 0,00 | 0,965 | 1,00 | 0,94 | 1,06 | | | | | | |
| TTS | 0,004 | 0,10 | 0,754 | 1,00 | 0,98 | 1,03 | | | | | | |
| TAAIS | 0,010 | 0,34 | 0,562 | 1,01 | 0,98 | 1,05 | 0,015 | 5,43 | 0,020* | 1,01 | 1,00 | 1,03 |
| ES | -0,031 | 0,09 | 0,767 | 0,97 | 0,79 | 1,19 | | | | | | |
| %REM | -1,028 | 0,04 | 0,850 | 0,36 | 0,00 | 15,312 | | | | | | |
| IMPM | 0,028 | 2,41 | 0,121 | 1,03 | 0,99 | 1,07 | | | | | | |
| SAT<90% | 0,006 | 0,35 | 0,555 | 1,01 | 0,99 | 1,03 | | | | | | |

* $p \leq 0,05$: estatisticamente significativo.

Legenda: Uso meds = uso de pelo menos um dos medicamentos da classes agrupadas (betabloqueador, inibidor de canal de cálcio, antidepressivos, benzodiazepínicos, indutores do sono não benzodiazepínicos); ML tardia = memória lógica tardia; FAS = teste de restrição fonológica com as letras "F", "A" e "S"; TTS = tempo total de sono; TAAIS = tempo acordado após o início do sono; ES = eficiência do sono; %REM = percentual em sono REM; IMPM = índice de movimentos periódicos dos membros; SatO2 <90% = percentagem do sono com saturação <90%.

DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

O estudo presente se focou em avaliar características do sono de indivíduos sem demência de acordo com o perfil amiloide em uma análise dicotômica (A+ vs A-). Observamos que indivíduos SCCO com perfil A+ apresentaram redução em TTS e REM% e aumento no índice de despertares, mesmo após ajuste para idade. Em contrapartida, essas alterações do sono não foram observadas em indivíduos com CCL A+, que apresentavam menor taxa de SAOS grave em comparação com indivíduos A-.

Considerando a importância dada recentemente às fases pré-clínica e prodrômica da doença, fizemos comparações em dois diferentes cenários.

No primeiro cenário, avaliamos as diferenças dos portadores de patologia DA (A+) em relação a controles (A-) com desempenho cognitivo semelhante. Para isso, segmentamos o total dos participantes em duas amostras: uma sem comprometimento cognitivo objetivo (SCCO) – cujos indivíduos A+ se enquadram nos critérios para DA pré-clínico – e outra com CCL – cujos indivíduos A+ se enquadram nos critérios para DA prodrômico.

No segundo cenário, avaliamos as diferenças em duas classificações cognitivas de indivíduos com o mesmo perfil amiloide. Para isso, segmentamos o total em duas amostras: uma com perfil amiloide positivo (A+) e outra amiloide negativo (A-). Em cada uma dessas amostras, comparamos os indivíduos conforme a classificação clínica (SCCO vs CCL).

7.1 CENÁRIO 1 - AMOSTRAS SEPARADAS DE ACORDO COM O DIAGNÓSTICO CLÍNICO

7.1.1 Amostra SCCO

7.1.1.1 Polissonografia

A amostra SCCO mostrou indicadores polissonográficos de qualidade do sono marcadamente piores em indivíduos (SCCO) A+ do que em (SCCO) A-. Eles demoraram mais para iniciar o sono (LIS), ficaram por mais tempo acordados após o início do sono (TAAIS), com índice de despertar mais alto e, conseqüentemente, tiveram menor tempo total (TTS) e eficiência do sono (ES). Adicionalmente, em nosso estudo, os indivíduos A+ mostraram menor %REM e, paralelamente, maior %N1. Em

contrapartida, não demonstraram distúrbios respiratórios do sono.

Esses dados convergem com poucos estudos que exploraram as associações de biomarcadores da DA no sono de indivíduos cognitivamente normais. Um estudo associou concentrações reduzidas de $A\beta$ no LCR a baixa ES e alta frequência de cochilos diurnos (JU et al., 2013). Outro associou a positividade de amiloide no PET-PiB a aumento na variabilidade circadiana e fragmentação do sono (MUSIEK et al., 2018).

Podemos elencar justificativas para a associação entre presença de agregados amiloide e alteração dos parâmetros polissonográficos:

Primeiro, de acordo com os conhecimentos atuais sobre a fisiopatologia da DA, o desenvolvimento da doença se inicia cerca de 15 a 20 anos antes do início dos primeiros sintomas (SELKOE; HARDY, 2016). Durante esse processo, a deposição de proteínas patológicas e a neurodegeneração ocorrem precocemente em núcleos profundos associados à fisiologia do sono, como núcleos supra-quiasmáticos, núcleo basal de Meynert, área pré-óptica (LEW et al., 2021; YAFFE; FALVEY; HOANG, 2014; ZHONG et al., 2011). Dessa forma, seria esperado que pessoas no espectro fisiopatológico da DA apresentassem alterações precoces na geração do sono.

Segundo, na nossa amostra, houve associação de A+ com idades mais elevadas (em cerca de 10 anos), o que é corroborado pela literatura (JANSEN et al., 2015). Por sua vez, a idade está associada a piora de qualidade do sono e de parâmetros polissonográficos (GORGONI; DE GENNARO, 2021; MANDER; WINER; WALKER, 2017; OHAYON et al., 2004). Dessa forma, as alterações no sono dos pacientes A+ poderiam ser justificadas pelas diferenças de idade.

Para avaliar se essa hipótese se aplicava à nossa amostra, realizamos nova análise, controlando para a idade. Com esse procedimento, algumas variáveis que antes tinham diferenças significativas deixaram de ter: LIS, TAAIS e IMPM. No entanto, as variáveis TTS, ES, Índice de despertares, %N1 e %REM mantiveram diferenças significativas entre os grupos SCCO A+ e SCCO A-, após controladas para a idade. Desse modo, a diferença de idade entre os indivíduos SCCO A+ e SCCO A- não justificou completamente as diferenças observadas no sono.

Terceiro, os pacientes SCCO A+ usavam medicamentos das classes definidas (betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, antidepressivos, benzodiazepínicos e indutores do sono não benzodiazepínicos) com maior frequência.

Algumas classes farmacológicas, como antidepressivos (JINDAL et al., 2003; SHARPLEY; COWEN, 1995) e betabloqueadores (BETTS; ALFORD, 1985), alteram a estrutura do sono e poderiam afetar o sono desses pacientes.

Por esse motivo, controlamos para o uso desses medicamentos (em combinação com a idade) e, de fato, observamos atenuação de todas as associações estatisticamente significativas. Contudo ainda permaneceram diferenças nas variáveis TTS, %REM e índice de despertares. Desse modo, assim como a idade, o uso dos medicamentos das classes citadas acima não responde por todas as alterações polissonográficas observadas.

Mesmo após controlar para idade e uso de medicações, a relação entre SCCO A+ e menor %REM se manteve. Estudos prévios mostraram redução no sono REM em pessoas com demência por DA quando comparadas a cognitivamente normais e com CCL. Liguori et al. compararam o sono de indivíduos com DA confirmado por biomarcadores com controles normais. A polissonografia mostrou, além das alterações do sono típicas da DA, redução na %REM (LIGUORI et al., 2017)

O mesmo grupo de pesquisa estudou posteriormente com polissonografia 112 indivíduos, englobando grupos controle, DCS, CCL, demência leve e demência moderada. Associaram baixos níveis de amiloide e altos níveis de proteína tau fosforilada no liquor a reduções expressivas de sono N3, REM e da ES e aumento de sono N1 e da latência para o sono REM. (LIGUORI et al., 2020)

Outros estudos também já associaram alterações da estrutura do sono REM a comprometimento cognitivo leve e demência (AZAMI et al., 2023; D'ATRI et al., 2021; PETIT et al., 2004; ZHANG et al., 2022). No entanto, não estabeleceram se essas alterações já ocorrem na fase pré-clínica da doença, pois não compararam grupos de indivíduos com e sem biomarcadores de DA.

O papel da patologia beta amiloide sobre o sono REM ainda não é bem estabelecido. Uma teoria é que, nas fases iniciais da doença, já ocorre disfunção de estruturas do prosencéfalo basal, associadas ao sistema colinérgico, que tem relação direta com a geração do sono REM, assim como do sistema orexinérgico. (LIGUORI et al., 2020).

Em uma análise complementar dos nossos dados, não observamos diferenças nas proporções de bandas espectrais do sono REM. Esse achado reproduziu dados já observados previamente ao se comparar pessoas portadoras de demência com

controles normais: redução quantitativa do sono REM, sem alterações microestruturais nessa fase do sono (PETIT et al., 2004).

Um achado não observado na nossa amostra foi a redução %N3, fase do sono associada reduções da taxa metabólica cerebral e à otimização de processos de limpeza de detritos presentes no espaço extracelular cerebral. Estudos prévios mostraram redução dessa fase do sono na DA (LIU et al., 2019; LUCEY et al., 2020).

Por exemplo, um estudo mostrou associação entre deposição de β -amiloide no córtex pré-frontal medial e redução da atividade do sono de ondas lentas. Por sua vez, pior sono de ondas lentas se associou a piores desempenhos nas provas de consolidação da memória, o que poderia influenciar no quadro amnésico frequente nos pacientes com DA (MANDER et al., 2015).

Uma possível explicação para a semelhança da %N3 entre os pacientes SCCO A+ e SCCO A- é que, na fase pré-clínica da DA, as diferenças de %N3 sejam menos expressivas do que as de %REM. Diferenças mais relevantes nessa fase do sono seriam observáveis somente em fases mais tardias da DA como na fase prodrômica ou demência leve. Isso faz sentido, considerando que as evidências da redução no N3 na DA decorrem primordialmente de estudos comparando indivíduos com demência ou CCL com cognitivamente normais, mas não comparando apenas pacientes com DA pré-clínico (SCCO A+) com controles normais (SCCO A-).

Adicionalmente, lembramos que o estudo foi desenhado para avaliar potenciais diferenças no %REM, que em estudos prévios se mostraram mais amplas do que as de %N3 (LIU et al., 2019). Desse modo, o N amostral pode não ter sido suficiente para determinar diferenças de %N3.

Colocando isso em paralelo com a redução da %REM apresentada pela nossa amostra, pode-se inferir que a alteração no sono REM seja mais precoce no processo fisiopatológico da DA. Essa hipótese, no entanto, carece de maior investigação.

Outros parâmetros polissonográficos sem diferença entre os grupos SCCO A- e SCCO A+ que merecem destaque são o IAH e o IDR. Apesar da AOS estar associada a risco aumentado de comprometimento cognitivo (LENG et al., 2017), estudos prévios demonstraram ausência de relação entre o perfil amiloide e esses escores (HANDA et al., 2019). Uma hipótese é que a AOS não é o único fator de risco associado à deposição de amiloide e seu efeito negativo se daria ao longo de muitos anos. Dessa forma, mesmo pacientes cognitivamente normais vítimas recentes de

AOS grave estariam apenas iniciando a deposição de marcadores, sem que ainda houvesse quantidade detectável ao método (HANDA et al., 2019).

7.1.1.2 Dados demográficos

Na análise demográfica, os indivíduos SCCO A+ apresentaram idades sensivelmente maiores do que os SSCO A-. Isso pode ser explicado pela associação direta da deposição de amiloide no cérebro com a idade (JANSEN et al., 2015).

7.1.1.3 Uso de medicamentos

Entre os participantes SCCO A+ observamos maior uso dos medicamentos das cinco classes determinadas (betabloqueadores, inibidores de canal de cálcio, antidepressivos, benzodiazepínicos e indutores do sono não benzodiazepínicos). Em uma segunda análise, estudando as classes individualmente, somente os antidepressivos mantiveram diferença significativa entre os grupos.

Depressão, assim como os distúrbios do sono, tem uma relação bidirecional com a DA (HERBERT; LUCASSEN, 2016). Se, por um lado, atua como fator de risco para o desenvolvimento da doença (BARNES et al., 2012; DINIZ et al., 2013), por outro, é considerada um sintoma prodrômico e pode permanecer durante todo o curso da DA (BARNES et al., 2012; ZHAO et al., 2016).

Nesse estudo, como a presença ativa de depressão era critério de exclusão, nenhum dos participantes recrutados estava em episódio depressivo ativo. Nesse contexto, uma forma de identificar a susceptibilidade dos participantes a quadros depressivo-ansiosos foi levantar o uso de antidepressivos. Nesse contexto, o uso mais frequente de antidepressivos pelos participantes SCCO A+ converge com a literatura.

7.1.1.4 Avaliação cognitiva

Entre os indivíduos SCCO, o perfil amiloide não exerceu influência no padrão cognitivo apresentado, mesmo após controlarmos para idade e escolaridade (fatores relevantes no desempenho na avaliação neuropsicológica). Isso era esperado, considerando que só indivíduos com avaliação cognitiva normal foram incluídos nessa amostra. Contudo, diferenças sutis nos indivíduos A+ poderiam ser verificadas, mas esse estudo não foi projetado para detectar pequenos tamanhos de efeito.

7.1.2 Amostra CCL

7.1.2.1 Polissonografia

Na amostra CCL, não observamos a maior parte das diferenças vistas nas polissonografias da amostra SCCO entre os grupos A+ e A-: os indivíduos CCL A+ e CCL A- tiveram TTS, LIS, LREM, TAAIS, ES %N1 e %REM semelhantes.

Partindo da hipótese de que a presença de patologia DA estaria relacionada com alterações do sono em indivíduos na sua fase prodrômica, e que as diferenças entre grupos CCL A+ e CCL A- seguiria o mesmo padrão visto nos indivíduos SCCO, esperávamos observar prejuízo nos parâmetros descritos acima, nos indivíduos CCL A+.

A falha em satisfazer essa expectativa, pode ser explicada pela presença maior de distúrbios respiratórios do sono nos indivíduos CCL A-. Na amostra CCL, os indivíduos CCL A- apresentaram índices de despertar maiores do que os CCL A+. Esse padrão foi diferente do que observamos na amostra SCCO, em que os pacientes SCCO A+ mostraram maior índice de despertar.

Distúrbios respiratórios do sono provavelmente contribuíram para o aumento do índice de despertares do grupo CCL A-. Esses participantes mostraram maior frequência de SAOS grave do que os CCL A+.

Nesse contexto, uma hipótese para justificar a semelhança entre os grupos em CCL A- e CCL A+ é de que a SAOS grave prejudicou globalmente o sono os indivíduos CCL A-, atenuando a diferença em potencial em relação aos CCL A+. Parâmetros polissonográficos são altamente correlacionados entre si. Portadores de SAOS grave cursam com redução em TTS, ES, TAAIS e tendem a manter-se em sono superficial (aumento de N1%) (SOLTIS; SPECTOR, 2023).

7.1.2.2 Dados demográficos

Ao comparar os dados demográficos dos grupos CCL A- e CCL A+, à semelhança do que observamos na amostra SCCO, os grupos CCL A+ tinham idade superior, em que se pese, com diferença menos expressiva do que na amostra SCCO (4 vs 10 anos, respectivamente). Novamente, podemos justificar as idades superiores nos participantes A+ pela associação direta entre idade e incidência de DA (JANSEN et al., 2015).

7.1.2.3 Avaliação cognitiva

De modo semelhante ao que observamos na amostra SCCO, também na amostra CCL, não observamos diferenças cognitivas significativas entre os grupos CCL A- e CCL A+.

7.2 CENÁRIO 2 – AMOSTRAS SEPARADAS DE ACORDO COM O PERFIL AMILOIDE

7.2.1 Amostra Amiloide Negativo (A-)

7.2.1.1 Polissonografia

A literatura atual traz poucas informações sobre as características do sono de indivíduos com CCL sem patologia amiloide. Esse grupo é bastante heterogêneo, incluindo diversas causas de comprometimento cognitivo, como vascular, sinucleinopatias em fase inicial, transtornos psiquiátricos, uso de medicamentos, hidrocefalia de pressão normal, transtornos do sono, entre outros (LANGA; LEVINE, 2014; MORRIS; MCDADE, 2022).

Nesse estudo, interrogamos se o CCL dos indivíduos A- tem associação com alterações do sono. Para isso, comparamos as polissonografias desse grupo com controles cognitivamente normais (SCCO A-). Com isso, observamos aumentos significativos no índice de despertares, IAH e IDR no grupo CCL A-, todos fatores associados à SAOS. Após controlarmos para a escolaridade, que foi o único fator demográfico com diferença significativa nessa análise, a diferença entre os grupos permaneceu. Outros fatores que poderiam interferir no sono, como IMC, uso de medicamentos psicotrópicos e transtornos psiquiátricos, foram semelhantes entre os grupos SCCO A- E CCL A-, não interferindo nessa relação.

Dessa forma, nessa amostra, observamos associação direta entre marcadores de SAOS e comprometimento cognitivo (CCL) em pessoas com perfil A-.

Uma das principais causas da fragmentação do sono em idosos é a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), caracterizada por IAH de cinco ou mais eventos por hora, associados microdespertares (AASM, 2014)

Atualmente, há ampla base de evidência sustentando a associação entre SAOS e comprometimento cognitivo em pessoas jovens e de meia idade, nos domínios de atenção, função executiva e memória (BUBU et al., 2020). Essa relação se torna menos evidente em idosos portadores de SAOS, apesar de estudos ainda mostrarem impactos modestos em função executiva e memória (CROSS et al., 2017). Uma teoria para explicar o menor do impacto das alterações no sono na cognição de idosos é que, nessa faixa etária, o cérebro perde a capacidade de facilitar processos cognitivos ligados ao sono (CROSS et al., 2017; SCULLIN; BLIWISE, 2015).

No caso da amostra A-, nossos dados divergiram do que essa perspectiva

sugere: aqui, alterações do sono se associaram fortemente com o pior desempenho cognitivo. Podemos levantar duas hipóteses para essa divergência.

Primeiro, em nosso estudo, os indivíduos CCL A- apresentaram medianas de IAHS substancialmente maiores do que os SCCO A- (33,2 – SAOS grave versus 8,9 – SAOS leve). A gravidade da SAOS também parece impactar na magnitude do comprometimento cognitivo. Estudos que diagnosticaram SAOS por maior do valor de corte de ≥ 5 eventos/h falharam em mostrar diferença cognitiva entre os grupos com e sem SAOS. Por outro lado, estudos que utilizaram valor de corte ≥ 15 eventos/h mostraram claras diferenças em múltiplos parâmetros cognitivos (ZIMMERMAN; ALOIA, 2012).

Segundo, neste estudo, a comparação foi realizada exclusivamente em indivíduos amiloide negativos (A-), sem histórico neurológico relevante. A maioria dos estudos de indivíduos com SAOS, utilizando biomarcadores de DA, se focaram em estabelecer as relações entre patologia DA e SAOS (BHUNIYA et al., 2022; DIÁZ-ROMÁN et al., 2021; KONG et al., 2021). Por outro lado, não encontramos na literatura estudos comparando o sono de indivíduos com marcadores negativos de DA cognitivamente normais versus CCL.

Uma hipótese para explicar esse padrão é que o processo neurodegenerativo da DA esteja ligado à atenuação do efeito do sono sobre a cognição. Assim, a atenuação não ocorreria em pessoas sem patologia DA.

7.2.1.2 Avaliação cognitiva

Ao comparar as avaliações neuropsicológicas dos indivíduos CCL A- com os controles SCCO A-, o primeiro grupo apresentou pior desempenho em quase todos os testes aplicados. No entanto, após correção para idade e escolaridade, as diferenças das provas de memória perderam a significância estatística. Dessa forma, as principais diferenças observadas entre o grupo CCL A- e o SCCO A- foram em funções cognitivas não amnésicas, que são frequentemente observadas em pessoas com transtornos respiratórios do sono.

Com isso, podemos levantar a hipótese de que a presença de SAOS grave seja uma das principais responsáveis pelo comprometimento cognitivo dos pacientes CCL A- dessa amostra.

7.2.2 Amostra Amiloide Positivo (A+)

7.2.2.1 Polissonografia

Considerando a hipótese de que o processo fisiopatológico da DA interfira no sono desde as fases iniciais e de que as alterações do sono progridem de acordo com a evolução, comparamos parâmetros polissonográficos de sujeitos na fase preclínica (SCCO A+) com os na fase prodrômica (CCL A+). Ao fazer isso, obtivemos resultados diferentes do que esperávamos: os indivíduos SCCO A+ apresentaram pior eficiência do sono e maior índice de despertares do que os CCL A+.

Ao analisar os dados demográficos desses grupos, identificamos que os SCCO A+ tinham IMCs superiores aos CCL A+. O IMC está diretamente correlacionado com o índice de apneia-hipopneia e, conseqüentemente, com medidas de fragmentação do sono. Com isso em mente, realizamos uma segunda análise, usando o IMC como variável de controle. Desta vez, não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Dessa forma, o IMC mais elevado no grupo SCCO A+ explica as diferenças entre os grupos.

Um segundo fator que deve ser levado em consideração ao se fazer essas comparações é o número pequeno de indivíduos com perfil A+, que diminui o poder estatístico e aumenta a possibilidade de que os resultados obtidos decorram do acaso.

7.2.2.2 Avaliação cognitiva

A comparação das avaliações cognitivas dos participantes portadores de patologia amiloide confirmou pior desempenho no grupo com DA prodrômico (CCL A+) do que no grupo DA pré-clínico (SCCO A+). O padrão das alterações cognitivas, no entanto, diferiu dos grupos controles (SCCO A- e CCL A-): nos grupos amiloide positivo, a diferença se deu predominantemente no domínio da memória, enquanto nos grupos amiloide negativo, a diferença foi predominantemente não amnésica. Esses achados corroboram dados da literatura de que as formas amnésicas de CCL estão associadas ao desenvolvimento futuro da demência da DA (CAMPBELL et al., 2013).

7.3 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

O estudo incluiu somente pacientes idosos (acima de 60 anos), com variabilidade acentuada, de 61 a 89 anos. A idade tem associação com diversos fatores, como incidência de várias comorbidades, desempenho na avaliação neuropsicológica, distúrbios respiratórios do sono, entre outros.

Na amostra total, houve o predomínio de mulheres, brancas, com classificação socioeconômica predominantemente intermediária a alta. Esse padrão, diverge das características étnico raciais da região metropolitana de São Paulo.

Segundo o censo demográfico de 2022 (IBGE, 2022), a população da região metropolitana de São Paulo era composta por 54% de brancos, 33% de pardos, 10% de pretos e 2% de amarelos, aproximadamente. Nossa amostra foi super-representada por brancos (69%) e amarelos (19%). A divergência na proporção de amarelos dessa amostra chama atenção. Isso pode ser explicado pelo nível sociocultural mais elevado e por esse grupo populacional procurar mais serviços de saúde.

Outra divergência entre nossa amostra e a população de São Paulo é quanto a classificação socioeconômica. Enquanto pessoas das classes A e B predominam na nossa amostra, as classes D e E predominam na região metropolitana de São Paulo (IBGE, 2022).

Essas divergências entre nossa amostra e a população de São Paulo podem diminuir a validade externa do estudo. Para reduzir esse impacto, sempre que necessário, controlamos para as variáveis demográficas com diferença entre os grupos.

Pacientes com diagnóstico de depressão, ansiedade ou demência foram excluídos desse estudo. Um dos critérios de exclusão do estudo foi a presença de transtorno depressivo ou ansioso ativo. Isso pode ser confirmado ao se analisar os escores na escala de depressão e ansiedade hospitalar, com valores máximos de 7 em cada uma das sub-escalas (abaixo do corte para depressão e ansiedade). Do mesmo modo, o escore máximo no Questionário de Atividades Funcionais (QAF) utilizado para detectar prejuízo funcional foi de 3 (valor dentro do corte para a normalidade).

Analisando a amostra como um todo, observamos uma alta taxa de indivíduos com má qualidade do sono. Conforme a IQSP, perto da metade dos participantes

reportaram má qualidade do sono. Isso vai ao encontro de estudos epidemiológicos no nosso meio, que mostraram problemas no sono, como a insônia, em parcelas significativas da população. Uma coorte que fez o acompanhamento do sono de mais de 1100 pacientes na cidade de São Paulo (CASTRO et al., 2013) mostrou prevalência de insônia de 32% quando avaliada a partir de métodos objetivos e de 44% através de avaliação subjetiva, taxa que se assemelha ao que observamos no nosso estudo.

Na medida de sonolência diurna, obtida através da ESE, somente um quinto dos participantes tiveram pontuações compatíveis com sonolência excessiva diurna. Provavelmente esse instrumento subestimou o prejuízo nessa variável. A Escala de Sonolência de Epworth faz perguntas sobre a probabilidade de o indivíduo cochilar em situações cotidianas frequentemente não vivenciadas por idosos. Além disso, o tipo de perguntas feitas nesse questionário, sobre a probabilidade cochilar, é pouco sensível para sonolência em idosos, visto que a pressão para dormir quando privados de sono é menor nessa faixa etária (CROSS et al., 2017).

Na polissonografia, os participantes mostraram em geral LIS e LREM normais, mas com eficiência do sono globalmente reduzida (mediana de 75%), provavelmente às custas de aumentos expressivos no índice de despertar (mediana de 19 eventos/h) e de índice de apneia-hipopneia (83% dos sujeitos preenchendo critérios para SAOS). Além de alta prevalência, a maior parte dos participantes mostraram SAOS moderada ou grave, com mediana de IAH de 15 eventos/h.

Essa alta frequência de distúrbios respiratórios do sono reproduz o que foi visto em uma coorte populacional situada em São Paulo (TUFIK et al., 2010). Esse estudo avaliou cerca de 1042 voluntários com idade a partir de 20 anos, com média de 42 anos (DP = 14), mostrando prevalência de aproximadamente 33% de SAOS. Quando estratificada para idades de 60 a 70 anos, a prevalência se elevou significativamente, chegando à marca de 72%, sendo 52% SAOS moderada ou grave. Na faixa etária de 70 a 80 anos, a prevalência se acentuou ainda mais, atingindo 96% (com 85% de SAOS moderada ou grave).

7.4 REGRESSÃO LOGÍSTICA

Realizamos regressões logísticas para identificar potenciais fatores ligados à deposição de amiloide no córtex cerebral e à presença de CCL.

7.4.1 Desfecho Amiloide Positivo (A+)

Três variáveis predisseram melhor o desfecho amiloide positivo (A+): uso de medicamentos (relação direta), memória lógica tardia (relação inversa) e TAAIS (relação direta). Ambas têm plausibilidade biológica.

7.4.1.1 Uso de medicamentos:

Nesse estudo, indivíduos que usavam medicamento/s de alguma das 5 classes estabelecidas (betabloqueadores, ICC, antidepressivos, benzodiazepínicos e indutores não benzodiazepínicos) tiveram chance 4,5 maior de ter perfil A+ do que os que não usavam.

Conforme discorremos previamente (tópico 7.1.1.3), o uso de medicamentos das classes agrupadas teve frequência maior que o esperado em indivíduos A+. Entre essas classes, os antidepressivos e betabloqueadores tiveram a maior participação no efeito.

A associação do uso desses fármacos com o perfil A+ corrobora dados da literatura: diversas comorbidades clínicas e psiquiátricas são fatores de risco para a doença de Alzheimer, entre eles doenças cardiovasculares e transtornos depressivo/ansiosos (KNOPMAN et al., 2021). Contudo, é necessário ponderar que o número de indivíduos investigados foi muito pequeno para permitir concluir de forma mais consistente o papel do uso de medicamentos sobre o desfecho A+.

7.4.1.2 Memória Lógica Tardia

O teste de memória lógica é um dos componentes da avaliação neuropsicológica, utilizado para avaliação de memória episódica. Nessa amostra, houve relação inversa entre o escore nesse teste e perfil A+. Ou seja: escores baixos de memória lógica tardia se associaram ao perfil A+.

Esses dados corroboram a literatura, que mostra associação entre o tipo de comprometimento cognitivo e o risco de demência. Indivíduos com CCL amnésico (assim como indivíduos A+) têm maior risco de evoluir para demência do que aqueles

com comprometimento cognitivo de outros domínios (CAMPBELL et al., 2013).

7.4.1.3 TAAIS colocar por extenso

O TAAIS teve associação direta com o desfecho A+. Para cada minuto a mais acordado após o início do sono, houve incremento de 1% na chance de o indivíduo apresentar perfil A+. O TAAIS é considerado uma das métricas mais relevantes da polissonografia, associada diretamente à pior qualidade, maior fragmentação do sono (ZITSER et al., 2022) e a comorbidades clínicas. Por fim, há referência de estudos prévios associando aumentos de TAAIS a maior carga amiloide cerebral (ETTORE et al., 2019), corroborando nossos dados.

7.5 PONTOS FORTES E CONTRIBUIÇÕES

O principal ponto forte desse estudo foi o desenho, que comparou separadamente indivíduos com DA pré-clínico e prodrômico com controles clinicamente semelhantes, encontrando padrões diferentes em cada um dos grupos.

Esse estudo lançou mão de métodos padrão ouro para a avaliação das variáveis de interesse do estudo:

- PSG de noite inteira em laboratório de sono para análise das características do sono
- PET-PiB para avaliar deposição de amiloide cerebral
- Avaliação neuropsicológica para classificar o diagnóstico clínico.

A análise de uma quantidade extensa de variáveis clínicas, permitiu controle de fatores de interferência.

Trouxemos informações novas para a literatura:

- Observamos alterações polissonográficas relevantes em sujeitos na fase pré-clínica de DA em comparação aos controles normais.
- Esse padrão de alteração no sono não se repetiu em indivíduos CCL, provavelmente devido à pior qualidade do sono de indivíduos CCL A-.
- O comprometimento cognitivo leve sem patologia DA se associou a transtornos respiratórios do sono.

7.6 LIMITAÇÕES

Esse estudo tem limitações que devem ser levadas em conta.

7.6.1 Quanto Às Características Da Amostra

Características da amostra também podem ter interferido nos resultados e devem ser levadas em conta, visto que limitam a possibilidade de generalização dos dados para a população local:

- Heterogeneidade: O BRAMS é uma coorte derivada principalmente de 2 projetos de pesquisa: um, mais recente, de indivíduos cognitivamente normais e *superagers* e outro, mais antigo, com predomínio de CCL. Procuramos minimizar o efeito de variabilidade da amostra ao controlar para variáveis de maior impacto.
- Escolaridade: A amostra tem escolaridade acima da média geral da população brasileira, o que pode reduzir a validade externa do estudo.
- Cor: as populações preta e parda foram pouco representadas e as populações branca e amarela muito representadas em comparação à média da população da cidade de São Paulo, o que, novamente, pode reduzir a validade externa do estudo.

7.6.2 Quanto aos Métodos de Avaliação:

Polissonografia: exame de noite inteira realizado somente uma vez por paciente, o que pode incorrer no viés da primeira noite (os participantes podem ter dificuldade de dormir no laboratório do sono quando não habituados). No entanto, como todos os sujeitos foram expostos ao método da mesma forma, a comparação entre os grupos tende a anular esse fator.

Escalas de sono: ESE é um método com sensibilidade baixa especialmente em idosos, o que pode ter subestimado a taxa de sonolência excessiva diurna em todos os grupos.

[¹¹C]PET-PiB: para esse estudo a proposta foi realizar somente a classificação dicotômica do perfil amiloide. Dessa forma, deixamos de detectar anormalidades regionais na captação do marcador de acordo com parâmetros do sono. Isso, contudo, poderá ser viabilizado em estudos futuros.

Ausência de análise de perfil de patologia tau (“T”).

7.6.3 Quanto À Execução Da Pesquisa

Temporalidade das avaliações: por conta da pandemia de COVID-19, houve a necessidade de interromper o estudo por cerca de um ano e meio. Alguns dos pacientes que haviam realizado o PET antes dessa interrupção só puderam concluir as avaliações após. Alguns pacientes podem ter convertido de A- para A+ nesse intervalo. Contudo, considerando que a evolução da DA até a presença de depósitos de amiloide detectáveis ao PET é de cerca de 10-15 anos (SELKOE; HARDY, 2016), a probabilidade mudança de perfil amiloide no intervalo da pandemia é baixa.

7.6.4 Quanto à Pandemia DE COVID-19

Pouco mais de um terço dos pacientes foram entrevistados e submetidos às avaliações após a pandemia COVID-19. A infecção por COVID-19 se associou a múltiplos sintomas clínicos e neurológicos, incluindo comprometimento cognitivo (MISRA et al., 2021), que poderiam ter impactado nos resultados desse estudo. Por esse motivo, para testar essa hipótese, perguntamos a todos os pacientes avaliados após a pandemia sobre o histórico de infecção por esse vírus. Análise comparativa de todas as variáveis neuropsicológicas e polissonográficas demonstrou semelhança entre os indivíduos com e sem histórico de COVID-19, afastando a hipótese de interferência nos resultados.

7.7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Algumas perguntas permanecem sem resposta após a conclusão deste estudo e são alvos de possíveis análises futuras.

Quanto a avaliação da patologia DA por biomarcadores, poderemos avaliar quantitativamente a carga amiloide e fazer análise de correlação com parâmetros polissonográficos, assim como fazer análise regional para observar se diferenças eletroencefalográficas ocorrem em diferentes áreas cerebrais. A atividade autonômica durante o sono tem atraído atenção da comunidade científica no estudo de doenças neurodegenerativas e é um possível alvo de estudo futuro. Por fim, a observação de altas taxas de AOS grave em indivíduos com CCL sem patologia amiloide levanta a dúvida sobre o potencial efeito de melhora cognitiva nesses indivíduos com o tratamento dessa condição.

CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Através da análise dos nossos dados, pudemos confirmar algumas hipóteses e refutar outras (quadro 2).

| Hipóteses | |
|-----------|---|
| a. | Avaliação subjetiva do sono: A+ pior que em A- → NÃO OBSERVADO |
| b. | PSG: A+ pior que em A- |
| i. | Em parâmetros polissonográficos macroestruturais → CONFIRMADO SCCO, NÃO CCL |
| ii. | Alterações no sono REM ; |
| • | Menor %REM → CONFIRMADO SCCO, NÃO CCL |
| • | Maior razão de ritmos lentos/rápidos durante o REM → NÃO OBSERVADO |
| iii. | Alterações do sono N3 : |
| • | Menor % N3 → NÃO OBSERVADO |
| iv. | As diferenças A+ vs A- → mais pronunciadas em CCL do que em SCCO (racional: progressão da patologia da DA). → OBSERVADO O OPOSTO! |
| c. | PSG: CCL pior que em SCCO |
| i. | Parâmetros macroestruturais → CONFIRMADO EM INDIVÍDUOS A- |
| ii. | %REM → NÃO OBSERVADO |

Quadro 2. Resposta às hipóteses originais da tese.

Os indivíduos SCCO com o perfil A+ apresentam redução de TTS e REM% e aumento do índice de despertares, mesmo após corrigirmos para as principais variáveis de interesse.

Em contrapartida, as alterações do sono associadas ao padrão A+ não se reproduziram em indivíduos CCL, provavelmente em decorrência de um aumento dos distúrbios respiratórios do sono nos indivíduos CCL com perfil A-.

Dessa forma, em pessoas cognitivamente normais, alterações, especialmente no sono REM, podem sugerir presença de patologia amiloide, mas em pessoas com CCL, não é possível fazer essa distinção. A presença de comprometimento cognitivo deve ser levada em consideração ao se avaliar a probabilidade de DA por meio de polissonografia.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AASM. **International Classification of Sleep Disorders**. 3. ed. Darien, IL.
- ALBERT, Marilyn S. et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on. **Alzheimer's & Dementia**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 270–279, 2011. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.The. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S155252601100104X>.
- AMARIGLIO, Rebecca England et al. Tracking early decline in cognitive function in older individuals at risk for Alzheimer's disease dementia: The Alzheimer's Disease Cooperative Study Cognitive Function Instrument. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 72, n. 4, p. 446–454, 2015. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3375.Tracking.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders - Fifth Edition**. ArlingtonVA: American Psychiatric Association, , 2013.
- ANCOLI-ISRAEL, Sonia; KLAUBER, M. R.; GILLIN, J. C.; CAMPBELL, S. S.; HOFSTETTER, C. R. Sleep in non-institutionalized Alzheimer's disease patients. **Aging Clinical and Experimental Research**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 451–458, 1994. DOI: 10.1007/BF03324277. Disponível em: <http://search.proquest.com/docview/618123118?accountid=17225>.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE EMPRESAS DE PESQUISA. Critério Brasil 2015 e atualização da distribuição de classes para 2016. **Critério de classificação econômica Brasil**, [S. l.], p. 1–6, 2016. Disponível em: <http://www.abep.org/criterio-brasil>.
- AZAMI, Hamed; MOGUILNER, Sebastian; PENAGOS, Hector; SARKIS, Rani A.; ARNOLD, Steven E.; GOMPERS, Stephen N.; LAM, Alice D. EEG Entropy in REM Sleep as a Physiologic Biomarker in Early Clinical Stages of Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, [S. l.], v. 91, n. 4, p. 1557–1572, 2023. DOI: 10.3233/JAD-221152.

- BARNES, Deborah E.; YAFFE, Kristine; BYERS, Amy L.; MCCORMICK, Mark; SCHAEFER, Catherine; WHITMER, Rachel A. Midlife vs late-life depressive symptoms and risk of dementia. **Archives of General Psychiatry**, [S. l.], v. 69, n. 5, p. 493–498, 2012. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481.
- BASTIEN, Célyne H.; VALLIÈRES, Annie; MORIN, Charles M. Validation of the insomnia severity index as an outcome measure for insomnia research. **Sleep Medicine**, [S. l.], v. 2, n. 4, p. 297–307, 2001. DOI: 10.1016/S1389-9457(00)00065-4.
- BERRY, Richard B. et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 597–619, 2012. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
- BERTOLAZI, Alessandra Namaier. Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh [Dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul. [S. l.], 2008. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/14041/000653543.pdf>.
- BETTS, T. A.; ALFORD, C. β -Blockers and sleep: A controlled trial. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], v. 28, n. 1 Supplement, p. 65–68, 1985. DOI: 10.1007/BF00543712.
- BHUNIYA, Sourin; GOYAL, Manish; CHOWDHURY, Nilotpal; MISHRA, Priyadarshini. Intermittent hypoxia and sleep disruption in obstructive sleep apnea increase serum tau and amyloid-beta levels. **Journal of sleep research**, [S. l.], v. 31, n. 5, 2022. DOI: 10.1111/JSR.13566. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35165967/>. Acesso em: 14 out. 2022.
- BLIWISE, Donald L. Sleep in normal aging and dementia. **Sleep**, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 40–81, 1993. DOI: 10.1093/sleep/16.1.40. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8456235>.
- BORGES, Conrado R.; PIOVEZAN, Ronaldo D.; POYARES, Dalva R.; BUSATTO

FILHO, Geraldo; STUDART-NETO, Adalberto; COUTINHO, Artur M.; TUFIK, Sergio; NITRINI, Ricardo; BRUCKI, Sonia M. Subjective sleep parameters in prodromal Alzheimer's disease: A case-control study. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 43, n. 5, p. 510–513, 2021. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-1503.

BORGES, Conrado Regis; POYARES, Dalva; PIOVEZAN, Ronaldo; NITRINI, Ricardo; BRUCKI, Sonia. Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], n. June, p. 815–824, 2019.

BRAAK, H.; BRAAK, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. **Acta Neuropathologica**, [S. l.], v. 82, p. 239–259, 1991.

BRUCKI, S. M. D.; ROCHA, M. S. G. Category fluency test: Effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S. l.], v. 37, n. 12, p. 1771–1777, 2004. DOI: 10.1590/S0100-879X2004001200002.

BRUCKI, Sonia M. D.; NITRINI, Ricardo; CARAMELLI, Paulo; BERTOLUCCI, Paulo H. F.; OKAMOTO, Ivan H. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 61, n. 3 B, p. 777–781, 2003. DOI: 10.1590/S0004-282X2003000500014.

BRUCKI, Sonia Maria Dozzi; CÉSAR-FREITAS, Karolina Gouveia; SPERA, Raphael Ribeiro; BORGES, Conrado Regis; SMID, Jerusa. Are we ready to use anti-amyloid therapy in Alzheimer's disease? **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 80, p. 15–23, 2022. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-S117.

BUBU, Omonigho M. et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **SLEEP**, [S. l.], v. 40, n. 1, 2017. DOI: 10.1093/sleep/zsw032. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsw032>.

BUBU, Omonigho M. et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. **sleep med**, [S. l.], v. 50, p. 1–48, 2020. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.101250.Obstructive.

BUYSSE, Dj J.; REYNOLDS, Cf F. 3Rd; MONK, Th H.; BERMAN, Sr R.; KUPFER, Dj J. **The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research.** *Psychiatry Res*, 1988. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2748771>.

CAMPBELL, Noll L.; UNVERZAGT, Fred; LAMANTIA, Michael A.; KHAN, Babar A.; BOUSTANI, Malaz A. Risk factors for the progression of mild cognitive impairment to dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, [S. l.], v. 29, n. 4, p. 873–893, 2013. DOI: 10.1016/j.cger.2013.07.009.

CAMUS, V. et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, [S. l.], v. 39, n. 4, p. 621–631, 2012. DOI: 10.1007/s00259-011-2021-8.

CASAGRANDE, Maria; FORTE, Giuseppe; FAVIERI, Francesca; CORBO, Ilaria. Sleep Quality and Aging: A Systematic Review on Healthy Older People, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, [S. l.], v. 19, n. 14, 2022. DOI: 10.3390/ijerph19148457.

CASTRO, Laura de Siqueira. Adaptação e Validação do Índice de Gravidade de Insônia (IGI): Caracterização Populacional, Valores Normativos e Aspectos Associados. [S. l.], p. 83, 2011. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/37726506.pdf>.

CASTRO, Laura S.; POYARES, Dalva; LEGER, Damien; BITTENCOURT, Lia; TUFIK, Sergio. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Annals of Neurology*, [S. l.], v. 74, n. 4, p. 537–546, 2013. DOI: 10.1002/ana.23945.

CLARK, Christopher M. et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: A prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, [S. l.], v. 11, n. 8, p. 669–678, 2012. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70142-4. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/S1474->

4422(12)70142-4.

COMMENT, For Public. NIA-AA Revised Clinical Criteria for Alzheimer's Disease. [*S. l.*], 2023.

CONTE, Francesca; ARZILLI, Cinzia; ERRICO, Bruna Maria; GIGANTI, Fiorenza; IOVINO, Daniele; FICCA, Gianluca. Sleep Measures Expressing “Functional Uncertainty” in Elderlies' Sleep. **Gerontology**, [*S. l.*], v. 60, n. 5, p. 448–457, 2014. DOI: 10.1159/000358083.

CROSS, Nathan; LAMPIT, Amit; PYE, Jonathon; GRUNSTEIN, Ronald R.; MARSHALL, Nathaniel; NAISMITH, Sharon L. Is Obstructive Sleep Apnoea Related to Neuropsychological Function in Healthy Older Adults? A Systematic Review and Meta-Analysis. **Neuropsychology Review**, [*S. l.*], v. 27, n. 4, p. 389–402, 2017. DOI: 10.1007/s11065-017-9344-6.

D'ATRI, Aurora et al. EEG alterations during wake and sleep in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **iScience**, [*S. l.*], v. 24, n. 4, p. 102386, 2021. DOI: 10.1016/j.isci.2021.102386. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102386>.

DIÁZ-ROMÁN, Mónica; PULOPULOS, Matias M.; BAQUERO, Miguel; SALVADOR, Alicia; CUEVAS, Ana; FERRER, Inés; CIOPAT, Oana; GÓMEZ, Enriqueta. Obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease-related cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment. **Sleep**, [*S. l.*], v. 44, n. 1, p. 1–8, 2021. DOI: 10.1093/sleep/zsaa133.

DINIZ, Breno S.; BUTTERS, Meryl A.; ALBERT, Steven M.; DEW, Mary Amanda; REYNOLDS, Charles F. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. **British Journal of Psychiatry**, [*S. l.*], v. 202, n. 5, p. 329–335, 2013. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.118307.

ETTORE, Eric; BAKARDJIAN, Hovagim; SOLÉ, Marine; LEVY NOGUEIRA, Marcel; HABERT, Marie Odile; GABELLE, Audrey; DUBOIS, Bruno; ROBERT, Philippe; DAVID, Renaud. Relationships between objectives sleep parameters and brain

amyloid load in subjects at risk for Alzheimer's disease: The INSIGHT-preAD Study. **Sleep**, [S. l.], v. 42, n. 9, p. 1–9, 2019. DOI: 10.1093/sleep/zsz137.

FARIA, Daniele de P. et al. Topography of 11c-pittsburgh compound b uptake in alzheimer's disease: A voxel-based investigation of cortical and white matter regions. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 41, n. 2, p. 101–111, 2019. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-0002.

FERRETTI, Ceres Eloah Lucena; NITRINI, Ricardo; BRUCKI, Sonia Maria Dozzi. Custos indiretos com demência: Um estudo brasileiro. **Dementia e Neuropsychologia**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 42–50, 2015. DOI: 10.1590/S1980-57642015DN91000007.

FERRETTI, Ceres; SARTI, Flávia M.; NITRINI, Ricardo; FERREIRA, Fernando F.; BRUCKI, Sonia M. D. An assessment of direct and indirect costs of dementia in Brazil. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 1–15, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0193209.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

GORGONI, Maurizio; DE GENNARO, Luigi. Sleep in the aging brain. **Brain Sciences**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 1–7, 2021. DOI: 10.3390/brainsci11020229.

GROTHER, Michel J.; BARTHEL, Henryk; SEPULCRE, Jorge; DYRBA, Martin; SABRI, Osama; TEIPEL, Stefan J. In vivo staging of regional amyloid deposition Results: According to a 4-stage model, amyloid deposition begins in temporobasal and frontome. **Neurology**, [S. l.], v. 89, n. November 14, p. 2031–2038, 2017.

HANDA, Sakiko Shimizu; BABA, Shingo; YAMASHITA, Kenichiro; NISHIZAKA, Mari; ANDO, Shinichi. The severity of obstructive sleep apnea syndrome cannot predict the accumulation of brain amyloid by imaging with [11C]-Pittsburgh compound B PET computed tomography in patients with a normal cognitive function. **Annals of Nuclear Medicine**, [S. l.], v. 33, n. 7, p. 541–544, 2019. DOI: 10.1007/s12149-019-

01349-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12149-019-01349-6>.

HANSSON, Oskar. Biomarkers for neurodegenerative diseases. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 27, n. 6, p. 954–963, 2021. DOI: 10.1038/s41591-021-01382-x. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01382-x>.

HASSAINIA, Farid; PETIT, Dominique; NIELSEN, Tore; GAUTHIER, Serge; MONTPLAISIR, Jackes. Quantitative EEG and Statistical Mapping of Wakefulness and REM Sleep in the Evaluation of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. **European Neurology**, [S. l.], n. 37, p. 219–224, 1997.

HERBERT, Joe; LUCASSEN, Paul J. Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: Genes, steroids, cytokines and neurogenesis – What do we need to know? **Frontiers in Neuroendocrinology**, [S. l.], v. 41, p. 153–171, 2016. DOI: 10.1016/j.yfrne.2015.12.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.12.001>.

HITA-YAÑEZ, Eva; ATIENZA, Mercedes; CANTERO, Jose L. Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment. **Sleep**, [S. l.], v. 36, n. 9, p. 1327–34, 2013. DOI: 10.5665/sleep.2956. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3738041&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

HU, Mingyue; ZHANG, Ping; LI, Chen; TAN, Yongfei; LI, Guichen; XU, Duo; CHEN, Li. Sleep disturbance in mild cognitive impairment: a systematic review of objective measures. **Neurological Sciences**, [S. l.], v. 38, n. 8, p. 1363–1371, 2017. DOI: 10.1007/s10072-017-2975-9.

IBGE. **Censo Demográfico 2022**. 2022.

JACK, Clifford R. et al. Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. **Alzheimer's and Dementia**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 205–216, 2017. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.08.005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.08.005>.

JACK, Clifford R. et al. **NIA-AA Research Framework: Toward a biological**

definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 2018. a. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.

JACK, Clifford R. et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. ***Alzheimer's and Dementia*, [S. l.], v. 14, n. 4, p. 535–562, 2018. b. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.** Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.

JAK, Amy J.; BONDI, Mark W.; DELANO-WOOD, Lisa; WIERENGA, Christina; COREY-BLOOM, Jody; SALMON, David P.; DELIS, Dean C. Quantification of five neuropsychological approaches to defining mild cognitive impairment. ***American Journal of Geriatric Psychiatry*, [S. l.], v. 17, n. 5, p. 368–375, 2009. DOI: 10.1097/JGP.0b013e31819431d5.** Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431d5>.

JANSEN, Willemijn J. et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: A meta-analysis. ***JAMA - Journal of the American Medical Association*, [S. l.], v. 313, n. 19, p. 1924–1938, 2015. DOI: 10.1001/jama.2015.4668.**

JESSEN, Frank et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. ***Alzheimer's and Dementia*, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 844–852, 2014. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.**

JINDAL, Ripu D.; FRIEDMAN, Edward S.; BERMAN, Susan R.; FASICZKA, Amy L.; HOWLAND, Robert H.; THASE, Michael E. Effects of Sertraline on Sleep Architecture in Patients with Depression. ***Journal of Clinical Psychopharmacology*, [S. l.], v. 23, n. 6, p. 540–548, 2003. DOI: 10.1097/01.jcp.0000095345.32154.9a.**

JOHNS, M. W. **A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 1991. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.08.004.**

JU, Yo El S.; MCLELAND, Jennifer S.; TOEDEBUSCH, Cristina D.; XIONG, Chengjie; FAGAN, Anne M.; DUNTLEY, Stephen P.; MORRIS, John C.; HOLTZMAN, David M. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. ***JAMA***

Neurology, [S. l.], v. 70, n. 5, p. 587–593, 2013. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.2334.

KANG, Dong Woo; LEE, Chang Uk; LIM, Hyun Kook. Role of Sleep Disturbance in the Trajectory of Alzheimer's Disease. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, [S. l.], v. 15, n. 2, p. 89–99, 2017. DOI: 10.9758/cpn.2017.15.2.89. Disponível em: <http://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2017.15.2.89>. Acesso em: 24 out. 2017.

KENT, Brianne A.; MISTLBERGER, Ralph E. Sleep and hippocampal neurogenesis: Implications for Alzheimer's disease. **Frontiers in Neuroendocrinology**, [S. l.], v. 45, n. February, p. 35–52, 2017. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.02.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.004>.

KIVIPELTO, Miiia; NGANDU, Tiia; LAATIKAINEN, Tiina; WINBLAD, Bengt; SOININEN, Hilikka; TUOMILEHTO, Jaakko. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. **Lancet Neurology**, [S. l.], v. 5, n. 9, p. 735–741, 2006. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70537-3.

KLUNK, William E. et al. The Centiloid project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. **Alzheimer's and Dementia**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1- 15.e4, 2015. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.07.003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.07.003>.

KNOPMAN, David S.; AMIEVA, Helene; PETERSEN, Ronald C.; CHÉTELAT, Gäel; HOLTZMAN, David M.; HYMAN, Bradley T.; NIXON, Ralph A.; JONES, David T. Alzheimer disease. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 1–21, 2021. DOI: 10.1038/s41572-021-00269-y.

KONG, Weili; ZHENG, Yun; XU, Wei; GU, Hailing; WU, Junhao. Biomarkers of Alzheimer's disease in severe obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome in the Chinese population. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, [S. l.], v. 278, n. 3, p. 865–872, 2021. DOI: 10.1007/s00405-020-05948-2. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05948-2>.

LANGA, Kenneth M.; LEVINE, Deborah A. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, [S. l.], v. 312, n. 23, p. 2551–2561, 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.13806.

LENG, Yue; MCEVOY, Claire T.; ALLEN, Isabel E.; YAFFE, Kristine. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 74, n. 10, p. 1237–1245, 2017. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2180.

LEUZY, Antoine et al. Pittsburgh compound B imaging and cerebrospinal fluid amyloid- β in a multicentre European memory clinic study. **Brain**, [S. l.], v. 139, n. 9, p. 2540–2553, 2016. DOI: 10.1093/brain/aww160.

LEUZY, Antoine et al. Biomarker-Based Prediction of Longitudinal Tau Positron Emission Tomography in Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 79, n. 2, p. 149–158, 2022. a. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.4654.

LEUZY, Antoine; MATTSSON-CARLGREN, Niklas; PALMQVIST, Sebastian; JANELIDZE, Shorena; DAGE, Jeffrey L.; HANSSON, Oskar. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. **EMBO Molecular Medicine**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 1–15, 2022. b. DOI: 10.15252/emmm.202114408.

LEW, Caroline H.; PETERSEN, Cathrine; NEYLAN, Thomas C.; GRINBERG, Lea T. Tau-driven degeneration of sleep- and wake-regulating neurons in Alzheimer's disease. **Sleep Medicine Reviews**, [S. l.], v. 60, p. 101541, 2021. DOI: 10.1016/j.smr.2021.101541. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101541>.

LIGUORI, Claudio et al. Hypothalamic dysfunction is related to sleep impairment and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. **Journal of Neurology**, [S. l.], v. 264, n. 11, p. 2215–2223, 2017. DOI: 10.1007/s00415-017-8613-x.

LIGUORI, Claudio; PLACIDI, Fabio; IZZI, Francesca; SPANETTA, Matteo;

MERCURI, Nicola Biagio; DI PUCCHIO, Alessandra. Sleep dysregulation, memory impairment, and CSF biomarkers during different levels of neurocognitive functioning in Alzheimer's disease course. **Alzheimer's Research and Therapy**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1–13, 2020. DOI: 10.1186/s13195-019-0571-3.

LIM, Andrew S. P.; YU, Lei; KOWGIER, Matthew; SCHNEIDER, Julie A.; BUCHMAN, Aron S.; BENNETT, David A. Modification of the relationship of the apolipoprotein E ϵ 4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 70, n. 12, p. 1544–1551, 2013. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.4215.

LIU, Shunjie; PAN, Junhao; TANG, Ke; LEI, Qingfeng; HE, Lu; MENG, Yangyang; CAI, Xiaodong; LI, Zhong. Sleep spindles, K-complexes, limb movements and sleep stage proportions may be biomarkers for amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. **Sleep and Breathing**, [S. l.], 2019. DOI: 10.1007/s11325-019-01970-9.

LIVINGSTON, Gill et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **The Lancet**, [S. l.], v. 396, n. 10248, p. 413–446, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6.

LOPRESTI, Brian J. et al. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: A comparative analysis. **Journal of Nuclear Medicine**, [S. l.], v. 46, n. 12, p. 1959–1972, 2005.

LUCEY, Brendan P. et al. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. **Sci Transl Med**, [S. l.], v. 11, n. 474, 2020. DOI: 10.1126/scitranslmed.aau6550.Reduced.

MACHADO, Thais Helena et al. Dados normativos de idosos saudáveis na prova de fluência verbal fonêmica - FAS. **Dementia e Neuropsychologia**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 55–60, 2009. DOI: 10.1590/S1980-57642009DN30100011.

MALLOY-DINIZ L.F.; LASMAR V.A.P.; GAZINELLI, L.S.R.; FUENTES, D.; SALGADO, J. V. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 29, n. 4, p.

324–329, 2007.

MANDER, Bryce A. et al. Inflammation, tau pathology, and synaptic integrity associated with sleep spindles and memory prior to β -amyloid positivity. **Sleep**, [S. l.], v. 45, n. 9, 2022. DOI: 10.1093/sleep/zsac135. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35670275/>. Acesso em: 14 out. 2022.

MANDER, Bryce A.; MARKS, Shawn M.; VOGEL, Jacob W.; RAO, Vikram; LU, Brandon; SALETIN, Jared M.; ANCOLI-ISRAEL, Sonia; JAGUST, William J.; WALKER, Matthew P. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 18, n. 7, p. 1051–1057, 2015. DOI: 10.1038/nn.4035.

MANDER, Bryce A.; WINER, Joseph R.; JAGUST, William J.; WALKER, Matthew P. **Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer's Disease? Trends in Neurosciences**, 2016. DOI: 10.1016/j.tins.2016.05.002.

MANDER, Bryce A.; WINER, Joseph R.; WALKER, Matthew P. Sleep and Human Aging. **Neuron**, [S. l.], v. 94, n. 1, p. 19–36, 2017. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.02.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.004>.

MANSUR, Letícia Lessa et Al. Teste de nomeação de Boston: desempenho de uma população de São Paulo. **Pró-Fono R. Atual. Cient.**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 13–20, 2006.

MCKHANN, G. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimers Dementia**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 263–269, 2011. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.The.

MENDEZ, Mario F. Early-onset Alzheimer disease and its variants. **CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 34–51, 2019. DOI: 10.1212/CON.0000000000000687.

- MISRA, Shubham et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19. **Neurology**, [S. l.], v. 97, n. 23, p. E2269–E2281, 2021. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012930.
- MORAES, Walter; PIOVEZAN, Ronaldo; POYARES, Dalva; BITTENCOURT, Lia Rita; SANTOS-SILVA, Rogerio; TUFIK, Sergio. Effects of aging on sleep structure throughout adulthood : a population-based study. **Sleep Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 401–409, 2014. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.11.791. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.791>.
- MORRIS, John C.; MCDADE, Eric M. Alzheimer Disease. **CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 648–675, 2022. DOI: 10.1212/CON.0000000000001131.
- MUSIEK, Erik S.; BHIMASANI, Meghana; ZANGRILLI, Margaret A.; MORRIS, John C.; HOLTZMAN, David M.; JU, Yo-Ei S. Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease. **JAMA Neurology**, [S. l.], v. 63110, p. 1–9, 2018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.4719.
- MUSIEK, Erik S.; HOLTZMAN, David M. **Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration**. **Science**, 2016. DOI: 10.1126/science.aah4968.
- NEDERGAARD, Maiken; GOLDMAN, Steven A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. **Science**, [S. l.], v. 56, n. October, p. 50–56, 2020.
- NITRINI, R. et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 52, n. 4, p. 457–465, 1994. DOI: 10.1590/S0004-282X1994000400001.
- NITRINI, Ricardo; CARAMELLI, Paulo; HERRERA, Emílio; PORTO, Cláudia Sellitto; CHARCHAT-FICHMAN, Helenice; CARTHERY, Maria Teresa; TAKADA, Leonel Tadao; LIMA, Edson Pereira. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. **Journal of the International Neuropsychological Society**, [S. l.], v. 10, n. 4, p. 634–638, 2004. DOI: 10.1017/S1355617704104062.

OHAYON, Maurice M.; CARSKADON, Mary A.; GUILLEMINAULT, Christian; VITIELLO, Michael V. Meta-Analysis of Quantitative Sleep Parameters From Childhood to Old Age in Healthy Individuals: Developing Normative Sleep Values Across the Human Lifespan. **Sleep**, [S. l.], v. 27, n. 7, p. 1255–1273, 2004. DOI: 10.1093/sleep/27.7.1255. Disponível em: <https://academic.oup.com/sleep/article-lookup/doi/10.1093/sleep/27.7.1255>.

OLIVEIRA, M. da S. **Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas**. Casa do Ps ed. São Paulo.

PETERSEN RC; SMITH GE; WARING SC; IVNIK RJ; TANGALOS EG; KOKMEN E. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. **Archives of Neurology**, [S. l.], v. 56, n. 3, p. 303–308, 1999. DOI: 10.1001/archneur.56.3.303. Disponível em: <http://dx.doi.org/10-1001/pubs.Arch Neurol.-ISSN-0003-9942-56-3-noc7845>.

PETIT, Dominique; GAGNON, Jean François; FANTINI, Maria Livia; FERINI-STRAMBI, Luigi; MONTPLAISIR, Jacques. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders. **Journal of Psychosomatic Research**, [S. l.], v. 56, n. 5, p. 487–496, 2004. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2004.02.001.

PETIT, Dominique; LORRAIN, Dominique; GAUTHIER, Serge; MONTPLAISIR, Jacques. Regional spectral analysis of the REM sleep EEG in mild to moderate Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 141–145, 1993. DOI: 10.1016/0197-4580(93)90089-T.

PFEFFER, R. I.; KUROSAKI, T. T.; HARRAH, C. H.; CHANCE, J. M.; FILOS, S. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journals of Gerontology**, [S. l.], v. 37, n. 3, p. 323–329, 1982. DOI: 10.1093/geronj/37.3.323.

RASMUSSEN, Martin Kaag; MESTRE, Humberto; NEDERGAARD, Maiken. The glymphatic pathway in neurological disorders. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 17, n. 11, p. 1016–1024, 2018. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30318-1.

SATEIA, Michael J. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. **Chest**, [S. l.], v. 146, n. 5, p. 1387–1394, 2014. DOI:

10.1378/chest.14-0970. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0970>.

SCHELTENS, Philip; STROOPER, Bart De; KIVIPELTO, Miia; HOLSTEGE, Henne; CHÉTELAT, Gael; TEUNISSEN, Charlotte E.; CUMMINGS, Jeffrey; FLIER, Wiesje M. Van Der. Seminar Alzheimer ' s disease. *[S. l.]*, v. 397, 2021.

SCHNEIDER, Logan. Neurobiology and Neuroprotective Benefits of Sleep. **Continuum (Minneapolis, Minn.)**, *[S. l.]*, v. 26, n. 4, p. 848–870, 2020. DOI: 10.1212/CON.0000000000000878. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32756225/>. Acesso em: 26 maio. 2023.

SCULLIN, Michael K.; BLIWISE, Donald L. Sleep, Cognition, and Normal Aging: Integrating a Half-Century of Multidisciplinary Researchs. **Perspect Psychol Sci**, *[S. l.]*, v. 10, n. 1, p. 97–137, 2015. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.02.017. Cost-Effective.

SELKOE, Dennis J.; HARDY, John. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Mol Med**, *[S. l.]*, v. 8, p. 595–608, 2016. DOI: 10.15252/emmm.201606210.

SHARPLEY, Ann L.; COWEN, Philip J. Effect of pharmacologic treatments on the sleep of depressed patients. **Biological Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 37, n. 2, p. 85–98, 1995. DOI: 10.1016/0006-3223(94)00135-P.

SHI, Le; CHEN, Si-Jing; MA, Meng-Ying; BAO, Yan-Ping; HAN, Ying; WANG, Yu-Mei; SHI, Jie; VITIELLO, Michael V.; LU, Lin. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, *[S. l.]*, 2017. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.06.010. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1087079217300114>.

SOLTIS, Marjorie E.; SPECTOR, Andrew R. A Concise Review of Polysomnography and Obstructive Sleep Apnea for the Neurophysiologist. **Journal of Clinical Neurophysiology**, *[S. l.]*, v. 40, n. 3, p. 191–197, 2023. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000935. Disponível em: https://journals.lww.com/clinicalneurophys/fulltext/2023/03000/a_concise_review_of_polysomnography_and.2.aspx. Acesso em: 17 set. 2023.

SPREEN O, Strauss E. **A Compendium of Neuropsychological Tests.**

Administration, Norms, and Comentary. Second ed. New York: Oxford University Press, 1998.

STUDART-NETO, Adalberto; MORAES, Natália Cristina; SPERA, Raphael Ribeiro; MERLIN, Silvia Stahl; PARMERA, Jacy Bezerra; JALUUL, Omar; YASSUDA, Mônica Sanches; BRUCKI, Sonia Maria Dozzi; NITRINI, Ricardo. Translation, cross-cultural adaptation, and validity of the Brazilian version of the Cognitive Function Instrument.

Dementia e Neuropsychologia, [S. l.], v. 16, n. 1, p. 79–88, 2022. DOI:

10.1590/1980-5764-DN-2021-0057.

SUEMOTO, Claudia K. et al. Neuropathological diagnoses and clinical correlates in older adults in Brazil: A cross-sectional study. **PLoS Medicine**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 1–22, 2017. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002267.

SUEMOTO, Claudia K.; MUKADAM, Naaheed; BRUCKI, Sonia M. D.; CARAMELLI, Paulo; NITRINI, Ricardo; LAKS, Jerson; LIVINGSTON, Gill; FERRI, Cleusa P. Risk factors for dementia in Brazil: Differences by region and race. **Alzheimer's and Dementia**, [S. l.], v. 19, n. 5, p. 1849–1857, 2023. DOI: 10.1002/alz.12820.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36326095/>. Acesso em: 30 dez. 2023.

TEUNISSEN, Charlotte E.; VERBERK, Inge M. W.; THIJSSSEN, Elisabeth H.; VERMUNT, Lisa; HANSSON, Oskar; ZETTERBERG, Henrik; VAN DER FLIER, Wiesje M.; MIELKE, Michelle M.; DEL CAMPO, Marta. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 66–77, 2022. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00361-6. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00361-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00361-6).

THAL, Dietmar R.; RÜB, Udo; ORANTES, Mario; BRAAK, Heiko. Thal et al., 2002- Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. [S. l.], 2002.

TUFIK, Sergio; SANTOS-SILVA, Rogerio; TADDEI, Jose Augusto; BITTENCOURT, Lia Rita Azeredo. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo

Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Medicine**, [S. l.], v. 11, n. 5, p. 441–446, 2010.

DOI: 10.1016/j.sleep.2009.10.005. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>.

VILLEMAGNE, Victor L.; DORÉ, Vincent; BURNHAM, Samantha C.; MASTERS, Colin L.; ROWE, Christopher C. Imaging tau and amyloid- β proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. **Nature Reviews Neurology**, [S. l.], p. 1–12, 2018. DOI: 10.1038/nrneurol.2018.9. Disponível em:

<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/nrneurol.2018.9>.

VITIELLO, Ana Paula P.; CIRÍACO, Jovana G. M.; TAKAHASHI, Daniel Y.; NITRINI, Ricardo; CARAMELLI, Paulo. Avaliação cognitiva breve de pacientes atendidos em ambulatório de neurologia geral. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [S. l.], v. 65, n. 2 A, p. 299–303, 2007. DOI: 10.1590/S0004-282X2007000200021.

VITIELLO, Michael V. Recent advances in understanding sleep and sleep disturbances in older adults: Growing older does not mean sleeping poorly. **Current Directions in Psychological Science**, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 316–320, 2009. DOI: 10.1111/j.1467-8721.2009.01659.x.

VITIELLO, M. V.; BORSON, S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. **CNS Drugs**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 777–796, 2001. DOI: 151004 [pii]. Disponível em:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=mnh&AN=11602004&site=ehost-live>.

WANG, Jun; GU, Ben J.; MASTERS, Colin L.; WANG, Yan Jiang. **A systemic view of Alzheimer disease - Insights from amyloid- β metabolism beyond the brain**. **Nature Reviews Neurology**, 2017. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.111.

WECHSLER, D. **Wechsler Memory Scale - Revised: Manual**. Pshycologi ed. San Antonio.

WINBLAD, B. et al. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. **Journal of internal medicine**, [S. l.], v. 256, n. 3, p. 240–246, 2004. DOI:

10.1111/j.1365-2796.2004.01380.x.

YAFFE, Kristine; FALVEY, Cherie M.; HOANG, Tina. Connections between sleep and cognition in older adults. **The Lancet Neurology**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 1017–1028, 2014. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70172-3.

YAMANE, Tomohiko; ISHII, Kenji; SAKATA, Muneyuki; IKARI, Yasuhiko; NISHIO, Tomoyuki; ISHII, Kazunari; KATO, Takashi; ITO, Kengo; SENDA, Michio. Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with quantitative evaluation of 11C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, [S. l.], v. 44, n. 5, p. 850–857, 2017. DOI: 10.1007/s00259-016-3591-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3591-2>.

YOUNG, Peter N. E. et al. Imaging biomarkers in neurodegeneration: Current and future practices. **Alzheimer's Research and Therapy**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 1–17, 2020. DOI: 10.1186/s13195-020-00612-7.

ZANUTO, Everton Alex Carvalho; LIMA, Manoel Carlos Spiguel De; ARAÚJO, Rafael Gavassa De; SILVA, Eduardo Pereira Da; ANZOLIN, Caroline Cristina; ARAUJO, Monique Yndawe Castanho; CODOGNO, Jamile Sanches; CHRISTOFARO, Diego Giulliano Destro; FERNANDES, Rômulo Araújo. Distúrbios do sono em adultos de uma cidade do Estado de São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [S. l.], v. 18, n. 1, p. 42–53, 2015. DOI: 10.1590/1980-5497201500010004. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2015000100042&lng=pt&tlng=pt.

ZHANG, Feng; ZHONG, Rujia; LI, Song; CHANG, Raymond Chuen Chung; LE, Weidong. **The missing link between sleep disorders and age-related dementia: recent evidence and plausible mechanisms**. **Journal of Neural Transmission**, 2017. DOI: 10.1007/s00702-017-1696-9.

ZHANG, Ye; REN, Rong; YANG, Linghui; ZHANG, Haipeng; SHI, Yuan; OKHRAVI, Hamid R.; VITIELLO, Michael V.; SANFORD, Larry D.; TANG, Xiangdong. Sleep in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic

findings. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 12, n. 1, 2022. DOI: 10.1038/s41398-022-01897-y.

ZHAO, Qing Fei et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 190, p. 264–271, 2016. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.069. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069>.

ZHONG, George; NAISMITH, Sharon Linda; ROGERS, Naomi Louise; LEWIS, Simon John Geoffrey. Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases: A closer look at selected aspects of the neural circuitry. **Journal of the Neurological Sciences**, [S. l.], v. 307, n. 1–2, p. 9–14, 2011. DOI: 10.1016/j.jns.2011.04.020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2011.04.020>.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [S. l.], v. 67, p. 361–370, 1983. DOI: 10.1093/occmed/kqu024.

ZIMMERMAN, Molly E.; ALOIA, Mark S. **Sleep-disordered breathing and cognition in older adults**. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, 2012. DOI: 10.1007/s11910-012-0298-z.

ZITSER, Jennifer; ALLEN, Isabel Elaine; FALGÀS, Neus; LE, Michael M.; NEYLAN, Thomas C.; KRAMER, Joel H.; WALSH, Christine M. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 17, n. 6 June, p. 1–10, 2022. DOI: 10.1371/journal.pone.0270095.

ANEXOS

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa - **CARACTERÍSTICAS DO SONO DE IDOSOS SAUDÁVEIS OU COM ALTERAÇÕES COGNITIVAS LEVES CLASSIFICADOS DE ACORDO BIOMARCADORES DE DOENÇA DE ALZHEIMER E DE NEURODEGENERAÇÃO.**

Pesquisador principal - Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki

Pesquisador executante – Conrado Regis Borges

Departamento/Instituto – Neurologia / Instituto Central

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

Convidamos o(a) Sr(a). para participar da pesquisa: **CARACTERÍSTICAS DO SONO DE IDOSOS SAUDÁVEIS OU COM ALTERAÇÕES COGNITIVAS LEVES CLASSIFICADOS DE ACORDO BIOMARCADORES DE DOENÇA DE ALZHEIMER E DE NEURODEGENERAÇÃO**

Sabemos que pessoas com problemas de sono têm risco aumentado de desenvolver Doença de Alzheimer no longo prazo e que esse risco começa a se manifestar anos antes do desenvolvimento da doença. Assim, justifica-se analisar as características do sono em pessoas com queixas leves de memória ou mesmo sem queixas, para identificar fatores que possam estar envolvidos, o que poderia viabilizar o desenvolvimento de medidas de tratamento e prevenção do declínio cognitivo futuro.

A primeira avaliação será feita por um neurologista e servirá para definir se há critérios para o participante entrar no estudo. Envolverá a realização de questionários sobre o sono e humor e dois testes cognitivos mais simples. A segunda avaliação será realizada por uma neuropsicóloga do grupo e envolverá testes de raciocínio, atenção e memória. Não deverá ocorrer desconforto durante a execução das tarefas. O tempo previsto para a realização dos testes é de 2 horas, podendo durar um pouco mais em cada caso.

De acordo com o seu resultado nesses testes, você poderá ser convocado a realizar uma polissonografia, actigrafia, três exames de imagem (ressonância magnética, PET com marcador para glicose e PET com marcador para amiloide, que é a proteína que aparece no cérebro de uma pessoa com doença de Alzheimer), a serem realizados em dois dias, além da coleta de sangue para exames gerais para ver como estão os rins, fígado, tireoide, dosagem de vitamina b12 e coleta de líquido. O sangue não será armazenado e nem reutilizado em outras pesquisas.

A polissonografia será realizada no Instituto do Sono da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e terá a duração de uma noite. Durante o exame o/a senhor/a será monitorizado com vários tipos de sensores enquanto dorme e isso nos dará informações detalhadas sobre as características do seu sono. Além do desconforto físico que algumas pessoas sentem durante este teste por conta dos sensores, o exame não apresenta riscos e não tem efeitos colaterais. Se houver alterações importantes no exame, o/a sr./a será encaminhado/a para acompanhamento e eventual tratamento. Este exame detecta alterações como apneia do sono, distúrbios de movimentação anormal de pernas e outros.

A actigrafia é feita por meio de um aparelho que fica preso no pulso como se fosse um relógio, por um período de até 10 dias. Ele serve para detectar os movimentos da pessoa. Ele é muito útil para saber como é a atividade da pessoa durante o dia e a qualidade do sono durante a noite. O efeito adverso que pode ocorrer é irritação da pele pelo contato do aparelho.

O exame de ressonância magnética não emite radiação e, portanto, não causa câncer. No entanto é contra-indicado na presença de alguns metais (prótese em algum osso, marca-passo por exemplo), e para isto, é necessário o preenchimento de um questionário de verificação antes do exame. Há um ruído desconfortável, mas haverá um protetor de ouvido. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento você poderá apertar um botão para conclusão deste exame. Se este for o caso, basta pedir e você será retirado(a) prontamente. O aparelho possui diversos microfones e você irá se comunicar com o pesquisador em alguns intervalos durante o exame. O túnel é iluminado e tem um ventilador. Você não poderá ter problemas de ficar em ambiente fechado (claustrofobia). Apesar das imagens deste experimento não terem a finalidade de fazer diagnóstico, algumas vezes podem mostrar alterações. Caso isto aconteça, você será comunicado e, se desejar, encaminhado para acompanhamento no Hospital das Clínicas.

Os exames de PET são exames que utilizam material radioativo para formar as imagens. Todos esses exames já são utilizados na prática médica há vários anos e são seguros. A exposição à radiação existe e o risco de complicações da radiação é o semelhante ao de uma tomografia simples. Devido ao uso do contraste, em raros casos pode ocorrer reação alérgica especialmente em quem já teve problemas com contrastes ou então disfunção renal em pessoas com doença dos rins. Antes do início do exame você precisará receber uma punção na veia para a coleta do exame e para injeção dos materiais (glicose marcada e marcador para amiloide). Você deverá vir em jejum para realização do exame de PET. Os exames de PET e ressonância duram cerca de 30 a 45 minutos cada. Trata-se de uma pesquisa de risco mínimo. A punção lombar tem o objetivo de procurar no líquido por alterações substâncias que normalmente estão ligadas ao desenvolvimento da Doença de Alzheimer. O procedimento é muito parecido com a anestesia raquidiana e se trata de uma punção na parte baixa da coluna para retirar uma pequena quantidade do líquido da espinha. Os principais efeitos colaterais que podem ocorrer são dor local, hematoma e um quadro de dor de cabeça depois da punção. Mais raramente também podem ocorrer complicações mais graves, como meningite ou sintomas neurológicos graves em pessoas

que já têm doenças neurológicas (tumor cerebral ou imunossuprimidas). A realização de punção lombar não será obrigatória para a participação no estudo.

Você será reconvidado a repetir os testes neuropsicológicos (os mesmos da primeira avaliação) após um, dois e três anos dos primeiros testes e avaliação médica a cada 6 meses. Também exames como a polissonografia, actigrafia, RM de crânio e PET poderão ser repetidos após 2 anos.

Não há benefício direto para o participante e não há ganho financeiro para participação na pesquisa. A sua participação na pesquisa contribuirá ao conhecimento sobre a doença de Alzheimer e sono, portanto, no futuro poderá ajudar no desenvolvimento de novos tratamentos e medidas de prevenção da doença. Você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas durante todo o período da pesquisa.

Após o término da pesquisa, os participantes que precisarem de acompanhamento neurológico serão encaminhados ao ambulatório de Neurologia Cognitiva do Hospital das Clínicas. Não há despesas decorrentes da pesquisa, incluindo exames e consultas. Em eventuais danos à saúde comprovadamente decorrentes desta pesquisa, o participante terá assistência médica da instituição para esses problemas.

Todos os dados pessoais serão mantidos em sigilo e os dados da pesquisa serão divulgados de forma impessoal, sem identificação do participante. Também serão garantidas as condições de plena liberdade a(o) senhor(a) de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade. Em qualquer momento do estudo você poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência no seu acompanhamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A(o) senhor(a) será entregue uma via original do termo de consentimento.

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

Fui suficientemente informado a respeito do **“CARACTERÍSTICAS DO SONO DE IDOSOS SAUDÁVEIS OU COM ALTERAÇÕES COGNITIVAS LEVES CLASSIFICADOS DE ACORDO BIOMARCADORES DE DOENÇA DE ALZHEIMER E DE NEURODEGENERAÇÃO.”**. Eu discuti as informações acima com o Pesquisador Responsável (Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki) ou pessoa (s) por ele delegada (s) (Dr. Conrado Regis Borges) sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim os objetivos, os procedimentos, os potenciais desconfortos e riscos e as garantias. Concordo voluntariamente em participar deste estudo, assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante/representante legal: _____

Data: ____/____/____

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

Dra. Sonia Maria Dozzi Brucki: _____

Data: ____/____/____

Dr. Conrado Regis Borges: _____

Data: ____/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: _____

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____

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

ENDEREÇO: _____

BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: (____) _____

2. RESPONSÁVEL LEGAL: _____

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: _____

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

ENDEREÇO: _____

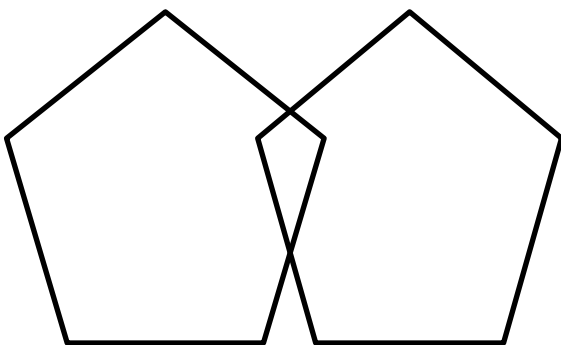
BAIRRO: _____ CIDADE: _____

CEP: _____ TELEFONE: (____) _____

ANEXO B - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

| | |
|--|--|
| Orientação temporal - dia () mês () ano () dia da semana () hora aproximada () | |
| Orientação espacial - local específico () local ou andar () bairro () cidade () | |
| Memória imediata - vaso () carro () tijolo () | |
| Atenção e cálculo - 93 () 86 () 79 () 72 () 65 () | |
| Evocação - vaso () carro () tijolo () | |
| Nomeação - relógio () caneta () | |
| Repetição (“nem aqui, nem ali, nem lá”) - repetição correta na 1ª tentativa () | |
| Comando verbal - pegar o papel com a mão direita () dobrar ao meio () colocar no | |
| Comando escrito (“Feche os olhos”) - fechou os olhos () | |
| Escrita (escrever uma frase) - Sentença com sujeito + verbo e que faça sentido () | |
| Desenho - copiar o desenho da interseção de 2 pentágonos () | |
| TOTAL (máximo 30) | |
| Atenção/memória operacional - O () D () N () U () M () | |
| TOTAL (máximo 35) | |

Feche os olhos



ANEXO C - BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO

Identificação e Nomeação de 10 figuras

Apresente a folha de papel com as figuras desenhadas e pergunte: Que figuras são estas?

Se não for capaz de perceber adequadamente um ou dois itens ou de nomeá-los não corrija. Aceite o nome que o paciente deu e considere-os corretos na avaliação da memória.

Memória incidental

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

O número de itens evocados fornece o escore de Memória Incidental

Memória imediata

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

O tempo máximo permitido é de 30 segundos.

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

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

Aprendizado

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

O tempo máximo permitido é de 30 segundos.

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

O número de itens evocados fornece o escore do Aprendizado.

Testes de Iniciativa e Planejamento (Interferência)

Dois testes são utilizados para avaliar funções executivas, linguagem e habilidades visuais-contrutivas.

Teste de Fluência Verbal

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

Desenho do relógio (Sunderland et al., 1989) Dê uma folha de papel em branco e diga: Desenhe um relógio com todos os números. Coloque ponteiros marcando 2h45.

10 - hora certa

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

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

7 - ponteiros completamente errados

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

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

4 - números faltando ou situados fora dos limites do relógio

3 - números e relógio não mais conectados. Ausência de ponteiros

2 - alguma evidência de ter entendido as instruções, mas vaga semelhança com relógio

1 - não tentou ou não conseguiu representar um relógio

Memória tardia (5 minutos)

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

O examinando tem até 60 segundos para responder.

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

Reconhecimento

Mostre a folha contendo 20 figuras e diga: Aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas. Quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos.

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

ANEXO D – INSTRUMENTO DE FUNÇÃO COGNITIVA (IFC)

Nome: _____ Data: _____

Por favor, preencha este formulário de forma independente, sem consultar ninguém. Responda a todas as perguntas com base de um ano atrás. Se você deixou de fazer ou nunca fez algumas das atividades deste questionário (por exemplo, você não dirige mais automóvel ou não lida com dinheiro porque outra pessoa cuida disso) a resposta deve ser **não se aplica**. Procure sempre responder **Sim** ou **Não** e somente responda **Talvez**, quando não puder utilizar **Sim** ou **Não**, ou seja, **quando você tiver dúvida**.

Questão triagem: Você sente que a sua memória está piorando?

- Não.
 Sim, mas isso não me preocupa.
 Sim, e isso me preocupa.

1. Comparado há um ano, você sente que sua memória piorou significativamente?

- Sim Não Talvez (pode ser)

2. As pessoas dizem que você repete a mesma pergunta várias vezes?

- Sim Não Talvez (pode ser)

3. Você tem perdido coisas com mais frequência?

- Sim Não Talvez (pode ser)

4. Em comparação com um ano atrás, você acha que você está precisando mais de anotações (por exemplo, escrever listas de compras, calendários)?

- Sim Não Talvez (pode ser)

5. Você precisa de mais ajuda dos outros para se lembrar de compromissos, eventos familiares ou feriados?

- Sim Não Talvez (pode ser)

6. Você tem mais dificuldade em se lembrar de nomes ou achar a palavra certa ou completar frases?

- Sim Não Talvez (pode ser)

7. Você tem mais dificuldades para dirigir (por exemplo, dirige mais devagar, mais dificuldade em dirigir à noite, se perde, tem acidentes)?

- Sim Não Talvez (pode ser)

8. Em comparação há um ano, você tem mais dificuldade em lidar com dinheiro (por exemplo, pagar contas, calcular troco, fazer o imposto de renda)?

- Sim Não Talvez (pode ser)

9. Você está menos envolvido com atividades sociais (reuniões de família, outras reuniões, visitas, no clube, atividades religiosas, festas)?

- Sim Não Talvez (pode ser)

10. O seu desempenho no trabalho pago ou voluntário diminuiu significativamente, em comparação com um ano atrás?

- Sim Não Talvez (pode ser)

11. Você tem mais dificuldade para seguir as notícias ou as histórias de livros, filmes ou TV?

- Sim Não Talvez (pode ser)

12. Algumas atividades de lazer (por exemplo, jogar, palavras cruzadas, costura, tricô, pintura, trabalhos manuais, pequenos concertos em casa) estão muito mais difíceis para você agora do que de um ano atrás?

- Sim Não Talvez (pode ser)

13. Você tem mais chance de se desorientar ou de se perder, por exemplo, quando viaja para outra cidade?

- Sim Não Talvez (pode ser)

14. Em comparação com um ano atrás, você tem mais dificuldade em usar eletrodomésticos (como a máquina de lavar ou micro-ondas) ou equipamentos eletrônicos (como um computador ou celular)?

- Sim Não Talvez (pode ser)

15. No último ano, você foi a um médico por causa de preocupações com memória?

- Sim Não

ANEXO E - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS-BR)

Nome: _____ Data: _____

Idade (anos): _____

Qual a probabilidade de você **cochilar ou dormir**, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

0 = nunca cochilaria**1 = pequena probabilidade de cochilar****2 = probabilidade média de cochilar****3 = grande probabilidade de cochilar**

| Situação | Probabilidade de cochilar | | | |
|---|------------------------------|---|---|---|
| Sentado e lendo | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Assistindo TV | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sentado, quieto em um lugar público (ex. teatro, reunião, palestra) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sentado conversando com alguém | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sentado, quieto após o almoço sem bebida com álcool | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Em um carro parado no trânsito por alguns minutos | 0 | 1 | 2 | 3 |

Soma total: _____

ANEXO F - ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI-BR)

Nome: _____ Idade: _____ Data: _____

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

Hora usual de deitar: _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos: _____

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar: _____

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite: _____

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos:

- | | |
|---|---|
| <input type="radio"/> Nenhuma no último mês | <input type="radio"/> Menos de 1 vez/ semana |
| <input type="radio"/> 1 ou 2 vezes/ semana | <input type="radio"/> 3 ou mais vezes/ semana |

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(e) Tossiu ou roncou forte

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(f) Sentiu muito frio

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(g) Sentiu muito calor

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(h) Teve sonhos ruins

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(i) Teve dor

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva _____

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

- Muito boa Boa Ruim Muito ruim

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

- Não Parceiro ou colega, mas em outro quarto
 Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama Parceiro na mesma cama

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

(a) Ronco forte

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva: _____

-
- Nenhuma no último mês Menos de 1 vez/ semana
 1 ou 2 vezes/ semana 3 ou mais vezes/ semana

ANEXO G- INVENTÁRIO HAD DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO

| Nome: _____ | Data: _____ | Escolaridade: _____ |
|---|--|---------------------|
| A Eu me sinto tenso ou contraído: | D Eu estou lento para pensar e fazer coisas | |
| 3 A maior parte do tempo | 3 Quase sempre | |
| 2 Boa parte do tempo | 2 Muitas vezes | |
| 1 De vez em quando | 1 De vez em quando | |
| 0 Nunca | 0 Nunca | |
| D Ainda gosto das mesmas coisas de antes: | A Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago | |
| 0 Sim, do mesmo jeito que antes | 0 Nunca | |
| 1 Não tanto quanto antes | 1 De vez em quando | |
| 2 Só um pouco | 2 Muitas vezes | |
| 3 Já não sinto mais prazer em nada | 3 Quase sempre | |
| A Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer | D Eu perdi o interesse em cuidar de minha aparência | |
| 3 Sim, e de um jeito muito forte | 3 Completamente | |
| 2 Sim, mas não tão forte | 2 Não estou mais me cuidando como deveria | |
| 1 Um pouco, mas isso não me preocupa | 1 Talvez não tanto quanto antes | |
| 0 Não sinto nada disso | 0 Me cuido do mesmo jeito que antes | |
| D Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas | A Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum | |
| 0 Do mesmo jeito que antes | 3 Sim, demais | |
| 1 Atualmente um pouco menos | 2 Bastante | |
| 2 Atualmente bem menos | 1 Um pouco | |
| 3 Não consigo mais | 0 Não me sinto assim | |
| A Estou com a cabeça cheia de preocupações | D Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir | |
| 3 A maior parte do tempo | 0 Do mesmo jeito que antes | |
| 2 Boa parte do tempo | 1 Um pouco menos do que antes | |
| 1 De vez em quando | 2 Bem menos do que antes | |
| 0 Raramente | 3 Quase nunca | |
| D Eu me sinto alegre | A De repente, tenho a sensação de entrar em pânico | |
| 3 Nunca | 3 A quase todo momento | |
| 2 Poucas vezes | 2 Várias vezes | |
| 1 Muitas vezes | 1 De vez em quando | |
| 0 A maior parte do tempo | 0 Não sinto isso | |
| A Consigo ficar à vontade e me sentir relaxado | D Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa: | |
| 0 Sim, quase sempre | 0 Quase sempre | |
| 1 Muitas vezes | 1 Várias vezes | |
| 2 Poucas vezes | 2 Poucas vezes | |
| 3 Nunca | 3 Quase nunca | |

ANEXO H – ESCALA DE CLASSIFICAÇÃO SOCIOECONÔMICA - 2015

| Itens de conforto | Quantidade | | | | |
|---|------------|---|---|----|--------|
| | Não possui | 1 | 2 | 3 | 4 ou + |
| Quantidade de banheiros | 0 | 3 | 7 | 10 | 14 |
| Quantidade de empregados mensalistas, considerando só os que trabalham 5 dias por semana | 0 | 3 | 7 | 10 | 13 |
| Quantidade de automóveis de passeio exclusivamente para uso particular | 0 | 3 | 5 | 8 | 11 |
| Quantidade de crocomputadores, considerando computadores de mesa, notebooks e desconsiderando tablets, palms ou smartphones | 0 | 3 | 6 | 8 | 11 |
| Quantidade de lavadora de louças | 0 | 3 | 6 | 6 | 6 |
| Quantidade de geladeiras | 0 | 2 | 3 | 5 | 5 |
| Quantidade de <i>freezers</i> independentes ou parte da geladeira duplex | 0 | 2 | 4 | 6 | 6 |
| Quantidade de máquinas de lavar roupa, excluindo tanquinho | 0 | 2 | 4 | 6 | 6 |
| DVD, incluindo qualquer dispositivo que leia DVD e desconsiderando DVD de automóvel | 0 | 1 | 3 | 4 | 6 |
| Quantidade de fornos de micro-ondas | 0 | 2 | 4 | 4 | 4 |
| Quantidade de motocicletas, desconsiderando as usadas exclusivamente para o uso profissional | 0 | 1 | 3 | 3 | 3 |
| Quantidade de máquinas secadoras de roupas, considerando lava e seca | 0 | 2 | 2 | 2 | 2 |

Serviços públicos

| | Não | Sim |
|--|-----|-----|
| A água usada nesse domicílio vem de rede geral de distribuição? | 0 | 4 |
| Considerando o trecho da rua do seu domicílio, a rua é asfaltada ou pavimentada? | 0 | 2 |

| Escolaridade da pessoa de referência | | Superior completo | |
|--|---|---------------------------|--------|
| Analfabeto/ Fundamental I incompleto | 0 | Cortes do Critério Brasil | |
| Fundamental I completo/ Fundamental 2 incompleto | 1 | Classe | Pontos |
| Fundamental II completo / Médio incompleto | 2 | A | 45-100 |
| Médico completo / Superior incompleto | 4 | B1 | 38-44 |
| | | B2 | 29-37 |
| | | C1 | 23-28 |
| | | C2 | 17-22 |

| | |
|---|-------|
| D | 11-16 |
|---|-------|

| | |
|---|------|
| E | 1-10 |
|---|------|

ANEXO I - QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS (PFEFFER, 1982)

1) Ele (ela) manuseia seu próprio dinheiro?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- | | | |
|------------------------------|-------------------------|--|
| 0 - Normal | 2 - Sim, com precauções | 0 - Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora |
| 1 - Sim, por períodos curtos | 3 - Não é capaz | 1 - Nunca o fez e agora teria dificuldade |