

EINSTEIN FRANCISCO DE CAMARGOS

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO
COM PLACEBO SOBRE O USO DA TRAZODONA NOS TRANSTORNOS
DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

BRASÍLIA

2013

EINSTEIN FRANCISCO DE CAMARGOS

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO
COM PLACEBO SOBRE O USO DA TRAZODONA NOS TRANSTORNOS
DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER.*†**

**Tese de doutorado apresentada ao Programa
de Pós-graduação em Ciências Médicas,
Faculdade de Medicina, Universidade de
Brasília.**

Orientador: Prof. Dr. Otávio de Toledo Nóbrega

BRASÍLIA

2013

*Pesquisa vencedora do I Prêmio Alois Alzheimer, concedido pela Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, seção DF, em 2012.

†Inscrito no *ClinicalTrials* do *US National Institutes of Health* (NIH) sob o número NCT01142258 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01142258>)

EINSTEIN FRANCISCO DE CAMARGOS

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO E CONTROLADO COM
PLACEBO SOBRE O USO DA TRAZODONA NOS TRANSTORNOS DO SONO
EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER.

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de doutor no Curso de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, pela Comissão formada pelos professores:

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

Prof. Dr. Raimundo Nonato Delgado Rodrigues
Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Fernando Mazzilli Louzada
Universidade Federal do Paraná - UFPR

Profa. Dra. Maria Alice Vilhena Toledo
Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Flávio Chaimowicz
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Brasília, 03 de abril de 2013.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa Juliana, aos meus filhos

Bernardo e Henrique (*in utero*) e

ao bom relojoeiro.

AGRADECIMENTOS

À **Juliana**, minha esposa, companheira, incentivadora e colaboradora da pesquisa. Sempre compreendeu a importância desse objetivo pessoal, trazendo-me o equilíbrio e a ponderação nos momentos difíceis.

Ao amigo e orientador professor **Otávio de Toledo Nóbrega**, que sabiamente conduziu nossa afinidade. Suas precisas intervenções me ensinaram e complementaram as lacunas que a inexperiência proporciona. Depois de algumas portas fechadas, percebi que havia uma porta aberta em minha própria casa, muito mais acolhedora e competente.

Ao amigo e mestre **Dr. Renato Maia**, que nos anos de convivência muito me ensinou, contribuindo sempre em minhas decisões, ajudando em meu crescimento científico e intelectual.

À Professora **Vanize de Oliveira Macêdo**, que me acolheu no PET medicina da UnB em 1994 e plantou a semente da inquietude científica e a quem sempre lembro quando faço da ciência o meio de melhorar a vida das pessoas.

Ao Professor **Fernando M Louzada** e aos colegas de laboratório **Felipe e Taisa** pela gentileza de terem aberto as portas do seu laboratório de fisiologia na Universidade Federal do Paraná, permitindo minhas primeiras incursões no estudo da actigrafia.

Ao amigo **Marco Polo Dias Freitas** que assumiu a difícil tarefa de dirigir o Centro Multidisciplinar do Idoso e manter com maestria sua condução e conquistas.

À amiga e chefe **Dra. Esterlina Santa de Araujo** que percebeu a importância dessa etapa na minha vida, incentivando meus momentos de estudo.

Às companheiras **Dra. Luciana Louzada e Professora Janeth Naves**, que participaram ativamente dessa pesquisa, contribuindo com o profissionalismo que lhes é peculiar, como também com o carinho e humanismo para com os pacientes.

À amiga **Mônica Nunes**, que no início da pesquisa nos ajudou com a difícil tarefa de intermediar as manutenções dos aparelhos de actigrafia, que são feitas nos EUA.

Aos **residentes e Staffs do Centro Multidisciplinar do Idoso** que contribuíram muito com o nosso estudo, referenciando pacientes e divulgando a pesquisa.

Aos **pacientes, familiares e cuidadores** que participaram da pesquisa por perceberem seu alcance social.

*L'univers m'embarrasse, et je ne puis songer
Que cette horloge existe et n'ait point d'horloger.*

Voltaire (1694-1778)

RESUMO

CAMARGOS, EF. Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado com placebo sobre o uso da trazodona nos transtornos do sono em pacientes com doença de Alzheimer. 2013. 142f Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília 2013.

Os transtornos do sono são frequentemente observados em pacientes com doença de Alzheimer e são desafiadores na prática clínica dos profissionais que lidam com esse paciente. Apesar de existirem estudos sobre terapias cognitivas e comportamentais nesse campo, fármacos hipnóticos e antidepressivos são os mais utilizados na prática clínica, frequentemente sem o embasamento de pesquisas adequadas. O objetivo principal desse estudo consistiu em avaliar, por meio da actigrafia, questionários estruturados e escalas, a eficácia e segurança do uso da trazodona 50mg comparado com o placebo no tratamento dos transtornos do sono em pacientes com a doença de Alzheimer. Análises secundárias do possível impacto da trazodona em testes cognitivos, funcionais e comportamentais também foram realizadas. Durante o período de fevereiro de 2010 a julho de 2012, foram randomizados 36 pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer provável e queixa de transtorno do sono avaliada pelo inventário neuropsiquiátrico e actigrafia. Desses, 30 pacientes chegaram ao final do estudo, sendo 15 submetidos ao tratamento com trazodona e 15 ao placebo. O estudo foi conduzido de modo duplo-cego para todos os envolvidos até a finalização da coleta de dados. A análise estatística avaliou a evolução (ou variação) dos escores entre o período de base e os momentos pós- intervenção, usando uma análise de covariância (ANCOVA) com a variação dos escores das medidas de sono, comportamento, funcionalidade e cognição como variáveis dependentes; a condição do tratamento como variável independente; e os escores de base como covariáveis. Os sujeitos apresentaram idade média de $81,0 \pm 7,5$ anos, pontuação média no Mini-Exame do Estado Mental de $11,2 \pm 6,2$ e estadiamento clínico entre moderado e grave em sua maioria, com mulheres compreendendo 66,7% da amostra. Todos os sujeitos apresentaram adesão ao protocolo igual ou superior a 85% durante o estudo. Não ocorreram eventos adversos moderados ou graves. Não houve diferença estatística entre os grupos quanto à incidência ou gravidade dos eventos adversos relatados espontaneamente. Os pacientes que usaram trazodona por duas semanas apresentaram melhora significativa em seus parâmetros de sono em comparação ao grupo tratado com placebo, dormindo em média 42,5 minutos a mais por noite (IC 95%: 0,9 – 84,3; $p = 0,045$) e com eficiência do sono 8,5% superior, em média (IC 95%: 1,9 – 15,1; $p = 0,013$). Uso de trazodona ou placebo não ocasionaram maior frequência de sonolência diurna ($p = 0,753$) ou cochilos ($p = 0,623$). Apesar das reduções no número de despertares e no tempo acordado após o início do sono observadas no grupo da trazodona, essa diferença não foi estatisticamente significativa. Não houve interferência do tratamento com trazodona ou placebo nas variáveis cognitivas, de funcionalidade ou comportamentais comparadas aos valores de base no final da intervenção. Em suma, esse estudo provê evidências de que indivíduos da comunidade com doença de Alzheimer e transtorno do sono podem se beneficiar do uso da trazodona 50mg à noite. Esse fármaco se mostrou seguro e eficaz nessa amostra.

SUMMARY

CAMARGOS, EF. A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial of trazodone for the treatment of sleep disorders in Alzheimer's disease: 2013. 142f Thesis (Doctoral) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília 2013.

Sleep disorders are commonly observed in patients with Alzheimer's disease and are challenging in the clinical practice to the professionals dealing with those patients. Although there are studies about cognitive and behavioral therapies in this field, hypnotic and antidepressant drugs are the most commonly used in clinical practice, often without grounded research. Our primary goal was to examine the efficacy and safety of trazodone 50 mg in patients with Alzheimer disease and sleep disorders, using actigraphy, questionnaires and cognitive scales. From February 2010 to July 2012, 36 patients with an established diagnosis of Alzheimer's disease and complaints of sleep disorder were randomized and assessed by the Neuropsychiatric Inventory and actigraphy. Thirty patients finished the study, 15 underwent treatment with trazodone and 15 with placebo. The study was carried out blindly for all involved until the completion of data collection. Statistical analysis evaluated the evolution (or change) scores between the baseline period and post-intervention, using an analysis of covariance (ANCOVA) with the variation of the scores of measures of sleep, behavior and functionality as dependent variables; the treatment condition as the independent variable; and baseline scores as covariates. The average age of the subjects was 81.0 ± 7.5 years, with average Mini-mental State Examination score of 11.2 ± 6.2 and clinical dementia rating score of 2 and 3 in most of them, indicating moderate to severe dementia; women totaled 66.7% of the subject population. Average adherence was high, with all subjects reporting 85% or more adherence across the trial. There were no reported moderate or severe adverse events, as well as no differences in the mean number or seriousness ratings of spontaneously reported adverse events between the groups. Patients that used trazodone during 2 weeks improved significantly their sleep parameters compared with placebo, sleeping 42.5 more minutes per night (CI 95%: 0.9; 84.3; $p = 0.045$) and raising sleep efficiency in 8.5% (CI 95%: 1.9; 15.1; $p = 0.013$). Trazodone or placebo did not induce significant daytime sleepiness ($p = 0.753$) or naps ($p = 0.623$). Despite reducing the wake after sleep onset time and awakenings, these differences were not significant statistically. There were not influences of the trazodone or placebo treatments, neither on cognitive variables, behavioral nor functional after intervention. In conclusion, this study provides evidence that community-dwelling individuals with AD with sleep problems can benefit from trazodone 50mg at night. Trazodone was safe and effective in this sample.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------------|--|----|
| Figura 1. | Actígrafo e paciente após a visita de base..... | 25 |
| Figura 2. | Actigrama gerado pelo <i>software</i> do actígrafo..... | 27 |
| Figura 3. | Tabela estatística gerada pelo <i>software</i> do actígrafo..... | 27 |
| Figura 4. | Fluxograma dos sujeitos ao longo da pesquisa..... | 34 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|---|----|
| Tabela 1. | Descrição das variáveis primárias e secundárias utilizadas no estudo..... | 30 |
| Tabela 2. | Variáveis demográficas e descritivas de base entre os dois grupos..... | 35 |
| Tabela 3. | Variáveis de sono medidas por actigrafia nos dois grupos: antes e após a intervenção..... | 36 |
| Tabela 4. | Variáveis comportamentais, funcionais e cognitivas nos dois grupos: antes e após a intervenção..... | 37 |
| Tabela 5. | Resultados actigráficos e EA dos pacientes da pesquisa..... | 38 |
| Tabela 6. | Variáveis polissonográficas do sono com o uso da trazodona em estudos seleccionados..... | 42 |

GLOSSÁRIO DE TERMOS

TS – Transtorno do sono

MEEM – Mini-Exame do Estado Mental

CDR – *Clinical Dementia Rating*

BEHAVE-AD - *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale*

NPI – Inventário Neuropsiquiátrico (do inglês, *Neuropsychiatric Inventory*)

SDI– Inventário de desordens do sono (do inglês, *sleep disorders inventory*)

KATZ – Índice de Katz

NINCDS-ADRDA - *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

DSM-IV- Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4º Ed

NTST - Tempo total de sono noturno (do inglês, *nocturnal total sleep time*)

DTST- Tempo total de sono diurno (do inglês, *daytime total sleep time*)

WASO - Tempo acordado após iniciar o sono (do inglês, *wake after sleep onset*)

SE% - Eficiência do sono (do inglês, *sleep efficiency*)

Awakenings – Despertares noturnos (do inglês, *nighttime number of awakenings*)

NAPS – Cochilos (do inglês, *number of daytime naps*)

BLT – Terapia de luz intensa (do inglês, *bright light therapy*)

EA – Eventos adversos

SUMÁRIO

| | |
|--|-----|
| 1. INTRODUÇÃO | 12 |
| 1.1. Doença de Alzheimer e Transtorno do sono | 13 |
| 1.2. Instrumentos de mensuração do sono em DA | 14 |
| 1.2.1. Polissonografia | 14 |
| 1.2.2. Avaliações subjetivas | 15 |
| 1.2.3. Actigrafia | 15 |
| 1.3. Tratamento dos transtornos do sono na DA | 17 |
| 2. OBJETIVOS | 20 |
| 2.1. Principal | 20 |
| 2.2. Exploratórios | 20 |
| 3. MÉTODO | 21 |
| 3.1. Delineamento | 21 |
| 3.1.1. Justificativa do uso do placebo | 21 |
| 3.2. Participantes | 22 |
| 3.3. Intervenção | 24 |
| 3.4. Instrumentos | 25 |
| 3.5. Randomização e mascaramento | 28 |
| 3.6. Avaliação da tolerabilidade, efeitos adversos e adesão | 28 |
| 3.7. Medidas de desfecho | 29 |
| 3.8. Análise estatística | 29 |
| 3.9. Conflito de interesses | 29 |
| 4. RESULTADOS | 31 |
| 5. DISCUSSÃO | 39 |
| 6. CONCLUSÕES | 46 |
| 7. REFERÊNCIAS | 47 |
| 8. ANEXOS | 51 |
| ANEXO 1. Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa – FM/UnB | 52 |
| ANEXO 2. Termo de consentimento livre e esclarecido | 54 |
| ANEXO 3. Ficha de coleta dados | 57 |
| ANEXO 4. Guia do usuário do actígrafo e diário do sono | 78 |
| ANEXO 5. Actigramas dos pacientes da pesquisa | 81 |
| ANEXO 6. Artigos publicados/submetidos | 111 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Alzheimer e Transtorno do sono

No mundo, especialmente no Brasil, a prevalência da doença de Alzheimer (DA) aumentou expressivamente nas últimas décadas, em grande parte devido ao crescimento da parcela idosa na população. Estimativas baseadas em estudos epidemiológicos sugerem que 24 milhões de pessoas no mundo têm demência, e esse número sofre um crescimento de 4,6 milhões de casos ao ano (Ferri, Prince et al. 2005), sendo a maioria deles (cerca de 60%) em países em desenvolvimento. Esses autores projetam uma taxa de 100% de crescimento entre 2001 e 2040 nos países desenvolvidos e de 300% em países como Índia, China e países asiáticos vizinhos.

No Brasil, há poucos estudos sobre a prevalência de DA. O mais citado na literatura foi realizado há 15 anos na região urbana da cidade de Catanduva-SP, com 1.660 pessoas com idade igual ou superior a 65 anos. Nessa pesquisa identificou-se uma prevalência de 7,1% de demência, sendo DA a mais freqüente (54,1%) (Junior, Caramelli et al. 1998).

A demência de Alzheimer é uma doença que transcende a perda cognitiva, sendo um desafio para o clínico, familiares e cuidadores. Os distúrbios comportamentais e psicológicos da demência (BPSD –*Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*), também conhecidos como sintomas neuropsiquiátricos, representam um grupo heterogêneo de sintomas não cognitivos e comportamentais, tais como agitação, comportamento motor aberrante, ansiedade, exaltação, irritabilidade, depressão, apatia, desinibição, delírios, alucinações e mudanças do apetite e do sono (Cerejeira, Lagarto et al. 2012). Comparado a outras dificuldades observadas na DA como, por exemplo, o prejuízo nas atividades instrumentais e básicas de vida diária decorrentes da progressiva perda cognitiva, os sintomas neuropsiquiátricos são considerados os agentes mais estressores para a família e cuidadores (Fauth, Zarit et al. 2006).

Os transtornos do sono (TS) são frequentemente observados na DA e podem desencadear ou intensificar episódios de confusão mental, agravar o déficit cognitivo e promover polifarmácia. Em

idosos dementes institucionalizados, o sono de má qualidade está associado à agitação diurna, o que favorece as quedas, a agressividade e o abuso de fármacos hipnóticos (Cohen-Mansfield, Werner et al. 1995). Em estudo realizado em Brasília, onde se avaliou o uso de psicotrópicos por 311 cuidadores de idosos com e sem demência, observou-se que cuidadores de pacientes dementes usavam significativamente mais drogas psicotrópicas do que os cuidadores de idosos sem demência, notadamente medicações para dormir (Camargos, Souza et al. 2012).

Estudos populacionais identificam prevalência de TS em até 40% nos vários estágios da DA (Vitiello and Borson 2001). Em estudo norte-americano com 205 portadores de DA, observou-se que os TS mais frequentemente informados pelos cuidadores consistiram em hipersonia (40%) e despertar precoce (31%), sendo o despertar frequente durante a noite o evento mais estressor para os cuidadores (McCurry, Logsdon et al. 1999).

Estudo realizado no Centro de Medicina do Idoso da Universidade de Brasília, com 178 portadores de demência (DA ou outras), os TS estiveram presentes em cerca de 30% da amostra, prevalência esta que chegou a 38,2% ao final de um ano de acompanhamento (Camargos, Pandolfi et al. 2011). Observou-se que o risco de ocorrer TS no primeiro e quarto anos de seguimento foi de 9,8% e 50,9%, respectivamente.

Há muitos fatores que contribuem para os TS em idosos com demência. Do ponto de vista neuropatológico, os pacientes com DA apresentam perdas neuronais e desregulação no núcleo supraquiasmático (hipotálamo), o que cursa com alterações do ritmo sono-vigília (Vitiello and Borson 2001). A transmissão colinérgica também exerce importante papel na estruturação do sono REM (Borbely and Achermann 1999), e sabidamente há redução da atividade colinérgica em pacientes com DA. Além disso, outros componentes internos e externos podem contribuir para o TS em pacientes dementes. Aspectos relacionados à redução sensorial (baixa reserva visual devido à degeneração macular e/ou catarata) também contribuem para menor captação luminosa e consequente prejuízo do sono. A polifarmácia, comumente observada nesses pacientes, também

pode ocasionar insônia, sonolência diurna ou despertares frequentes à noite, a exemplo dos diuréticos (Yesavage, Friedman et al. 2003).

1.2. Instrumentos de mensuração do sono em DA

O diagnóstico dos TS em pacientes com DA é um desafio na prática clínica. Há dificuldades para se definir critérios diagnósticos, o que impede a aceitação por parte do FDA de determinados estudos de intervenção nesse campo em decorrência da ausência desses critérios (Yesavage, Friedman et al. 2003). As ferramentas empregadas para esse propósito variam desde métodos paramétricos, incluindo polissonografia e actigrafia, até métodos mais subjetivos, como entrevistas baseadas nas informações dos cuidadores, diários do sono e escalas como SDI (*sleep disorders inventory*) (Tractenberg, Singer et al. 2003). Entretanto, muitos desses instrumentos têm limitações quando usados em pacientes com demência, como veremos abaixo.

1.2.1. Polissonografia

Apesar de ser considerado o “padrão ouro” na avaliação do sono de indivíduos jovens, a polissonografia não é recomendada em fases avançadas da demência, pois dentre outros obstáculos, depende do entendimento do método por parte do paciente (Ancoli-Israel, Clopton et al. 1997; Yesavage, Friedman et al. 2003). Ademais, a polissonografia pode induzir um fenômeno conhecido como “efeito de primeira noite”, ou seja, a tendência de o sujeito experimentar um pior padrão de sono durante a primeira avaliação em decorrência do desconforto causado pelos fios e eletrodos, um ambiente de sono não familiar, entre outros fatores. Isso pode impactar a confiabilidade do método, contribuir para a sobrecarga do paciente e para o aumento dos custos em pesquisas de intervenção nessa população (McCurry, Pike et al. 2011). Além disso, a acurácia da eletroencefalografia para identificação de períodos de sono e vigília é pobre, e o uso desse método em pacientes com demência é questionável (Ancoli-Israel, Clopton et al. 1997; Serfaty, Kennell-Webb et al. 2002). Em decorrência dessas limitações, a polissonografia é raramente usada como método de avaliação de resposta terapêutica em pacientes com DA. A literatura apresenta apenas três estudos com esse

método, sendo dois deles nacionais (Moraes, Poyares et al. 2006; Moraes, Poyares et al. 2008). Dificuldades técnicas podem ser inferidas desses estudos, onde a taxa de exclusão chegou a ¼ da amostra. Moraes e colaboradores excluíram 12 (25%) pacientes da amostra inicial de 47 devido a dificuldades relacionadas à polissonografia (Moraes, Poyares et al. 2006). Esses mesmos pesquisadores investigaram a eficácia do donepezil para o tratamento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) e um padrão similar foi observado, com 7 (23%) dos pacientes excluídos em decorrência de artefatos de movimento (Moraes, Poyares et al. 2008).

1.2.2. Avaliações subjetivas

O uso de escalas, questionários e/ou diários do sono mostram-se deficientes, mesmo quando preenchidos por cuidadores. Problemas, limitações e falhas nesses métodos são comumente citados na literatura (Serfaty, Kennell-Webb et al. 2002; Dowling, Hubbard et al. 2005). De fato, a má percepção do sono é comum na avaliação do cuidador. Notadamente, na prática clínica, observa-se a baixa acurácia desses métodos, pouca aderência dos cuidadores no preenchimento e dificuldade em objetivamente mensurar o tempo total de sono-vigília (McCurry, Vitiello et al. 2006). O uso de escalas como SDI ou NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) podem ser utilizadas para identificar a presença de sinais ou sintomas que sugerem o TS, mas para avaliarem a resposta terapêutica podem apresentar limitações (Camargos, Louzada et al. 2013). Ademais, o uso de questionários para avaliação do sono em DA é limitado às fases iniciais e moderadas da doença (Most, Aboudan et al. 2012).

Autores recomendam que estudos de ciclos de sono-vigília em pacientes com DA usando medidas subjetivas para avaliar o TS sejam complementadas com medidas objetivas, como a actigrafia (Mulin, Zeitzer et al. 2011).

1.2.3. Actigrafia

O uso da actigrafia de punho aumentou na última década (Sadeh 2011). Os actígrafos são aparelhos pequenos e portáteis, que detectam o movimento físico, gerando um sinal interno a cada

momento e armazenando a informação. O actígrafo é um acelerômetro miniaturizado contendo um cristal piezoelétrico. O cristal é um sensor bilaminado, cuja voltagem varia durante a mudança de direção de seu movimento, gerando uma voltagem a cada movimento. Este sinal é amplificado, filtrado e comparado com uma voltagem de referência, antes de ser transformado em uma representação digital. Tais representações são agrupadas em intervalos constantes, referidos como épocas (ou períodos). A partir da aplicação de um algoritmo, têm-se a determinação dos períodos de sono-vigília (Sadeh 2011). Trata-se de um procedimento automático realizado pelo software do actígrafo. Modernos aparelhos têm memória digital suficiente para gravar várias semanas ou meses, permitindo que a eficácia de tratamentos em pacientes seja testada em longos períodos. Vantagens adicionais da actigrafia incluem a viabilidade da medida em domicílio para indivíduos que não toleram dormir em ambientes não familiares (como laboratórios) e a capacidade de fornecer medidas objetivas que são representativas das variações diárias e da qualidade do sono, e tendem a não ser influenciada pelas expectativas do paciente ou viés de memória (David, Zeitzer et al. 2010; Martin and Hakim 2011).

Em pacientes com demência, a correlação entre actigrafia e polissonografia é reportada entre 81 a 90% para tempo total de sono e de 61 a 78% para eficiência de sono (Ancoli-Israel, Clopton et al. 1997).

A actigrafia também é frequentemente utilizada para medir o efeito de terapias cognitivo-comportamentais e de drogas em pacientes com DA e TS (Camargos, Louzada et al. 2013). A Academia Americana de Medicina do Sono sugere o uso da actigrafia para avaliar idosos da comunidade ou institucionalizados sob tratamento para TS em conjunção com outros métodos, tais como diários do sono e observações do cuidador (Morgenthaler, Alessi et al. 2007).

1.3. Tratamento dos transtornos do sono na DA

Seguramente, os TS constituem um desafio na prática clínica dos profissionais que lidam com a DA, sobretudo pela escassez de estudos nessa área e dificuldades em implementar mudanças comportamentais e ambientais nessa população.

Até o momento, a maioria dos estudos que objetivam o tratamento dos TS em pacientes com demência baseia-se na abordagem não farmacológica, especialmente intervenções comportamentais e ambientais (David, Zeitzer et al. 2010). Esses estudos avaliaram intervenções que vão desde terapia com luz intensa, exercícios físicos, caminhadas e higiene do sono, até o uso de melatonina e TENS (*Transcutaneous electrical nerve stimulation*). De um modo geral, essas intervenções apresentaram resultados positivos na qualidade e/ou quantidade de sono do indivíduo com DA, mas a maioria dos estudos apresenta limitações como: a não exclusão de outros tipos de demência não-DA; estudo realizado em ambiente restrito, como instituições asilares; falhas nos critérios de inclusão e/ou exclusão; não controle de variáveis que pudessem interferir com o sono; dentre outras (Camargos, Louzada et al. 2013).

Fármacos hipnóticos são frequentemente utilizados no tratamento dos TS em idosos com DA. Diante da fraca evidência nesse grupo de pacientes, drogas como benzodiazepínicos, antipsicóticos e antidepressivos são utilizados *offlabel*.

Estudo sueco longitudinal realizado com 76 idosos dementes acompanhados por dois anos identificou que ¼ deles utilizava cronicamente medicamento hipnótico, com acréscimos significativos nos 12 e 24 meses seguintes ao estudo, respectivamente 17 e 13% (Elmstahl, Stenberg et al. 1998).

Na prática clínica, uma classe de fármacos amplamente utilizada para o tratamento dos TS são os benzodiazepínicos. Ainda que, em sua maioria, promovam redução na latência do sono, causam alterações significativas em sua arquitetura, reduzindo o sono de ondas lentas e o sono REM, fatos que por si só podem contribuir para o agravamento da cognição. Outros eventos

adversos importantes relacionados a esse fármaco consistem no aumento expressivo das quedas e dos quadros de dependência química e psíquica (Kurzthaler, Wambacher et al. 2005). Outros fármacos, como os tricíclicos e anti-histamínicos, utilizados eventualmente para o tratamento dos TS possuem significativa atividade anticolinérgica, que também pode agravar a cognição e, na demência, devem ser evitados (Rovner, David et al. 1988).

Antidepressivos com ação hipnótica, como a trazodona, mirtazapina e mianserina, são utilizados em idosos com TS, notadamente nos pacientes com demência (Vitiello and Borson 2001; Camargos, Pandolfi et al. 2011). Em nosso serviço, um estudo retrospectivo que avaliou a efetividade da mianserina 30mg no sono de 16 pacientes com demência (DA inclusive) demonstrou que 62,5% deles melhoraram as queixas de sono e a sobrecarga do cuidador avaliadas pela escala do NPI (item de comportamento noturno)(Camargos, Oliveira et al. 2012).

Apesar de ser aprovada pela agência norte-americana reguladora de medicamentos (*Food and Drug Administration* - FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apenas para o tratamento da depressão, a insônia é a razão mais frequente para prescrição da trazodona no EUA (Bossini, Casolaro et al. 2012). Trazodona é um antidepressivo da classe das fenilpiperazinas com dupla ação sobre os receptores de serotonina, bloqueando receptores serotoninérgicos 2A (5HT_{2A}) e inibindo a recaptação de serotonina. Diferentemente dos antidepressivos tricíclicos, apresenta maior seletividade pelos receptores 5HT_{2A}. No tocante ao bloqueio da recaptação de serotonina, é menos potente que os tricíclicos ou os inibidores seletivos de recaptação de serotonina, e bloqueia também o receptor α -1 adrenérgico e receptores histaminérgicos. Por produzir importante efeito sedativo (James and Mendelson 2004), é utilizada em diversas circunstâncias: indutora do sono em indivíduos saudáveis (Suzuki, Yamadera et al. 2002); no TS devido à depressão (Mouret, Lemoine et al. 1988; Scharf and Sachais 1990; van Bommel, Havermans et al. 1992); e na insônia secundária ao uso de outras substâncias (Haffmans and Vos 1999; Kaynak, Kaynak et al. 2004; Friedmann, Rose et al. 2008).

O uso da trazodona para o tratamento dos TS em idosos com demência não encontra evidência científica sólida na literatura e, por conseguinte, não é autorizada pela FDA ou ANVISA para essa finalidade. Segundo Erman (Erman 2008), a falta de estudos com a trazodona é reflexo da ausência de interesse por parte das autoridades de saúde e dos laboratórios farmacêuticos por desenvolver estudos clínicos para avaliar a efetividade e segurança do fármaco nesses pacientes, uma vez que o medicamento já não apresenta reserva de patente. A literatura sugere a necessidade de estudos controlados ou prospectivos, duplo-cegos e randomizados para avaliar o benefício da trazodona em pacientes com demência e TS (James and Mendelson 2004; Zhou, Jung et al. 2012).

2. OBJETIVOS

2.1. Principal

Avaliar a eficácia e segurança da trazodona 50mg comparada com o placebo no tratamento dos transtornos do sono em pacientes com demência de Alzheimer provável, por meio da actigrafia e questionários estruturados.

2.2. Exploratórios

- Avaliar o efeito da trazodona 50mg comparada ao placebo em funções cognitivas específicas por intermédio de testes psicométricos;
- Avaliar o efeito da trazodona 50mg comparada ao placebo sobre a funcionalidade dos pacientes por meio de escala específica para essa população;
- Avaliar o efeito da trazodona 50mg comparada ao placebo sobre o comportamento dos pacientes por meio de escala específica para essa população;

3. MÉTODO

3.1. Delineamento

Esse foi um ensaio clínico, randomizado e controlado de 7 a 9 dias de análise de base e duas semanas de intervenção utilizando a trazodona 50mg diariamente às 22h comparado com o placebo na razão de 1:1. Baseada em observação prévia (Camargos, Pandolfi et al. 2011), nossa hipótese primária foi a de que essa droga poderia melhorar os parâmetros de sono em pacientes com DA e transtorno do sono.

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UnB (nº 084/2009), regulado pela CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), de acordo com a Portaria nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, e respeitou as normas da VII Declaração de Helsinque - 2008. O estudo foi previamente aprovado, inscrito e atualizado na plataforma *ClinicalTrials* do *US National Institutes of Health* (NIH) sob o número NCT01142258 e realizado entre Fevereiro de 2010 a Julho de 2012, com pacientes provenientes do Centro Multidisciplinar do Idoso do Hospital Universitário de Brasília. Trata-se de Centro de referência no atendimento de pacientes com demência no Distrito Federal.

3.1.1. Justificativa do uso do placebo

De acordo com a Legislação Brasileira (Resolução 196/96, Resolução 251/97), estudos que envolvam o uso de placebo devem ter seu desenvolvimento devidamente justificado:

- i. Não existem tratamentos aprovados pelo FDA para o tratamento dos TS em pacientes com demência de Alzheimer (McCall and McCall 2012; Zhou, Jung et al. 2012);
- ii. Estudos com intervenções farmacológicas nesse campo são escassos (Camargos, Louzada et al. 2013);
- iii. Considerando que os cuidadores e pacientes ao participarem de um estudo clínico controlado podem mudar seus hábitos comportamentais e realizar adaptações no seu

ambiente de dormir, mesmo que estejam sob o efeito do placebo, essas intervenções melhorarão a qualidade do sono. Higiene do sono é reconhecidamente eficiente no tratamento de TS em pacientes com demência (David, Zeitzer et al. 2010);

- iv. Durante a realização do protocolo, qualquer razão médica ou circunstância que justificasse a descontinuação do tratamento na opinião do investigador foi considerada como critério de descontinuação prematura do tratamento. Após essa descontinuação, o médico assistente prescreveria o medicamento mais apropriado e/ou providenciaria o acesso ao tratamento adequado.

O desenho do presente estudo seguiu essa proposta.

3.2. Participantes

Critérios de Inclusão:

1. Aceitar participar do estudo (paciente e cuidador) e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido;
2. Pacientes com diagnóstico de provável Doença de Alzheimer com os seguintes critérios:
 - a. Demência segundo DSM-IV (APA 1994);
 - b. Provável DA segundo NINCDS-ADRDA (McKhann, Drachman et al. 1984);
 - c. Escala isquêmica de Hachinski (Rosen, Terry et al. 1980) ≤ 4 ;
 - d. Mini-Exame do Estado Mental (Folstein, Folstein et al. 1975) entre 0 e 24;
3. Preencher os critérios diagnósticos de transtorno do ciclo sono/vigília em pacientes com DA, como recomendado por Yesavage e colaboradores (Yesavage, Friedman et al. 2003) (modificado):
 - a. Queixa de insônia com ou sem sonolência excessiva diurna (expressa pelo paciente ou relatada pelo cuidador). A insônia poderia estar ou não associada a transtornos comportamentais. Para isso utilizamos o item do NPI que trata sobre distúrbios do comportamento noturno (Cummings, Mega et al. 1994);

- b. O transtorno do sono não estava presente antes do diagnóstico de DA;
 - c. Outras co-morbidades, especialmente o *delirium*, depressão, dor crônica e medicações poderiam estar presentes, mas não concorriam para os sintomas primários;
 - d. Outros transtornos do sono (movimento periódico dos membros, síndrome das pernas inquietas, síndrome da apnéia obstrutiva do sono, etc.) poderiam estar presentes, mas não concorriam para os sintomas primários;
 - e. O TS não poderia ser caracterizado como parassonia.
4. Um mínimo desgaste do cuidador, avaliado pelo item do NPI que trata sobre distúrbios do comportamento noturno ≥ 1 ;
 5. Exames de imagem do crânio nos 12 meses que antecederam a seleção consistente com o diagnóstico de provável DA sem outras comorbidades importantes;
 6. Medicações estáveis ao menos nas 4 semanas que antecederam a seleção e sem mudança da dose no período do estudo;
 7. Condições físicas que possibilitassem a utilização do actígrafo durante o período do estudo;
 8. Residir na comunidade e permanecer em domicílio durante o período de estudo, sem perspectivas de mudanças;
 9. Residir com familiar ou cuidador que estivesse presente durante a noite e assumisse o papel de cuidador principal durante o período de estudo, inclusive conciliando as visitas com o paciente ao centro de estudo, bem como respondendo perguntas a cerca dos detalhes ocorridos com o paciente durante o período de estudo, fornecendo a medicação e relato de possíveis eventos adversos;

Critérios de Exclusão:

1. Transtorno do sono agudo desenvolvido nas quatro primeiras semanas antes da seleção;

2. Transtorno do sono associado à doença aguda, *delirium* ou intensa agitação;
3. Distúrbios de movimento ou paralisia do membro superior que pudessem prejudicar a avaliação actigráfica;
4. Condição médica insegura ou instável que impedissem o uso das medicações;
5. Descontinuação de fármacos psicoativos ou medicações para o sono nas 2 semanas anteriores à seleção;
6. Uso prévio da trazodona para tratamento de TS;
7. Ter sintomas psiquiátricos ou comportamentais intensos o bastante na seleção que justificassem, segundo a opinião do investigador, o início de fármacos psicoativos ou um aumento da dose de antipsicótico já utilizado;

3.3. Intervenção

A intervenção foi trazodona 50mg *versus* placebo por duas semanas. Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, um breve exame neurológico foi realizado. O MEEM, a escala de depressão de Cornell (Alexopoulos, Abrams et al. 1988), o CDR (Hughes, Berg et al. 1982), a escala de Katz (Katz 1983), o NPI (*Nighttime Behavior* item) e a escala de Hachinski foram aplicados por um pesquisador treinado. O prontuário médico e uma nova avaliação embasaram o diagnóstico de provável DA. Os sujeitos utilizaram o actígrafo ininterruptamente por 7 a 9 dias no período de base (Figura 1). Os dados do actígrafo para cada sujeito foram extraídos após esse período e analisados acerca da qualidade e variáveis do sono. Subsequentemente, os pacientes foram investigados para os critérios de inclusão e exclusão e submetidos a procedimentos de revisão da prescrição, recomendações do uso e dispensação do medicamento do estudo, que foram realizados por um farmacêutico da equipe. Uma neuropsicóloga aplicou os testes cognitivos nesse momento. A coleta dos dados seguiu por mais 14 dias. Durante o período de estudo o paciente foi instruído a não realizar mudanças nas medicações de uso contínuo e orientado a evitar o uso de cafeinados após as 14h; limitar o uso de álcool no máximo a duas doses por dia e somente uma dose

à noite durante o protocolo. As mesmas escalas e testes cognitivos, com exceção da escala de Cornell, foram aplicados após a intervenção. Posteriormente, um médico que não participou do estudo conduziu o tratamento do paciente. Tanto o paciente como o cuidador, médico, farmacêutica e neuropsicóloga não tiveram conhecimento de qual intervenção foi realizada até o término do estudo.

Os cuidadores preencheram o diário do sono para documentar o momento que o paciente foi para cama, desligou a luz, forneceu a medicação e as vezes que retirou o actígrafo (se necessário).

Figura1. Actígrafo e paciente após a visita de base.



3.4. Instrumentos

Os actígrafos usados neste estudo (Foto1) foram do modelo Actiwatch® (Respironics, Inc.) e seu software actiware® (version 5.59.0015, 2010). Os actígrafos foram usados pelos participantes no punho não-dominante. A detecção e os registros dos dados foram realizados através do método *wake threshold selection*. Essa estratégia, diferentemente do “*zero-crossing method*”, cumulativamente computa a quantidade de tempo por época que o nível do sinal produzido em resposta ao movimento está acima de algum limiar (Ancoli-Israel, Cole et al. 2003). Nessa pesquisa utilizamos o limiar médio, com número de contagem de atividade utilizado para definir vigília

(*wake threshold value*) = 40, ou seja, se o valor gerado pelo algoritmo estiver acima desse limiar, a época é marcada como vigília. A base utilizada para o cálculo do intervalo de sono (*sleep interval detection algorithm*) foi 10 minutos de imobilidade para início e término do sono. Dados de iluminância (luz branca ou fotópica) foram coletados para ajudar a determinar o período em que o sujeito esteve na cama, associado ao diário do sono preenchido pelos cuidadores. Após o tratamento computadorizado dos dados, foi possível obter, para cada sujeito, um actigrama (Figura2) e o sumário das médias dos intervalos (Figura3).

Os testes neuropsicológicos utilizados tiveram o objetivo de avaliar o impacto da trazodona e do placebo em algumas esferas cognitivas (Tabela 1).

Figura 2. Actigrama gerado pelo *software* do actígrafo.

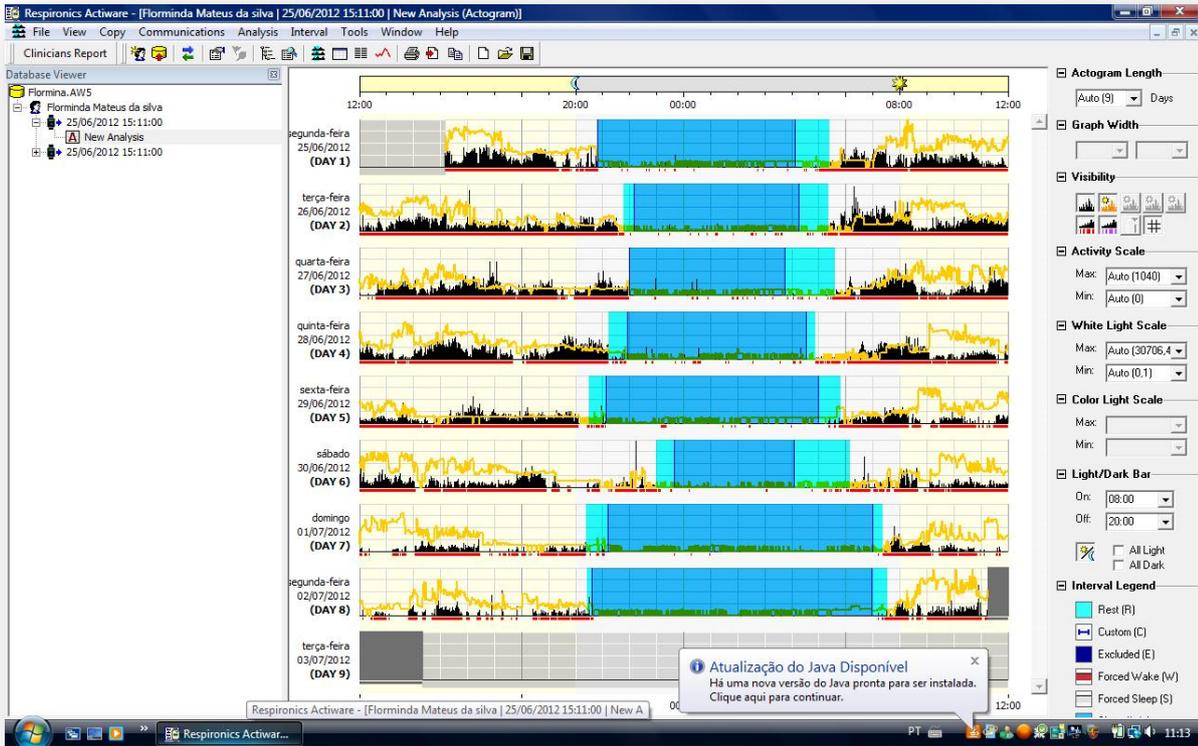


Figura3. Tabela estatística gerada pelo *software* do actígrafo.

Responics Actware - [Florminda Mateus da Silva | 25/06/2012 15:11:00 | New Analysis (Statistics Table)]

| | Rest | Active | Sleep | Custom | Daily | Summary | | | | | | |
|--------------|------------|-----------|------------|------------|---------|----------|-------------|-------|-------------|-------------|--------------|---------------|
| Interval | Start Date | Start Day | Start Time | End Date | End Day | End Time | Efficiency* | WASO* | #Wake Bouts | Sleep Time* | #Sleep Bouts | Fragmentation |
| Interval 1 | 25/06/2012 | seg | 20:49:00 | 26/06/2012 | ter | 04:09:00 | 83,04 | 14,00 | 11 | 426,00 | 12 | 31,55 |
| Interval 2 | 26/06/2012 | ter | 22:10:00 | 27/06/2012 | qua | 04:16:00 | 81,15 | 0,00 | 17 | 366,00 | 18 | 71,45 |
| Interval 3 | 27/06/2012 | qua | 21:59:00 | 28/06/2012 | qui | 03:46:00 | 76,10 | 0,00 | 11 | 347,00 | 12 | 47,39 |
| Interval 4 | 28/06/2012 | qui | 21:57:00 | 29/06/2012 | sex | 04:32:00 | 77,29 | 40,22 | 15 | 354,78 | 16 | 55,21 |
| Interval 5 | 29/06/2012 | sex | 21:08:00 | 30/06/2012 | sáb | 04:59:00 | 80,82 | 20,00 | 7 | 451,00 | 8 | 51,35 |
| Interval 6 | 30/06/2012 | sáb | 23:40:00 | 01/07/2012 | dom | 04:05:00 | 61,92 | 0,00 | 2 | 265,00 | 3 | 29,91 |
| Interval 7 | 01/07/2012 | dom | 21:12:00 | 02/07/2012 | seg | 07:00:00 | 88,77 | 3,00 | 3 | 589,00 | 4 | 24,75 |
| Interval 8 | 02/07/2012 | seg | 20:38:00 | 03/07/2012 | ter | 06:58:00 | 93,36 | 1,00 | 1 | 619,00 | 1 | 12,90 |
| n | * | * | * | * | * | * | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 | 8 |
| Minimum(n) | * | * | * | * | * | * | 61,92 | 0,00 | 1 | 265,00 | 1 | 12,90 |
| Maximum(n) | * | * | * | * | * | * | 93,36 | 40,22 | 17 | 619,00 | 18 | 71,45 |
| Average(n) | * | * | * | * | * | * | 80,31 | 9,78 | 8,38 | 426,72 | 9,25 | 40,57 |
| Std Dev(n-1) | * | * | * | * | * | * | 9,38 | 14,44 | 6,07 | 121,88 | 6,25 | 19,06 |

3.5. Randomização e mascaramento

A randomização foi realizada utilizando-se o *True Random Number Service* desenvolvido pela Escola de Ciência da Computação e Estatística em Dublin, Irlanda e disponível pelo endereço eletrônico: www.random.org. O modo gerador de sequências utilizado pelo investigador principal produziu 40 códigos alfa-numéricos aleatórios, compostos por três dígitos cada, que foram entregues a um farmacêutico externo à pesquisa para preparação de frascos individuais contendo somente o código identificador.

Ambos, medicação ativa e seu equivalente placebo, foram produzidos e fornecidos pelo único fabricante desse fármaco no Brasil (Laboratório Apsen®). Os placebos foram preparados indistintamente em aparência com a medicação ativa. Os frascos de comprimidos de trazodona ou placebo tinham o mesmo tamanho e aparência com 15 unidades por frasco. Todos na pesquisa estavam cegos para o tratamento fornecido, e o segredo da lista de randomização não foi acessado até o término da análise dos dados actigráficos.

3.6. Avaliação da tolerabilidade, efeitos adversos e adesão

Tolerabilidade e efeitos adversos (EA) do estudo foram coletados por notificação espontânea. Os efeitos adversos eram investigados no momento da avaliação da adesão ao tratamento.

A adesão foi avaliada pelo farmacêutico do estudo por meio do método de Morisky-Green adaptada, aliada ao método da contagem de comprimidos para o cálculo da porcentagem ou taxa de cumprimento (Morisky, Green et al. 1986; Delgado and Lima 2001). O cuidador/familiar foi orientado para que, ao final do tratamento, retornasse o frasco com os comprimidos não utilizados aos pesquisadores. A adesão foi considerada como adequada quando a quantidade de comprimidos ingeridos foi $\geq 85\%$, baseado na contagem de pílulas.

3.7. Medidas de desfecho

Foram analisadas mudanças (relativas às medidas basais) nas variáveis apresentadas na Tabela 1 no grupo trazodona comparadas ao grupo placebo.

3.8. Análise estatística

Medidas de base nos dois grupos foram comparadas utilizando o teste do χ^2 (ou teste exato de Fisher no caso de tamanho da amostra < 5) para variáveis categóricas, teste t para variáveis contínuas com distribuição normal e Mann Whitney U teste para distribuição não-Gaussiana.

A evolução (ou variação) dos escores entre o período de base e os momentos pós-intervenção foi avaliada usando uma análise de covariância (ANCOVA) com a variação dos escores das medidas de sono, comportamento e funcionalidade como variáveis dependentes, a condição do tratamento como variável independente, e os escores de base como co-variáveis. A hipótese nula foi rejeitada em cada método estatístico quando $p < 0,05$. A análise estatística foi realizada usando SAS v.9 Software (SAS Institute, Inc., 1999).

3.9. Conflito de interesses

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

Tabela 1. Descrição das variáveis primárias e secundárias utilizadas no estudo.

| Variável (termo em inglês)* | Descrição |
|---|--|
| NTST (<i>Nocturnal total sleep time</i>) | Tempo total de sono noturno (em minutos) |
| WASO (<i>Wake After Sleep Onset</i>) | Tempo acordado após iniciar o sono (em minutos). |
| SE% (<i>Sleep Efficiency</i>) | Porcentagem de tempo dormindo durante a noite. |
| Awakenings (<i>Wake Bouts</i>) | Número de despertares noturnos. |
| DTST (<i>Daytime total sleep time</i>) | Tempo total de sono diurno. |
| NAPS (<i>Sleep Bouts</i>) | Número de cochilos diurnos. |
| Ganho > 30min. | Porcentagem de pacientes com ganho de ao menos 30 minutos no NTST. |
| MEEM (<i>Mini-Mental State Examination</i>) | Instrumento de rastreio que avalia desempenho cognitivo global, cuja pontuação varia de 0 a 30. Quanto maior o escore, melhor desempenho. |
| BEHAVE-AD[¥] (Reisberg, Auer et al. 1997) (<i>Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Scale</i>) | Escala de 25 itens que mede distúrbios comportamentais em sete categorias diferentes, cuja pontuação varia de 0 a 75 pontos. Quanto maior o escore, maior o comprometimento. |
| KATZ[¥] (<i>Katz Index</i>) | Escala descritiva que avalia desempenho em atividades da vida diária (funcionalidade), cuja pontuação varia de 0 a 18. Quanto maior o escore, maior a independência. |
| NPI (<i>Neuropsychiatric Inventory rating – Sleep and Nighttime Behavior Disorders</i>) | Desenvolvido para apontar a gravidade e frequência das principais alterações comportamentais em demência. A pontuação do item varia de 0 a 12, sendo quanto mais elevada, maior o comprometimento. |
| CDR[¥] (<i>Clinical Dementia Rating</i>) | Avalia cognição e comportamento, além da influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente as atividades de vida diária, sendo classificada como: 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). |
| Escala Cornell[¥] (<i>Cornell depression scale in dementia</i>) | Instrumento para auxiliar em pesquisa farmacológica e em estudos sobre a evolução de sintomas psiquiátricos em pacientes com demência. Sua pontuação varia de 0 a 38, sendo quanto mais elevada, mais sintomas depressivos. |
| Subtestes do WAIS-III – Dígitos, Aritmética, Sequência de Números e Letras, Códigos e Procurar Símbolos (Wechsler 1997) (<i>Forward and Backward Digit Span, Arithmetic, Letter-Number Sequencing, Coding and Symbol Search</i>) | Avaliam memória de trabalho, atenção sustentada e dividida, flexibilidade cognitiva, concentração e velocidade de processamento. |
| Pares Associados I e II da Escala Wesheler de memória (Wechsler 1997b) (<i>Paired Associate Learning Test</i>) | Esse teste possui sensibilidade para avaliar memória auditiva imediata e de longo prazo, capacidade de codificação, recordação de informações verbais e aprendizagem em níveis fundamentais. |

* Período de 12h noturnas foi definido como o tempo decorrido entre as 20h e 8h, e o período de 12h diurnas foi definido como o tempo entre as 8h e 20h; [¥] Cuidador como o informante;

4. RESULTADOS

Quarenta e sete sujeitos diagnosticados com DA e TS foram selecionados para o estudo. Desse grupo, 36 indivíduos preencheram os critérios de inclusão e exclusão e foram randomizados para o grupo da trazodona (n=19) ou placebo (n=17). A Figura 4 demonstra o fluxograma para constituição dos grupos de participantes.

Dentre os TS apresentados, 28 (93,3%) acordavam à noite, 23 (76,6%) pacientes levantavam frequentemente durante a noite, 20 (66,6%) perambulavam à noite, 17 (56%) tinham dificuldade para iniciar o sono, 15 (50%) acordavam, se vestiam e faziam menção de sair, pensando que já havia amanhecido o dia, 18 (60%) acordavam cedo demais pela manhã, 16 (53%) dormiam demais durante o dia e 17 (56,6%) tinham sonilóquios.

Após alocação e randomização, um sujeito do grupo da trazodona teve o tratamento com drogas anti-hipertensivas e antiarrítmicas suspenso e desenvolveu insuficiência cardíaca. Um paciente do grupo placebo apresentou intensa agitação e sofreu fratura em membro superior. Infelizmente, registros actigráficos de quatro pacientes não puderam ser recuperados após a intervenção (três do grupo da trazodona e um do grupo placebo) devido a problemas técnicos (descalibração).

A média de idade dos sujeitos foi de $81,0 \pm 7,5$ anos, com mulheres compreendendo 66,7% da amostra. Os valores médios do MEEM encontrados ($11,2 \pm 6,2$ pontos) e a maior frequência de escores ≥ 2 para CDR são compatíveis com uma elevada prevalência de quadros demenciais moderados a graves na amostra investigada. Uma vez que variáveis demográficas e descritivas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de intervenção ao início do estudo (Tabela 2), nenhuma destas variáveis foi reexaminada quando da análise final. Todos os sujeitos apresentaram adesão igual ou superior a 85% durante o estudo. A contagem de comprimidos mostrou que quatro pacientes (metade pertencentes ao grupo da trazodona) não tomaram uma dose enquanto três pacientes (dois do grupo da trazodona) não tomaram duas doses.

Não ocorreram EA moderados ou graves. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao número ou gravidade dos EA relatados espontaneamente. Os EA foram observados em quatro pacientes do grupo da trazodona e em seis pacientes usando o placebo. No grupo da trazodona um paciente queixou-se de dispepsia e diarreia, um apresentou coriza, um ficou com irritabilidade e um apresentou edema de membros inferiores. No grupo placebo um paciente queixou-se de prurido, um de piora da memória, um queixou-se de dispepsia, um de agitação e dois apresentaram ansiedade. Todos os EA foram transitórios, de leve intensidade e sem sequelas, exceto a agitação (mencionada acima) que resultou em fratura de braço.

Sobre o sono, pacientes que usaram trazodona por duas semanas apresentaram melhora significativa em seus parâmetros de sono, dormindo em média 42,5 minutos a mais por noite (IC 95%: 0,9 – 84,3; $p = 0,045$) e aumentando a eficiência do sono em média 8,5% (IC 95%: 1,9 – 15,1; $p = 0,013$) comparado ao grupo placebo. Apesar da redução no número de despertares e no tempo acordado após iniciar o sono (WASO) observados no grupo da trazodona, essa diferença não foi estatisticamente significativa (Tabela 3). O grupo da trazodona apresentou 9 (60%) pacientes que ganharam ao menos 30 minutos no NTST, comparado como 5 (33%) pacientes no grupo placebo ($p = 0,143$). Trazodona ou placebo não impactaram significativamente na sonolência diurna (DTST) ($p = 0,753$) ou cochilos ($p = 0,623$).

A Tabela 4 demonstra que não houve interferência do tratamento com trazodona ou placebo nos testes cognitivos, na funcionalidade ou no comportamento, comparado entre o basal e as semanas de tratamento. Infelizmente, devido à gravidade da demência observada na maioria dos pacientes, o teste de memória da escala Wechsler não foi realizado na maioria dos pacientes, impossibilitando análises estatísticas.

A análise subjetiva do cuidador acerca do sono do paciente mostrou que 66,6% ($n=10$) dos cuidadores do grupo da trazodona e 60% ($n=9$) dos cuidadores do grupo placebo consideraram o sono melhor ou muito melhor após o tratamento ($p = 0,704$).

Ao final do estudo, nós contatamos por telefone 28 dos 30 pacientes indagando sobre a manutenção do uso da trazodona. Vinte e dois (73,3%) ainda estavam em uso da trazodona, com boa resposta terapêutica. O tempo médio de uso foi de $14,9 \pm 7,0$ meses.

A tabela 5 demonstra os resultados actigráficos e EA dos pacientes da pesquisa.

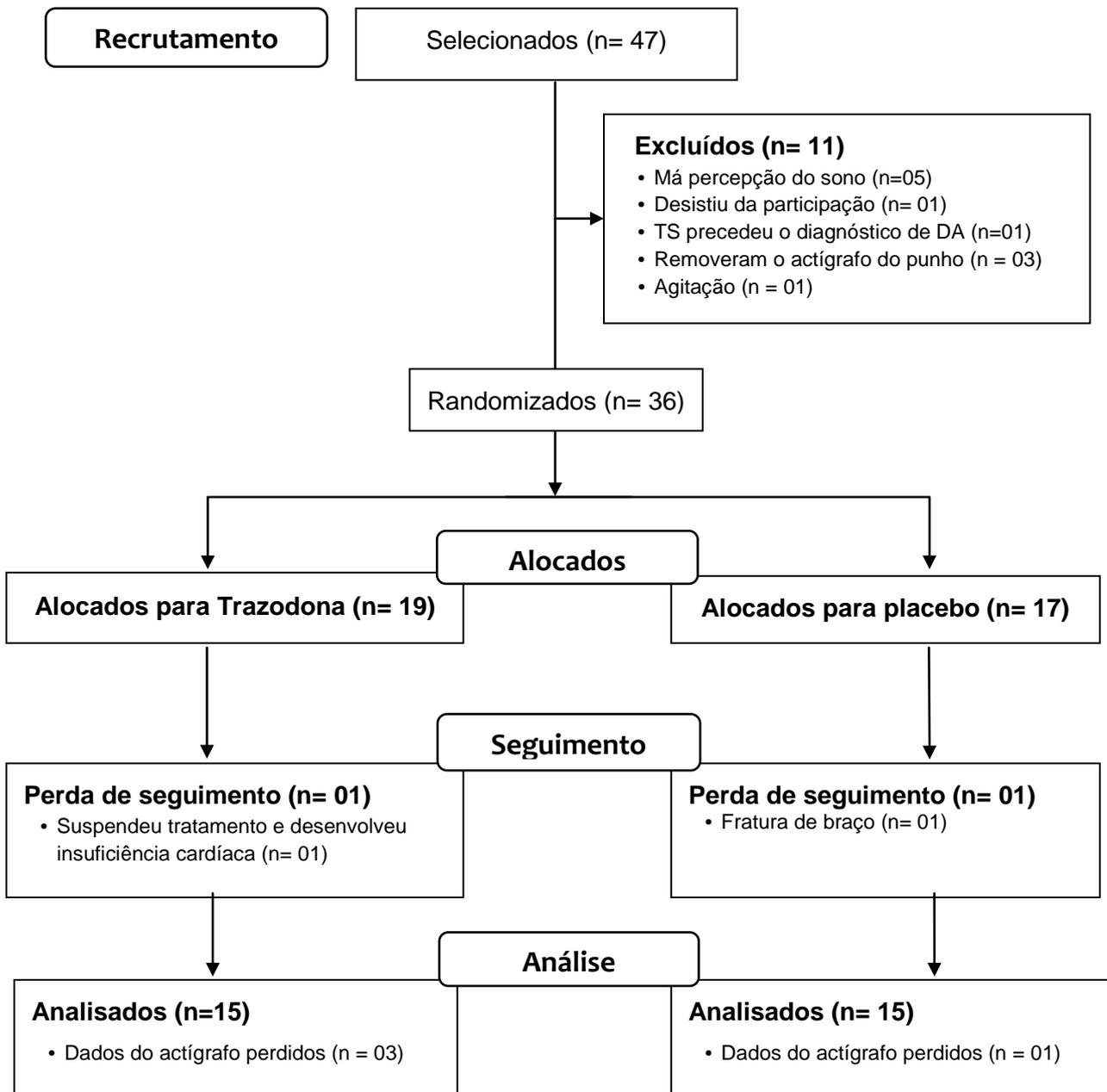


Figura 4- Fluxograma dos sujeitos ao longo da pesquisa.

Tabela 2. Variáveis demográficas e descritivas de base entre os dois grupos.

| Variável | Trazodona n = 15 | Placebo n = 15 | p* |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------|
| Idade em anos | 81,5 ± 9,3 | 80,4 ± 5,5 | 0,707 |
| Gênero | | | 0,121 |
| Feminino | 8 (53,3%) | 12 (80%) | |
| Masculino | 7 (46,7%) | 3 (20%) | |
| Escolaridade | | | 0,334 |
| Analfabeto | 3 (20,0%) | 4 (26,7%) | |
| Até 4 anos | 7 (46,7%) | 3 (20,0%) | |
| 4 anos ou mais | 5 (33,3%) | 8 (53,3%) | |
| Estado Civil | | | 0,795 |
| Casado | 8 (53,3%) | 6 (40,0%) | |
| Viúvo | 5 (33,3%) | 6 (40,0%) | |
| Outros | 2 (13,4%) | 3 (20,0%) | |
| Medicamentos para DA | | | |
| Uso de Anticolinesterásicos | 6 (40,0%) | 10 (66,7%) | 0,143 |
| Uso de Memantina | 3 (20,0%) | 4 (26,7%) | 0,666 |
| Uso de antipsicóticos | | | 0,542 |
| Sim | 1 (6,7%) | 2 (13,3%) | |
| Não | 14 (93,3%) | 13 (86,7%) | |
| Uso de outro hipnótico | | | 1,000 |
| Sim | 1 (6,7%) | 1 (6,7%) | |
| Não | 14 (93,3%) | 14 (93,3%) | |
| Escalas | | | |
| MEEM | 11,4 ± 6,6 | 11,0 ± 5,9 | 0,866 |
| BEHAVE-AD | 12,0 ± 7,1 | 12,4 ± 8,1 | 0,966 |
| KATZ | 6,3 ± 5,5 | 7,6 ± 4,4 | 0,437 |
| CORNELL | 9,2 ± 3,9 | 9,2 ± 6,0 | 0,971 |
| Gravidade - CDR | | | 0,342 |
| Leve | 8 (53,3%) | 4 (26,7%) | |
| Moderada | 4 (26,7%) | 7 (46,6%) | |
| Grave | 3 (20,0%) | 4 (26,7%) | |

Dados expressos em média ± desvio padrão ou número absoluto e proporção entre parênteses para cada grupo de pacientes; *Teste t ou teste de Mann Whitney para variáveis contínuas; teste do χ^2 ou exato de Fisher para variáveis categóricas.

Tabela 3. Variáveis de sono medidas por actigrafia nos dois grupos: antes e após a intervenção.

| Variável | Trazodona Média [IC 95%] | | Placebo Média [IC 95%] | | Diferença trazodona vs placebo [IC 95%] | p* |
|------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|---|-------|
| | Antes | Pós-tratamento | Antes | Pós-tratamento | | |
| NTST (min.) | 292,7 [244,8 – 340,6] | 324,4 [266,3 – 382,5] † | 282,9 [232,3 – 333,5] | 281,9 [225,3 – 338,6] | 42,46 [0,9 – 84,0] | 0,045 |
| WASO (min.) | 224,0 [181,9 – 266,1] | 183,0 [127,0 – 239,0] ‡ | 196,3 [149,4 – 243,1] | 203,4 [149,2 – 257,6] | -20,41 [-60,4 – 19,6] | 0,302 |
| Awakenings (n°) | 27,5 [22,9 – 32,1] | 22,3 [16,1 – 28,4] † | 22,6 [19,2 – 26,1] | 26,0 [19,9 – 32,0] | -3,71 [-8,2 – 0,8] | 0,106 |
| SE (%) | 54,4 [46,4 – 62,5] | 59,1 [49,8 – 68,3] † | 53,6 [44,9 – 62,3] | 50,6 [41,5 – 59,6] | 8,53 [1,9 – 15,1] | 0,013 |
| DTST (min.) | 175,3 [110,4 – 240,2] | 149,8 [104,1 – 195,5] | 121,6 [72,0 – 171,2] | 144,7 [100,2 – 189,3] | 5,12 [-28,2 – 38,4] | 0,753 |
| Naps (n°) | 30,7 [21,6 – 39,8] | 29,6 [24,7 – 34,4] | 27,7 [19,0 – 36,3] | 28,7 [24,0 – 33,5] | 0,84 [-2,6 – 4,3] | 0,623 |

Abreviações: IC= intervalo de confiança; **Min.** = minutos; **n°** = números; **NTST:** tempo total de sono noturno; **WASO:** tempo acordado após iniciar o sono; **SE:** eficiência do sono; **DTST:** tempo total de sono diurno. Comparações dentro do grupo: †p<0,01; ‡p<0,05; *p foi calculado usando análise de covariância (ANCOVA) para mudanças do basal para as 2 semanas de tratamento.

Tabela 4. Variáveis comportamentais, funcionais e cognitivas nos dois grupos: antes após a intervenção.

| Variável | Trazodona Média [IC 95%] | | Placebo Média [IC 95%] | | Diferença trazodona vs placebo [IC 95%] | p* |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-------------------|--|-------|
| | Antes | Pós-tratamento | Antes | Pós-tratamento | | |
| BEHAVE-AD | 12,0 [8,1 – 16,0] | 8,4[6,6 – 10,3] | 12,4 [7,9 – 16,9] | 10,5[8,6– 12,3] | -2,0 [-4,7 – 0,6] | 0,125 |
| Katz | 6,3 [3,2 – 9,4] | 6,9 [5,9 – 7,8] | 7,6 [5,2 – 10,1] | 6,4 [5,4 – 7,3] | 0,5 [-0,8 – 1,8] | 0,437 |
| MEEM | 11,4 [7,7 – 15,1] | 10,6 [9,9 – 11,4] | 11,0 [7,7 – 14,2] | 10,5 [9,8 – 11,3] | 0,1 [-0,9 – 1,1] | 0,866 |
| Dígitos | 5,0 [3,0 – 6,9] | 6,1 [5,2 – 7,0] | 5,7 [3,5 – 7,9] | 5,1 [4,1 – 6,1] | 0,9 [-0,3 – 2,3] | 0,150 |
| Sequência de números/letras | 1,3 [0,6 – 2,0] | 1,2 [0,6 – 1,8] | 0,8 [0,0 – 1,5] | 1,1 [0,4 – 1,9] | 0,0 [-0,9 – 0,9] | 0,958 |
| Aritmética | 3,9 [2,5 – 5,3] | 4,1 [3,7 – 4,6] | 3,5 [1,8 – 5,1] | 3,9 [3,4 – 4,4] | 0,2 [-0,4 – 0,9] | 0,453 |
| Códigos | 1,6 [-0,6 – 3,9] | 2,2 [0,9 – 3,4] | 2,4 [-0,2 – 5,0] | 1,6 [0,1 – 3,0] | 0,6 [-1,3 – 2,4] | 0,528 |
| Procurar símbolos | 1,1 [-0,3 – 2,6] | 2,2 [1,3 – 3,2] | 2,6 [0,0 – 5,1] | 3,2 [2,1 – 4,3] | -0,9 [-2,4 – 0,5] | 0,191 |

Abreviações: IC = intervalo de confiança; **MEEM** = Mini-exame do Estado Mental; *p foi calculado usando análise de covariância (ANCOVA) para mudanças do basal para as 2 semanas de tratamento.

Tabela 5. Resultados das medidas actimétricas e EA dos pacientes da pesquisa.

| Pac | NTST1 | NTST2 | WASO1 | WASO2 | SE1 | SE2 | AWA1 | AWA2 | DTST1 | DTST2 | NAPS1 | NAPS2 | EA |
|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|-----------------------|
| ACA | 239,45 | 295,71 | 297,68 | 255,14 | 41,92 | 57,45 | 29,85 | 29,21 | 228,14 | 308,85 | 45,42 | 58,78 | |
| AFS | 279,34 | 352,50 | 259,95 | 149,43 | 61,37 | 78,94 | 26,71 | 13,57 | 88,28 | 103,78 | 23,00 | 22,21 | Dispepsia e diarreia |
| AJ | 293,26 | 424,37 | 180,74 | 62,05 | 80,22 | 82,52 | 32,78 | 24,57 | 91,87 | 107,92 | 15,75 | 25,00 | |
| AS | 226,32 | 267,10 | 172,82 | 245,19 | 47,33 | 51,56 | 25,86 | 25,79 | 264,00 | 291,38 | 56,00 | 53,84 | |
| ATO | 350,92 | 292,07 | 183,93 | 219,75 | 51,43 | 45,12 | 21,42 | 20,00 | 179,57 | 239,78 | 20,14 | 23,57 | |
| IJB | 324,76 | 317,01 | 197,24 | 202,78 | 59,46 | 61,06 | 38,14 | 33,07 | 62,42 | 43,14 | 17,57 | 7,20 | |
| JFB | 236,33 | 310,00 | 132,78 | 77,24 | 53,21 | 65,27 | 18,00 | 13,66 | 72,37 | 122,00 | 18,00 | 21,64 | |
| JHS | 383,27 | 382,95 | 264,57 | 221,95 | 74,73 | 66,27 | 16,00 | 18,85 | 181,00 | 215,76 | 34,85 | 38,92 | |
| LBS | 439,82 | 508,40 | 172,18 | 111,52 | 69,00 | 80,11 | 26,14 | 20,07 | 43,85 | 26,78 | 9,71 | 6,71 | Coriza |
| LGS | 282,55 | 276,22 | 150,60 | 192,57 | 61,24 | 58,14 | 23,71 | 18,43 | 332,71 | 243,78 | 44,28 | 44,50 | Irritabilidade |
| MDS | 476,92 | 535,78 | 135,50 | 78,93 | 65,70 | 84,35 | 35,71 | 18,78 | 397,57 | 425,21 | 49,12 | 46,61 | Edema de MMII |
| MFL | 196,58 | 196,79 | 296,27 | 270,04 | 32,30 | 34,56 | 24,14 | 20,33 | 119,00 | 100,58 | 21,37 | 21,00 | |
| MNOL | 200,19 | 221,44 | 240,37 | 208,91 | 39,34 | 50,84 | 16,14 | 10,57 | 18,62 | 14,84 | 8,10 | 7,69 | |
| RHM | 241,59 | 300,09 | 267,41 | 240,90 | 46,80 | 56,64 | 34,57 | 34,71 | 228,42 | 226,46 | 46,14 | 47,38 | |
| RJS | 219,66 | 259,19 | 408,44 | 339,01 | 32,87 | 40,27 | 44,00 | 30,85 | 322,00 | 352,15 | 51,11 | 53,84 | |
| AMAA* | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Agitação |
| AAB | 385,54 | 366,26 | 21,12 | 91,10 | 66,20 | 58,63 | 18,44 | 28,00 | 317,37 | 371,21 | 64,00 | 59,14 | |
| ALM | 202,88 | 244,42 | 218,39 | 200,57 | 43,17 | 48,08 | 29,57 | 28,85 | 212,16 | 219,71 | 48,00 | 47,07 | |
| AMRJ | 355,88 | 227,40 | 156,54 | 204,92 | 82,12 | 60,24 | 20,14 | 15,00 | 60,28 | 33,35 | 11,00 | 8,42 | |
| CMRS | 126,83 | 140,08 | 195,87 | 268,37 | 26,41 | 24,33 | 16,42 | 20,53 | 154,57 | 120,21 | 36,71 | 32,71 | Prurido |
| DSF | 289,71 | 209,53 | 323,57 | 332,97 | 40,24 | 29,10 | 31,57 | 40,29 | 263,28 | 193,64 | 41,28 | 41,57 | Piora da memória |
| DSLDD | 215,36 | 280,19 | 260,36 | 274,80 | 39,07 | 46,67 | 22,57 | 29,36 | 48,42 | 102,92 | 8,00 | 10,57 | |
| EDP | 205,26 | 229,00 | 140,51 | 172,85 | 43,34 | 45,04 | 25,11 | 26,42 | 43,77 | 31,69 | 13,44 | 13,46 | |
| FGS | 239,74 | 223,99 | 268,39 | 225,86 | 46,78 | 50,47 | 20,85 | 18,00 | 37,83 | 39,78 | 15,00 | 14,28 | |
| FM | 328,98 | 275,18 | 122,74 | 187,68 | 63,26 | 51,16 | 29,14 | 28,86 | 100,57 | 113,28 | 28,57 | 33,78 | Ansiedade |
| JRSE | 248,20 | 281,76 | 294,23 | 224,15 | 56,47 | 62,00 | 28,29 | 21,41 | 199,71 | 193,93 | 32,42 | 35,43 | |
| JSM | 362,45 | 424,04 | 188,13 | 171,25 | 65,85 | 59,05 | 19,00 | 24,93 | 96,71 | 132,64 | 31,28 | 31,78 | Ansiedade e dispepsia |
| LMA | 271,88 | 268,28 | 247,25 | 219,35 | 51,41 | 53,13 | 18,28 | 17,14 | 117,14 | 129,15 | 29,28 | 28,00 | |
| MJGP | 240,84 | 331,54 | 173,35 | 123,95 | 47,19 | 62,35 | 11,80 | 15,00 | 100,00 | 114,25 | 27,42 | 27,75 | |
| MLA | 272,93 | 235,56 | 263,92 | 159,08 | 50,80 | 46,64 | 31,71 | 18,50 | 28,14 | 83,00 | 11,14 | 12,23 | |
| MAST | 497,63 | 433,98 | 69,79 | 97,15 | 81,76 | 77,32 | 16,42 | 14,35 | 44,57 | 70,00 | 17,85 | 16,92 | |

* Paciente do grupo trazodona excluído após randomização. Sombreado é o grupo que usou placebo.

5. DISCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo da trazodona 50mg no tratamento do transtorno do sono na doença de Alzheimer. Os resultados do nosso estudo indicam eficácia dessa medicação nesse grupo de pacientes, melhorando o tempo total de sono noturno e a eficiência do sono, sem impacto negativo na sonolência diurna.

Fundamentado nos dados de actigrafia iniciais e nos critérios rígidos de inclusão e exclusão, nossa amostra seguramente apresentava sono de má qualidade, com período médio de sono noturno de 288 minutos, eficiência de sono de 54% e número médio de despertares noturnos igual a 25. Singer e colaboradores observaram uma elevada média de sono diurno (151 ± 96 minutos), similar aos nossos pacientes (148 ± 106 minutos), o que evidencia que o TS primário para muitos pacientes com DA encontra-se na distribuição do sono diurno, mais do que na quantidade de sono total (Singer, Tractenberg et al. 2003).

De fato, os TS observados no *baseline* foram bastante frequentes e demonstram a variabilidade e a sobreposição desses sintomas. A literatura reporta os mesmos achados: perambulação noturna, o *sundowning* (confusão ao entardecer/anoitecer), dificuldade para pegar e manter o sono, sono fragmentado e inversão do ciclo sono vigília (Ancoli-Israel, Klauber et al. 1994; Van Someren 2000). Do ponto de vista polissonográfico, idosos dementes com TS apresentam redução do sono de ondas lentas (fase 3 e 4) e sono REM, além de um padrão polifásico em detrimento de um padrão monofásico (dormir somente à noite).

Existem poucos e controversos estudos na literatura acerca do uso de fármacos para o tratamento dos TS em pacientes com DA. McCarten e colaboradores, em um estudo placebo controlado, não encontraram eficácia do triazolam 0,125mg no sono de sete pacientes com DA (McCarten, Kovera et al. 1995). Singer e colaboradores testaram a administração de melatonina (2,5 ou 10mg de liberação retardada, ou placebo) em 157 pacientes com DA durante um período de 8 semanas (Singer, Tractenberg et al. 2003). Monitorados por

actigrafia, o sono não foi significativamente melhorado pela melatonina ou placebo. Savaskan e colaboradores estudaram os efeitos da quetiapina e haloperidol na possível modificação do ritmo sono-vigília em 22 pacientes com DA (Savaskan, Schnitzler et al. 2006). Apesar de o TS não ser o objetivo primário da pesquisa, eles observaram que a quetiapina 25 a 200mg melhorou os parâmetros do sono nesses pacientes, notadamente encurtando os despertares noturnos ($p=0,023$) no final de 5 semanas de tratamento comparado ao basal. Nenhuma das drogas teve efeito no ritmo sono-vigília. Estudo japonês, controlado, mas não randomizado, avaliou com actigrafia os efeitos da vitamina B12 associada a terapia de luz intensa (BLT) no ritmo circadiano de 28 pacientes com DA em diferentes estágios da doença (Ito, Yamadera et al. 2001). Eles sugerem que a presença da vitamina B12 provavelmente aumentou a sensibilidade para a BLT em estágios avançados de DA. Shelton e Hocking descreveram 2 casos de idosos com DA e TS que, após não responderem ao tratamento com benzodiazepínicos, trazodona e neurolépticos, apresentaram boa resposta ao tratamento com 10 a 15mg de zolpidem (Shelton and Hocking 1997).

Não existem estudos randomizados e controlados com placebo avaliando os antidepressivos nos TS em pacientes com demência. Por outro lado, a prescrição *offlabel* dessas medicações para os TS aumentou substancialmente nas últimas décadas, e diversos autores enfatizam a necessidade de estudos adequadamente delineados para clarificar o assunto (Wiegand 2008; McCall and McCall 2012; Zhou, Jung et al. 2012).

Nossa experiência clínica no tratamento dos TS em pacientes com demência corrobora com as dificuldades encontradas nesse campo. Em estudo retrospectivo com 16 pacientes portadores de demência, o uso da mianserina 30mg mostrou-se eficiente no tratamento dos TS em 62,5% dos pacientes (Camargos, Oliveira et al. 2012). Nesse estudo não foi utilizado método objetivo de análise, como polissonografia ou actigrafia, mas apenas o item do NPI que avalia os distúrbios comportamentais noturnos (*Nighttime Behavior items*).

Apesar do seu extenso uso na prática clínica, e exceto por alguns estudos com intervenção voltada para o controle comportamental (Kitamura, Kudo et al. 2006; Lopez-Pousa, Garre-Olmo et al. 2008), há poucos estudos com a trazodona no âmbito das demências. Em estudo observacional realizado no Centro de Medicina do Idoso da Universidade de Brasília em 2008 foi avaliado retrospectivamente o papel da trazodona no tratamento dos TS em pacientes com demência (65% deles com DA). Observou-se que 34 pacientes utilizaram trazodona na dose de 50mg e um paciente na dose de 100mg sem EA significativos, e que cerca de 2/3 deles apresentaram melhora das queixas de sono segundo avaliação realizada pelo NPI. O tempo médio de uso da medicação foi de $8,1 \pm 4$ meses (Camargos, Pandolfi et al. 2011).

A maioria dos estudos avaliando a trazodona no tratamento dos TS foi realizada em pacientes com depressão (Tabela 6) (Camargos, Pandolfi et al. 2011). Saletu-Zyhlarz e colaboradores (Saletu-Zyhlarz, Abu-Bakr et al. 2002), usando polissonografia, avaliaram 11 indivíduos com depressão e TS e compararam com 11 indivíduos saudáveis, observando melhora nos parâmetros do sono com o uso de 100 mg/dia de trazodona. Houve aumento do sono, redução dos despertares noturnos e do despertar precoce. Esse estudo também demonstrou melhora na qualidade subjetiva, na eficiência do sono, memória numérica e queixas somáticas.

Tabela 6. Variáveis polissonográficas do sono com o uso da trazodona em estudos selecionados (Camargos, Pandolfi et al. 2011).

| Estudos | (Mouret, Lemoine et al. 1988) | (Scharf and Sachais 1990) | (van Bommel, Havermans et al. 1992) | (Montgomery, Oswald et al. 1983) | (Haffmans and Vos 1999) | (Suzuki, Yamadera et al. 2002) | (Kaynak, Kaynak et al. 2004) | (Ware and Pittard 1990) |
|-------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|--------------------------------|---|-------------------------|
| Idade (média) | ‡ | 30.1 | 43.5 | 61 | 44 | 23.9 | 42 | 24 |
| Latência do sono | ↓ | ↓ | → | → | → | → | → | → |
| % estágio 2 | ↑ | → | → | ↑ | ↑ | ↓ | → | → |
| % estágio 3 e 4 | ↑ | ↑ | → | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ |
| Latência/REM | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | → | → | → | ↑* |
| % REM | ‡ | → | ↓ | ↓ | ↓ | → | → | → |
| TTS | ↑ | ↑ | → | → | → | → | ↑ | → |
| Despertares | ↓ | ↓ | → | ↓ | ↓ | ‡ | ↓ | ↓* |
| Dose(mg/dia) | 400-600 | 150-400 | 300-400 | 150 | 50 | 50-100 | 100 | 200 |
| Características | Depressão | Depressão | Depressão | Insones | TS devido IMAO | Voluntários saudáveis | Tratados com antidepressivos estimulantes | Jovens saudáveis |

* Não significante; ↓ redução; ↑ aumento; → não mudou; ‡ não avaliado; TS: Transtorno do Sono; IMAO: inibidor reversível da monoamina oxidase A.

Estudos com a trazodona utilizando polissonografia confirmam nossos achados no que se refere aos parâmetros de sono, especialmente no NTST e despertares noturnos. Kaynak e colaboradores, em um estudo duplo-cego, estudaram o efeito do placebo ou trazodona 100mg por uma semana em 20 pacientes mulheres com insônia secundária ao uso de inibidores da recaptção de serotonina (Kaynak, Kaynak et al. 2004). O uso da trazodona melhorou significativamente alguns parâmetros do sono comparado aos valores basais, aumentando o NTST ($382,1 \pm 57,9$ para $435,0 \pm 34,0$ minutos, $p < 0,01$), a eficiência do sono ($79,8 \pm 12,0$ para $90,0 \pm 7\%$, $p < 0,01$) e reduzindo o número de despertares noturnos ($25,1 \pm 11,0$ para $13,0 \pm 6,0$ $p < 0,01$). Haffmans e colaboradores avaliaram a eficácia da trazodona 50mg no tratamento de sete pacientes que desenvolveram insônia durante o tratamento com brofaromina (inibidor reversível da monoamina oxidase A) (Haffmans and Vos 1999). Trazodona significativamente reduziu o número de despertares ($p = 0,019$), mas não o NTST.

É possível que o efeito da trazodona na percepção do sono por parte do cuidador seja em decorrência da redução dos despertares noturnos (Roth, McCall et al. 2011).

Interessante observação acerca da tolerância pode ser inferida do nosso estudo. Em uma análise *post hoc*, a média de tempo do uso da trazodona foi de quase 15 meses, levando ainda em consideração que muitos pacientes entraram na pesquisa há menos de um ano de seu término, o que pode ter reduzido essa média. Esse achado sugere que o benefício em longo prazo da trazodona foi mantido. Não existem estudos avaliando a tolerância da trazodona quando usada para o tratamento dos TS, mesmo porque os estudos geralmente são de curto prazo (James and Mendelson 2004). Futuros estudos são necessários para responder essa questão.

Em geral, a trazodona foi bem tolerada e os eventos adversos a ela relacionados foram brandos, dado compatível com outros estudos (Saletu-Zyhlarz, Abu-Bakr et al. 2002; Kaynak,

Kaynak et al. 2004). A boa tolerância somada à baixa frequência de eventos adversos corroboram com a boa adesão observada ao fármaco.

Apesar de alguns estudos reportarem eventos sérios relacionados à trazodona, como priapismo e arritmia cardíaca, esses eventos são incomuns. Estima-se que a frequência de priapismo seja geralmente reportada como 1 caso em 6.000 pacientes que usam a droga (Tummala and Zajecka 2002). Pacientes com alto risco para desenvolver priapismo incluem pacientes com anemia ou traço falciforme, leucemia, disfunção do sistema nervoso autônomo ou estados de hipercoagulabilidade (Jayaram and Rao 2005). Priapismo não é dose dependente e pode ocorrer com doses diárias que variam de 50 a 400mg (Warner, Peabody et al. 1987). A indução de arritmias cardíacas pode ocorrer em pacientes com doença cardíaca pré-existente (James and Mendelson 2004).

Um resultado secundário que merece debate é a influência da trazodona em funções cognitivas. Apesar de não constituir o objetivo principal do estudo, nossos resultados não demonstraram impacto negativo nos testes propostos. Ao contrário, ainda que não estatisticamente significativa, houve melhora em testes que avaliam atenção (dígitos diretos e inversos), velocidade de processamento (códigos e símbolos) e memória operacional (aritmética). Similarmente, estudo realizado em 1986 avaliou a influência da trazodona 100mg comparada com amitriptilina 50mg ou placebo, e demonstrou que a trazodona não teve influência significativa no processamento de informações, atenção ou tarefas motoras-visuais (Burns, Moskowitz et al. 1986). Entretanto, estudo recente avaliou o impacto no sono e os efeitos cognitivos e psicomotores durante o dia da trazodona 50mg em 16 insones com idade entre 18 e 65 anos, no primeiro e 7º dia de uso. Usando testes diferentes dos nossos, essa pesquisa demonstrou efeito estatisticamente significativo na memória de curto prazo, aprendizado verbal, equilíbrio e resistência muscular do braço. A divergência entre esses resultados e os nossos tem justificativas. Primeiro, nossa amostra já apresentava déficit

cognitivo estabelecido, uma vez que são pacientes com demência em fase moderada a grave. Segundo, nossos testes foram aplicados 14 dias após o início da medicação, possibilitando talvez um arrefecimento dos efeitos cognitivos da trazodona no decorrer dessas duas semanas. Por fim, considerando que idosos com demência apresentam reduzida quantidade de sono REM e sono de ondas lentas, é possível que a trazodona tenha aumentado essa quantidade, compensando possíveis perdas secundárias ao mecanismo de sedação da trazodona (Montgomery, Oswald et al. 1983; Mouret, Lemoine et al. 1988; Scharf and Sachais 1990; Haffmans and Vos 1999; Kaynak, Kaynak et al. 2004). A dependente relação entre consolidação da memória e sono de ondas lentas já é estabelecida na literatura (Stickgold and Walker 2013).

Curiosamente, a análise subjetiva do cuidador acerca do sono do paciente após a intervenção não apontou diferenças estatisticamente significantes entre a trazodona e o placebo. Cerca de 60% dos cuidadores do grupo placebo referiram sono melhor ou muito melhor após o tratamento. De fato, a má percepção do sono é frequentemente observada em informações adquiridas de cuidadores de pacientes com demência (McCurry, Vitiello et al. 2006). Notadamente, na prática clínica observamos baixa acurácia das informações dos cuidadores, reduzida aderência do cuidador e dificuldade em objetivamente avaliar a quantidade de horas dormidas à noite. Por outro lado, nós poderíamos esperar que não houvesse resposta ao placebo por se tratarem de pacientes com demência. Entretanto, cuidadores podem ter implementado algumas adaptações ou mudanças ambientais e comportamentais que acabaram por melhorar a percepção do sono pelo cuidador. Isso reforçaria que a higiene do sono pode ser efetiva nesses pacientes, como a literatura sugere (David, Zeitzer et al. 2010). Essa explicação também pode justificar o fato de 1/3 dos pacientes do grupo placebo ganhar ao menos 30 minutos de NTST mensurado pela actigrafia.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, o cálculo de tamanho da amostra não foi realizado antes da pesquisa. O tamanho da amostra pode ser vista como uma limitação, ainda que no nosso ponto de vista uma amostra mais robusta poderia reforçar nossos achados. Segundo, dificuldades técnicas com o aparelho de actigrafia ocorreram, visto que três pacientes removeram reiteradamente o actígrafo e os dados de quatro pacientes que finalizaram o estudo não puderam ser recuperados. Esse aporte de sete pacientes na amostra final contribuiria para a robustez das análises, embora essas sejam situações recorrentes em estudos com actigrafia (Camargos, Louzada et al. 2013). Terceiro, uma avaliação com polissonografia não foi realizada, o que poderia descartar alguns pacientes que apresentassem transtornos primários do sono, como a SAOS, por exemplo. Por outro lado, actigrafia e polissonografia têm mostrado uma concordância de 81 a 91%, o que afiança as análises realizadas. Nessa pesquisa o uso desse método seguramente aumentaria os custos da pesquisa. Uma quarta limitação é a má qualidade do preenchimento do diário do sono pelos cuidadores durante os 21 dias de pesquisa, prejudicando análises de variáveis que dependem diretamente do tempo na cama, como a latência e eficiência do sono. Por fim, é possível que apenas duas semanas de intervenção sejam insuficientes para avaliar a segurança da medicação em longo prazo.

6. CONCLUSÕES

Em suma, esse estudo provê evidência robusta de que indivíduos com DA e TS se beneficiam do uso da trazodona 50mg à noite. Esse fármaco se mostrou seguro e eficaz nessa amostra. Não houve impacto da trazodona na cognição desses pacientes.

7. REFERÊNCIAS

- Alexopoulos, G. S., R. C. Abrams, et al. (1988). "Cornell Scale for Depression in Dementia." Biol Psychiatry **23**(3): 271-284.
- Ancoli-Israel, S., P. Clopton, et al. (1997). "Use of wrist activity for monitoring sleep/wake in demented nursing-home patients." Sleep **20**(1): 24-27.
- Ancoli-Israel, S., R. Cole, et al. (2003). "The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms." Sleep **26**(3): 342-392.
- Ancoli-Israel, S., M. R. Klauber, et al. (1994). "Sleep in non-institutionalized Alzheimer's disease patients." Aging (Milano) **6**(6): 451-458.
- APA (1994). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC, American Psychiatric Association.
- Borbely, A. A. and P. Achermann (1999). "Sleep homeostasis and models of sleep regulation." J Biol Rhythms **14**(6): 557-568.
- Bossini, L., I. Casolaro, et al. (2012). "Off-label uses of trazodone: a review." Expert Opin Pharmacother **13**(12): 1707-1717.
- Burns, M., H. Moskowitz, et al. (1986). "A comparison of the effects of trazodone and amitriptyline on skills performance by geriatric subjects." J Clin Psychiatry **47**(5): 252-254.
- Camargos, E., M. Pandolfi, et al. (2011). "Incidence of sleep disorders in patients with Alzheimer disease." einstein **9**(4): 461 - 465.
- Camargos, E. F., F. M. Louzada, et al. (2013). "Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: application, usefulness, and challenges." Sleep Med Rev **18**(1): ahead-of-print. DOI:10.1016/j.smrv.2013.1001.1006.
- Camargos, E. F., L. F. Oliveira, et al. (2012). "Mianserin for the treatment of sleep disorders in patients with dementia: a retrospective open-label study." J Clin Psychopharmacol **32**(4): 576-578.
- Camargos, E. F., M. B. Pandolfi, et al. (2011). "Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study." Arq Neuropsiquiatr **69**(1): 44-49.
- Camargos, E. F., A. B. Souza, et al. (2012). "Use of psychotropic medications by caregivers of elderly patients with dementia: is this a sign of caregiver burden?" Arq Neuropsiquiatr **70**(3): 169-174.
- Cerejeira, J., L. Lagarto, et al. (2012). "Behavioral and psychological symptoms of dementia." Front Neurol **3**: 73.
- Cohen-Mansfield, J., P. Werner, et al. (1995). "Sleep and agitation in agitated nursing home residents: an observational study." Sleep **18**(8): 674-680.
- Cummings, J. L., M. Mega, et al. (1994). "The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia." Neurology **44**(12): 2308-2314.
- David, R., J. Zeitzer, et al. (2010). "Non-pharmacologic management of sleep disturbance in Alzheimer's disease." J Nutr Health Aging **14**(3): 203-206.
- Delgado, A. B. and M. L. Lima (2001). "Contributo para a validação concorrente de uma medida de adesão aos tratamentos." Psicologia, Saúde & Doenças **2**: 81-100.
- Dowling, G. A., E. M. Hubbard, et al. (2005). "Effect of morning bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer's disease." Int Psychogeriatr **17**(2): 221-236.
- Elmstahl, S., I. Stenberg, et al. (1998). "Behavioral disturbances and pharmacological treatment of patients with dementia in family caregiving: a 2-year follow-up." Int Psychogeriatr **10**(3): 239-252.
- Erman, M. K. (2008). "Is it a sleeping pill?" Primary Psychiatry **15**(1): 34-36.

- Fauth, E. B., S. H. Zarit, et al. (2006). "Behavioral and psychological symptoms of dementia and caregivers' stress appraisals: intra-individual stability and change over short-term observations." Aging Ment Health **10**(6): 563-573.
- Ferri, C. P., M. Prince, et al. (2005). "Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study." Lancet **366**(9503): 2112-2117.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). ""Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.
- Friedmann, P. D., J. S. Rose, et al. (2008). "Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: a double-blind, placebo-controlled trial." Alcohol Clin Exp Res **32**(9): 1652-1660.
- Haffmans, P. M. and M. S. Vos (1999). "The effects of trazodone on sleep disturbances induced by brofaromine." Eur Psychiatry **14**(3): 167-171.
- Hughes, C. P., L. Berg, et al. (1982). "A new clinical scale for the staging of dementia." Br J Psychiatry **140**: 566-572.
- Ito, T., H. Yamadera, et al. (2001). "Effects of vitamin B12 on bright light on cognitive and sleep-wake rhythm in Alzheimer-type dementia." Psychiatry Clin Neurosci **55**(3): 281-282.
- James, S. P. and W. B. Mendelson (2004). "The use of trazodone as a hypnotic: a critical review." J Clin Psychiatry **65**(6): 752-755.
- Jayaram, G. and P. Rao (2005). "Safety of trazodone as a sleep agent for inpatients." Psychosomatics **46**(4): 367-369.
- Junior, E., P. Caramelli, et al. (1998). "Estudo epidemiológico populacional de demência na cidade de Catanduva – estado de São Paulo – Brasil." Rev. psiquiatr. clín. (São Paulo) **25**(2): 70-73.
- Katz, S. (1983). "Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living." J Am Geriatr Soc **31**(12): 721-727.
- Kaynak, H., D. Kaynak, et al. (2004). "The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants." Sleep Med **5**(1): 15-20.
- Kitamura, Y., Y. Kudo, et al. (2006). "[Trazodone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in Alzheimer's disease: a retrospective study focused on the aggression and negativism in caregiving situations]." No To Shinkei **58**(6): 483-488.
- Kurzthaler, I., M. Wambacher, et al. (2005). "Alcohol and benzodiazepines in falls: an epidemiological view." Drug Alcohol Depend **79**(2): 225-230.
- Lopez-Pousa, S., J. Garre-Olmo, et al. (2008). "Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study." Arch Gerontol Geriatr **47**(2): 207-215.
- Martin, J. L. and A. D. Hakim (2011). "Wrist actigraphy." Chest **139**(6): 1514-1527.
- McCall, C. and W. V. McCall (2012). "What Is the Role of Sedating Antidepressants, Antipsychotics, and Anticonvulsants in the Management of Insomnia?" Current Psychiatry Reports **14**(5): 494-502.
- McCarten, J. R., C. Kovera, et al. (1995). "Triazolam in Alzheimer's disease: pilot study on sleep and memory effects." Pharmacol Biochem Behav **52**(2): 447-452.
- McCurry, S. M., R. G. Logsdon, et al. (1999). "Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients." J Geriatr Psychiatry Neurol **12**(2): 53-59.
- McCurry, S. M., K. C. Pike, et al. (2011). "Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial." J Am Geriatr Soc **59**(8): 1393-1402.
- McCurry, S. M., M. V. Vitiello, et al. (2006). "Factors associated with caregiver reports of sleep disturbances in persons with dementia." Am J Geriatr Psychiatry **14**(2): 112-120.

- McKhann, G., D. Drachman, et al. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." *Neurology* **34**(7): 939-944.
- Montgomery, I., I. Oswald, et al. (1983). "Trazodone enhances sleep in subjective quality but not in objective duration." *Br J Clin Pharmacol* **16**(2): 139-144.
- Moraes, W. A. S., D. Poyares, et al. (2008). "Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo-controlled study." *Chest* **133**(3): 677-683.
- Moraes, W. A. S., D. R. Poyares, et al. (2006). "The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study." *Sleep* **29**(2): 199-205.
- Morgenthaler, T., C. Alessi, et al. (2007). "Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007." *Sleep* **30**(4): 519-529.
- Morisky, D. E., L. W. Green, et al. (1986). "Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence." *Med Care* **24**(1): 67-74.
- Most, E. I., S. Aboudan, et al. (2012). "Discrepancy Between Subjective and Objective Sleep Disturbances in Early- and Moderate-Stage Alzheimer Disease." *Am J Geriatr Psychiatry* **20**(3): 460-467.
- Mouret, J., P. Lemoine, et al. (1988). "Effects of trazodone on the sleep of depressed subjects-- a polygraphic study." *Psychopharmacology (Berl)* **95 Suppl**: S37-43.
- Mulin, E., J. M. Zeitzer, et al. (2011). "Relationship between apathy and sleep disturbance in mild and moderate Alzheimer's disease: an actigraphic study." *J Alzheimers Dis* **25**(1): 85-91.
- Reisberg, B., S. R. Auer, et al. (1997). "Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) Rating Scale." *International Psychogeriatrics* **8**(SupplementS3): 301-308.
- Rosen, W. G., R. D. Terry, et al. (1980). "Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias." *Ann Neurol* **7**(5): 486-488.
- Roth, A. J., W. V. McCall, et al. (2011). "Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs." *J Sleep Res* **20**(4): 552-558.
- Rovner, B. W., A. David, et al. (1988). "Self-care capacity and anticholinergic drug levels in nursing home patients." *Am J Psychiatry* **145**(1): 107-109.
- Sadeh, A. (2011). "The role and validity of actigraphy in sleep medicine: An update." *Sleep Med Rev* **15**(4): 259-267.
- Saletu-Zyhlarz, G. M., M. H. Abu-Bakr, et al. (2002). "Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **26**(2): 249-260.
- Savaskan, E., C. Schnitzler, et al. (2006). "Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine." *Int J Neuropsychopharmacol* **9**(5): 507-516.
- Scharf, M. B. and B. A. Sachais (1990). "Sleep laboratory evaluation of the effects and efficacy of trazodone in depressed insomniac patients." *J Clin Psychiatry* **51 Suppl**: 13-17.
- Serfaty, M., S. Kennell-Webb, et al. (2002). "Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia." *Int J Geriatr Psychiatry* **17**(12): 1120-1127.
- Shelton, P. S. and L. B. Hocking (1997). "Zolpidem for dementia-related insomnia and nighttime wandering." *Ann Pharmacother* **31**(3): 319-322.
- Singer, C., R. E. Tractenberg, et al. (2003). "A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease." *Sleep* **26**(7): 893-901.
- Stickgold, R. and M. P. Walker (2013). "Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing." *Nat Neurosci* **16**(2): 139-145.
- Suzuki, H., H. Yamadera, et al. (2002). "Effects of trazodone and imipramine on the biological rhythm: an analysis of sleep EEG and body core temperature." *J Nippon Med Sch* **69**(4): 333-341.

- Tractenberg, R. E., C. M. Singer, et al. (2003). "The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease." J Sleep Res **12**(4): 331-337.
- Tummala, R. and J. M. Zajecka (2002). "Tricyclics: still solid performers for the savvy psychiatrist." Curr Psychiatry **1**: 2-8.
- van Bommel, A. L., R. G. Havermans, et al. (1992). "Effects of trazodone on EEG sleep and clinical state in major depression." Psychopharmacology (Berl) **107**(4): 569-574.
- Van Someren, E. J. (2000). "Circadian and sleep disturbances in the elderly." Exp Gerontol **35**(9-10): 1229-1237.
- Vitiello, M. V. and S. Borson (2001). "Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment." CNS Drugs **15**(10): 777-796.
- Ware, J. C. and J. T. Pittard (1990). "Increased deep sleep after trazodone use: a double-blind placebo-controlled study in healthy young adults." J Clin Psychiatry **51** Suppl: 18-22.
- Warner, M. D., C. A. Peabody, et al. (1987). "Trazodone and priapism." J Clin Psychiatry **48**(6): 244-245.
- Wechsler, D. (1997). WAIS-III Wechsler adult intelligence scale. San Antonio, Tex., Psychological Corporation: Manual.
- Wechsler, D. (1997b). WMS-III Wechsler memory scale. SanAntonio, Tex., Psychological Corporation: Manual.
- Wiegand, M. H. (2008). "Antidepressants for the treatment of insomnia : a suitable approach?" Drugs **68**(17): 2411-2417.
- Yesavage, J. A., L. Friedman, et al. (2003). "Development of diagnostic criteria for defining sleep disturbance in Alzheimer's disease." J Geriatr Psychiatry Neurol **16**(3): 131-139.
- Zhou, Q. P., L. Jung, et al. (2012). "The management of sleep and circadian disturbance in patients with dementia." Curr Neurol Neurosci Rep **12**(2): 193-204.

8. ANEXOS

ANEXO 1

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa – FM/UnB



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos

ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro de Projeto: CEP-FM 084/2009.

Título: "Ensaio clínico Randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, da trazodona no tratamento de distúrbios do sono em pacientes com doença de Alzheimer".

Pesquisador Responsável: Einstein Francisco de Camargo.

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento, declaração de responsabilidade, protocolo de pesquisa, termo de consentimento livre e esclarecido, cronograma, bibliografia pertinente e currículo (s) de pesquisador (es).

Data de entrega: 15/10/2009.

Proposição do (a) relato (a)

Aprovação

Não aprovação.

Data da primeira análise pelo CEP-FM/UNB: 06/11/2009.

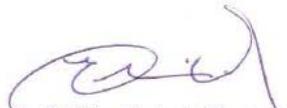
Data do parecer final do projeto pelo CEP-FM/UNB: 09/12/2009.

PARECER

Com base na Resolução CNS/MS nº 196/96 e resoluções posteriores, que regulamentam a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília decidiu **APROVAR**, conforme parecer do (a) relator (a) o projeto de pesquisa acima especificado, quanto aos seus aspectos éticos.

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP, assim como a notificação imediata de eventos adversos graves;
2. O (s) pesquisador (es) deve (m) apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM.

Brasília, 10 de Dezembro de 2009.



Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina-UnB

ANEXO 2

Termo de consentimento livre e esclarecido



Termo de Consentimento

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

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

Dentre os remédios usados para o tratamento desses problemas do sono estão os antidepressivos, como a trazodona, geralmente utilizada em dose muito abaixo da dose ideal para o tratamento da depressão. É uma droga bastante segura e eficiente.

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

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

Neste trabalho haverá dois grupos de pacientes. Um que receberá o comprimido de trazodona e outro que receberá o placebo. Essa escolha é por sorteio.

Os riscos inerentes à medicação (trazodona) são bastante raros e incomuns, principalmente nesta dose de 50mg, considerada uma dose baixa.

O tempo de seguimento será de 2 semanas, com 2 visitas pré-estabelecidas, ou seja, no início do estudo e outra no final de 2 semanas. O cuidador e o paciente deverão procurar o Centro em todas essas fases.

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

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

Em qualquer etapa do estudo, é permitido seu acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas ou mesmo atendimento médico relacionado ao medicamento. O principal investigador é o Dr. Einstein F. de Camargos que pode ser encontrado nos telefones: 061-34485269 ou 061-99798345. O pesquisador ficará responsável por qualquer dano que você venha a sofrer decorrente deste estudo. Caso você precise, por exemplo, em uma situação de

emergência, saber qual medicamento está usando (placebo ou trazodona), basta ligar para o pesquisador responsável que abrirá o segredo e fornecerá a informação necessária. Você deve saber que ao abrir o segredo não poderá mais continuar no estudo, mas manterá seu acompanhamento de rotina normalmente no Centro.

Diariamente um membro da equipe entrará em contato com você via telefone para lembrá-lo de tomar a medicação e saber sobre qualquer problema relacionado ao estudo.

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

Se o tratamento tiver sucesso, ou seja, o paciente melhorar o padrão de sono, a medicação e o seguimento serão mantidos.

Ao final do estudo, após identificarmos qual o melhor tratamento, caso o paciente não tenha feito parte do grupo que obteve maior sucesso, ele receberá a medicação que mostrou ser mais eficaz.

Lembre-se que a participação neste estudo é voluntária.

- 1) Eu, _____, abaixo assinado, representante (cuidador responsável) do Sr(a) _____, declaro que estou ciente e aceito participar do trabalho **“ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM PLACEBO, DA TRAZODONA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER.”**

Brasília, ____ de _____ de 20__.

Nome do responsável

Nome do paciente

Nome do pesquisador

ANEXO 3

Ficha de coleta dedados

DATA: __/__/__

NOME: _____ **REG/HUB:** _____

IDADE: ____ **SEXO:** ____ **TELEFONE(S)** _____

EST. CIVIL: _____ **CUIDADOR:** _____

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

OCUPAÇÃO: _____

ATIVIDADE FÍSICA: sedentário não sedentário (ao menos 30 min./dia por pelo menos 3x/semana ≥ 1 mês).

TIPO DE ATIVIDADE: _____

ANTECEDENTES

Dislipidemia sim não Hipertensão sim não

Diabetes sim não Tabagismo sim não

Etilismo sim não DAC sim não

Obesidade sim não AVC sim não

Tireoidopatia sim não Hepatopatia sim não

Nefropatia sim não Neoplasia sim não

Cardiopatia sim não Chagas sim não

Outros: _____

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

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

Já utilizou fármacos para insônia em algum momento? Qual(is), dose(s), tempo de uso e se teve boa resposta?

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Cuidador hábil a assinar o TCLE? sim não
- Diagnóstico de provável D. de Alzheimer? sim não
- Escala isquêmica de Hachinski ≤ 4 ? sim não
- Queixa de insônia e/ou distúrbio noturno no item do NPI com frequência ≥ 3 e intensidade ≥ 2 ? sim não
- O DS observado não estava presente antes do diagnóstico de DA? sim não
- Medicções estáveis nas 4 semanas anteriores ao screening?
sim não

DESCRIÇÃO DO DISTÚRBIO DO SONO

EXAME FÍSICO (achados alterados significativos)

PA deitado: ____/____ mmHgPA em pé: ____/____ mmHg

FC: ____ bpm

Escala Isquêmica de Hachinski

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

DATA: ____/____/____ TOTAL: ____

ESCALA DE CORNELL

Pontuação: a = incapaz de avaliar 0 = ausente 1 = leve ou intermitente 2 = grave

A pontuação deve se basear nos sintomas ocorridos na semana anterior à entrevista. Não pontuar sintomas resultantes de incapacidade/deficiência física ou doença.

| | |
|--|--|
| A - SINAIS RELACIONADOS AO HUMOR 1. ANSIEDADE (expressão ansiosa, ruminação, preocupação) 2. TRISTEZA (expressão triste, voz triste, choroso) 3. FALTA DE REATIVIDADE A EVENTOS PRAZEROSOS 4. IRRITABILIDADE (facilmente chateado, "pavio curto") | a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 |
| B - DISTÚRBIOS DO COMPORTAMENTO 1. AGITAÇÃO (Agitação, não consegue ficar no lugar, se contorce, puxa os cabelos) 2. RETARDO MOTOR (movimentos lentos, discurso lentificado, reações demoradas) 3. QUEIXAS FÍSICAS MÚLTIPLAS (pontue 0 se apenas queixas gastrointestinais) 4. PERDA DO INTERESSE (menos envolvido em atividades rotineiras - pontuar apenas se mudanças ocorrerem agudamente em < 1 mês) | a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 |
| C - SINAIS FÍSICOS 1. PERDA DO APETITE (comendo menos que o usual) 2. PERDA DE PESO (pontue 2 se perda > 2,5Kg em 1 mês) 3. FALTA DE ENERGIA (fatigabilidade, incapaz de sustentar atividades - pontuar apenas se mudanças ocorrerem agudamente em < 1 mês) | a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 |
| D - FUNÇÕES CÍCLICAS 1. VARIAÇÃO DIURNA DO HUMOR (piora matinal dos sintomas) 2. DIFICULDADE EM INICIAR O SONO (dorme mais tarde que o costumeiro) 3. DESPERTARES MÚLTIPLAS DURANTE O SONO 4. DESPERTAR PRECOCE PELA MANHÃ (mais cedo do que usualmente o faz) | a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 |
| E - DISTÚRPIO IDEATIVO 1. IDEIAÇÃO SUICIDA (sente que a vida não tem mais sentido, intenções suicidas ou tentativas) 2. AUTO-ESTIMA POBRE (auto-culpa, auto-depreciação, sentimentos de impotência) 3. PESSIMISMO (antecipa o pior) 4. DELÍRIOS CONGRUENTES COM O HUMOR (delírios de pobreza, doença ou perda) | a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 a 0 1 2 |
| DATA: ___/___/___ | SCORE |

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

Paciente: _____

Data de avaliação: _____

Orientação

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

Memória Imediata

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

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

Atenção e Cálculo

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

Evocação

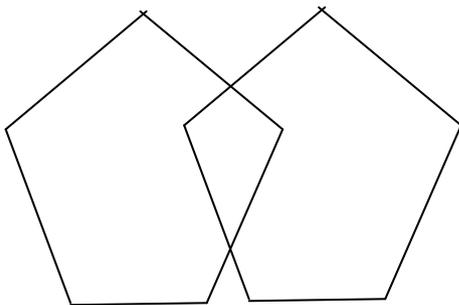
Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente ()

Linguagem

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

Score: (___ /30)

COPIE O DESENHO



CDR - ESCALA CLÍNICA DE DEMÊNCIA

| | SEM DEMÊNCIA CDR 0 | DEMÊNCIA QUESTIONÁVEL CDR 0,5 | DEMÊNCIA LEVE CDR 1 | DEMÊNCIA MODERADA CDR 2 | DEMÊNCIA SEVERA CDR 3 |
|--|--|--|---|--|--|
| MEMÓRIA | Sem perda de memória ou pequenos e ocasionais esquecimentos | Pequenos mas freqüentes esquecimentos; lembrança parcial de acontecimentos; 'esquecimento benigno' | Moderada perda da memória, mais marcadamente para acontecimentos recentes, interferindo nas atividades do cotidiano | Severa perda de memória; lembra-se apenas de assuntos vivenciados, informações novas rapidamente esquecidas | Severa perda de memória; somente fragmentos permanecem |
| ORIENTAÇÃO | Orientação perfeita | Totalmente orientado, exceto por pequenas dificuldades relacionadas com o tempo (horário) | Moderada dificuldade com orientação temporal; orientado com relação ao local do exame; pode haver desorientação geográfica para outros locais | Severa dificuldade relacionada com o tempo; freqüentemente desorientado com relação ao tempo e espaço | Total desorientação têmporo-espacial, reconhece apenas as pessoas mais íntimas |
| JULGAMENTO DISCERNIMENTO | Resolve bem os problemas do cotidiano: bom discernimento | Alguma dificuldade na resolução de problemas, semelhanças e diferenças. Alguma dificuldade na resolução de problemas, semelhanças e diferenças | Moderada dificuldade em resolver problemas por si mesmo; dificuldades no discernimento de semelhanças e diferenças | Importante dificuldade em resolver problemas com independência; discernir entre semelhanças e diferenças; crítica e julgamento comprometidos | Incapaz de resolver problemas |
| PARTICIPAÇÃO SOCIAL | Independência no desempenho profissional, nas compras, finanças e nas atividades sociais | Alguma dificuldade nessas atividades | Apresenta dependência nessas atividades; apesar de poder participar de algumas; aparenta não apresentar anormalidades à primeira vista | Sem interesse em manter atividades fora de casa; aparenta estar bem para sair e manter atividades fora de casa | Aparenta não ter condições de desempenhar atividades fora de casa |
| AFAZERES DOMÉSTICOS E PASSATEMPOS | Vive em família, passatempos e interesses intelectuais mantidos | Vive em família, passatempos e interesse intelectual levemente afetado | Suave mas definitiva dificuldade com atividades domésticas; deixa de realizar atividades; abandona as tarefas/passatempos mais difíceis | Apenas atividades simplificadas; interesses muito restritos | Atividade doméstica praticamente inexistente |
| CUIDADOS PESSOAIS | Totalmente capaz e independente | Totalmente capaz e independente | Precisa ser incentivado/instruído | Necessita de assistência para vestir-se e assear-se | Requer muita ajuda para seus cuidados pessoais; freqüentemente incontinente |

Considerar apenas o declínio do estado anterior da perda cognitiva e não alterações devidas a outros fatores

DATA: ___/___/___ **TOTAL:** _____

ÍNDICE DE KATZ

| FUNÇÃO | INDEPENDÊNCIA Faz sozinho, totalmente, habitualmente e corretamente atividade considerada (0) | DEPENDÊNCIA | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | PARCIAL | | COMPLETA | |
| | | Faz parcialmente ou não corretamente a atividade ou com pouca dificuldade | | O idoso não faz a atividade considerada | |
| | | Ajuda não humana (1) | Ajuda humana (2) | (3) | |
| BANHO Usa adequadamente chuveiro, sabão e/ou esponja | Independente para entrar e sair do banheiro. | Necessidade de ajuda através do uso de órtese ou algum apoio material para o banho. | Necessidade de ajuda humana para lavar partes do corpo (costas ou pernas) ou supervisão | Recebe assistência no banho para mais de uma parte do corpo (ou não se banha) | |
| VESTIMENTA Apanha a roupa do armário ou gaveta, veste-se e consegue despir-se. Exclui-se calçados. | Independente para pegar a roupa e se vestir | Necessidade de apoio de algum objeto para se vestir. | Necessidade de ajuda humana para pegar a roupa. | Dependência total para vestir-se. | |
| USO DO BANHEIRO Locomove-se até o banheiro, despe-se e limpa-se e arruma a roupa. | Independente para ir ao banheiro e se limpar. | Necessidade de ajuda através do uso de órtese ou marreco, comadre e urinol para a higiene | Necessidade de ajuda humana para ir ao banheiro ou se limpar. | Não vai ao banheiro para o processo de eliminação | |
| TRANSFERÊNCIA Locomove-se da cama para a cadeira e vice-versa | Independente para entrar ou sair do leito, sentar e levantar da cadeira. | Necessidade de ajuda através do uso de órtese ou de algum apoio material para realizar a transferência | Necessidade de ajuda humana parcial para entrar e sair do leito, sentar e levantar da cadeira. | Não sai da cama. Restrito ao leito | |
| CONTROLE ESFINCTERIANO (Considerar o escore mais alto) | Micção | Independência para controlar a micção | Necessidade de ajuda através do uso regular de urinol, comadre ou marreco para controle da micção e defecação. | Necessidade de ajuda humana para controle da micção) ou usa fralda noturna somente (supervisão) | Dependência total através do uso constante de cateteres ou fraldas |
| | Evacuação | Independência para controlar os movimentos intestinais | Necessidade de ajuda através do uso regular de urinol, comadre ou marreco para controle da defecação. | Necessidade de ajuda humana para controle da defecação (supervisão) ou usa fralda noturna somente. | Dependência total através do uso constante de fraldas |
| ALIMENTAÇÃO Consegue apanhar a comida do prato ou equivalente e levar à boca | Independente para pegar o alimento e levá-lo até a boca. | Necessidade de ajuda através do uso de adaptadores para a alimentação | Alimenta-se sozinho exceto pela assistência para cortar a carne e passar manteiga no pão. | Dependência total para a alimentação. | |

(Máx. 18 pontos)

DATA: ___/___/___ **TOTAL:** _____

NPI

SONO

O paciente tem tido dificuldade em dormir (não considere se apenas levanta uma ou duas vezes à noite para ir ao banheiro e volta logo a dormir)? Fica de pé à noite? Perambula à noite, se veste ou perturba seu sono?

NAO (passe à próxima pergunta de rastreamento) SIM (passe às subquestões)

- 1 - O paciente tem dificuldade em pegar no sono? _____
- 2 - O paciente levanta à noite (Não considere se apenas levanta uma ou duas vezes à noite para ir ao banheiro e volta logo a dormir)? _____
- 3 - O paciente perambula, anda de um lado a outro ou se envolve em atividades inapropriadas à noite? _____
- 4 - O paciente acorda à noite? _____
- 5 - O paciente acorda, se veste e faz menção de sair, pensando que já amanheceu e está na hora de começar o dia? _____
- 6 - O paciente acorda cedo demais de manhã (antes da sua hora habitual)? _____
- 7 - O paciente dome demais de dia? _____
- 8 - O paciente apresenta algum outro comportamento noturno que o incomoda e sobre o qual não falamos? _____

Se a pergunta de rastreamento for confirmada, determine a frequência e a intensidade do distúrbio de comportamento noturno.

Frequência

- 1- **Ocasional** - menos de uma vez por semana
- 2- **Comum**- cerca de uma vez por semana
- 3- **Frequente** - várias vezes por semana, mas menos que todos os dias
- 4- **Muito frequente**- uma vez por dia ou mais

Intensidade

- 1- **Leve** – comportamentos noturnos presentes, todavia não particularmente perturbadores
- 2- **Moderada** - comportamentos noturnos perturbam o paciente e o sono do acompanhante; mais de um tipo de comportamento pode estar presente
- 3- **Acentuada** - comportamentos noturnos de vários tipos podem estar presentes; o paciente se mostra extremamente perturbado à noite e o sono do acompanhante é muito prejudicado

Desgaste

Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?

- | | | | |
|---------------|--------------------------------|-------------|--------------|
| 0 - Nenhum | 1 - Mínimo | 2 – Pequeno | 3 – Moderado |
| 4 – Acentuado | 5 - Muito acentuado ou extremo | | |

Testes Cognitivos (Subtestes – WAIS – III)

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

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

Dígitos Direto + Inverso = _____

| Seqüência de números e letras | | | Pontos tentativa 0 ou 1 | Pontos Item (0,1,2 ou 3) |
|-------------------------------|---|---|---|-----------------------------|
| 1. | 1 | L - 2 (2 - L) | | |
| | 2 | B - 5 (5 - B) | | |
| | 3 | 6 - P (6 - P) | | |
| 2. | 1 | H - 1 - 8 (1 - 8 - H) | | |
| | 2 | R - 4 - D (4 - D - R) | | |
| | 3 | F - 7 - L (7 - F - L) | | |
| 3. | 1 | V - 1 - J - 5 (1 - 5 - J - V) | | |
| | 2 | T - 9 - A - 3 (3 - 9 - A - T) | | |
| | 3 | 7 - N - 4 - L (4 - 7 - L - N) | | |
| 4. | 1 | 5 - P - 3 - Y - 9 (3 - 5 - 9 - P - Y) | | |
| | 2 | 8 - D - 6 - G - 1 (1 - 6 - 8 - D - G) | | |
| | 3 | K - 2 - C - 7 - S (2 - 7 - C - K - S) | | |
| 5. | 1 | W - 8 - H - 5 - F - 3 (2 - 5 - 8 - F - H - W) | | |
| | 2 | 6 - G - 9 - A - 2 - S (2 - 6 - 9 - A - G - S) | | |
| | 3 | M - 4 - E - 7 - Q - 2 (2 - 4 - 7 - E - M - Q) | | |
| 6. | 1 | 5 - T - 9 - J - 2 - X - 7 (2 - 5 - 7 - 9 - J - T - X) | | |
| | 2 | E - 1 - H - 8 - R - 4 - D (1 - 4 - 8 - D - E - H - R) | | |
| | 3 | R - 3 - B - 4 - Z - 1 - C (1 - 3 - 4 - B - C - R - Z) | | |
| 7. | 1 | 5 - H - 9 - S - 2 - N - 6 - A (2 - 5 - 6 - 9 - A - H - N - S) | | |
| | 2 | D - 1 - R - 9 - B - 4 - K - 3 (1 - 3 - 4 - 9 - B - D - K - R) | | |
| | 3 | 7 - M - 2 - T - 6 - F - 1 - Z (1 - 2 - 6 - 7 - F - M - T - Z) | | |
| | | | Total de pontos (máximo = 21) Ponderado | |

ARITMÉTICA

| Problema | Tempo Limite | Tempo de execução em segundos | Resposta correta | Resposta | Pontos (0 ou 1) | Problema | Tempo Limite | Tempo de execução em segundos | Resposta correta | Resposta | Pontos (0 ou 1) |
|----------|--------------|-------------------------------|------------------|----------|-----------------|----------|--------------|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------|--|
| 1. | 15" | | 3 | | | 11. | 30" | | 8 | | |
| 2. | 15" | | 7 | | | 12. | 60" | | R\$ 3,00 | | |
| 3. | 15" | | 5 | | | 13. | 60" | | R\$ 51,00 | | |
| 4. | 15" | | 2 | | | 14. | 60" | | R\$ 600,00 | | |
| 5. | 15" | | R\$ 9,00 | | | 15. | 60" | | 43Km/h | | |
| 6. | 15" | | R\$ 4,00 | | | 16. | 60" | | R\$ 49,50 | | |
| 7. | 30" | | 5 | | | 17. | 60" | | R\$ 186,00 | | |
| 8. | 30" | | R\$ 1,50 | | | 18. | 60" | | 10 | | |
| 9. | 30" | | R\$ 3,60 | | | 19. | 120" | | 96 | | (0 1 ou 2) 11°-120° 1°-10° 0 1 2 |
| 10. | 30" | | R\$ 10,50 | | | 20. | 60" | | 1 em 4 ou 5 em 20 ou 20% | | 11°-60° 1°-10° 0 1 2 |
| | | | | | | | | | | Total de Pontos (Maximo = 22) | |

| SÍMBOLOS | |
|-----------------------|-------------|
| Tempo Limite | 120" |
| Acertos | |
| Erros | |
| Total de Pontos (A-E) | Máximo = 60 |
| PONDERADO | |

Nome _____
 Data _____
 Examinador: _____
 Lateralidade: Destro Canhoto

Protocolo de Respostas

Procurar Símbolos

Exemplos:

| | | | |
|-----|-----------|-----|-----|
| ⊕ ⊖ | ⊕ L < T ~ | SIM | NÃO |
| ≠ ⊕ | ∩ ⊕ L ~ ⊗ | SIM | NÃO |
| ↷ L | ≠ ∩ ∩ ≧ ⊕ | SIM | NÃO |

Treino

| | | | |
|-----|-----------|-----|-----|
| ≠ < | ↷ ≠ ± < ⊖ | SIM | NÃO |
| ∩ ≧ | L ~ ∩ ⊕ ≧ | SIM | NÃO |
| ≈ ⊖ | ∩ ± L ≠ ∩ | SIM | NÃO |

| | |
|---------------------------|---|
| $> \neq$ | $> \supset \odot \sqcup \cap$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\uparrow \sqsubset$ | $\supset \otimes \vDash \angle \ominus$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\cap \supset$ | $\Rightarrow \neg \boxplus \dashv \Uparrow$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\sqsubset \neq$ | $\parallel \bar{\cap} \llbracket \ominus \sqsubset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\sqsubset \neq$ | $\vdash \oplus \vDash \sqsubset \neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\sim \approx$ | $\S \leftrightarrow \sim \ominus \succ$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\Leftrightarrow \dagger$ | $\pm \approx \vDash \otimes \supset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\sqsubset \supset$ | $\angle \vdash \supset \sqsubset \sqsubset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\vDash \dagger$ | $\emptyset \subset \rightarrow \dagger \neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\rightarrow \neq$ | $\Leftrightarrow \succ \neq \otimes \rightarrow$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\vDash \sqsubset$ | $\pm \sqsubset \sqsubset \otimes \emptyset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\dagger \rightarrow$ | $\S \S \Leftrightarrow \sim \pm$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\boxplus \otimes$ | $\odot \boxplus * \otimes \neq$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\Leftrightarrow \dagger$ | $\pm \approx \vDash \otimes \supset$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| $\llbracket \angle$ | $\neq \oplus \angle \rightarrow \vdash$ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |

| | |
|-----|-------------------|
| ↕ △ | 1 ∩ ~ △ ∩ SIM NÃO |
| ≠ T | ↕ ≠ T ⊥ T SIM NÃO |
| ∇ ∩ | ≠ ∩ ∩ ⊖ ∇ SIM NÃO |
| ∩ ∩ | ∩ ≠ ~ ∩ ≠ SIM NÃO |
| ≠ ∩ | ∩ ≠ ∩ T ≠ SIM NÃO |
| A △ | T A ∩ ∩ L SIM NÃO |
| ⊥ ∩ | ∩ ⊥ ∩ ∩ ∩ SIM NÃO |
| ∩ △ | ∩ ≠ ~ ∩ △ SIM NÃO |
| ∩ ⊗ | ∩ ⊥ ∩ ⊗ ∩ SIM NÃO |
| ↕ △ | 1 ∩ ~ △ ∩ SIM NÃO |
| ⊗ ⊗ | A ∩ ∩ ⊗ ⊕ SIM NÃO |
| 1 ≠ | T ∩ ∩ ∩ ∩ SIM NÃO |
| ∩ ∩ | ≠ ∩ ∩ ∩ ∩ SIM NÃO |
| 1 ∩ | ∩ T ∩ ~ ∩ SIM NÃO |
| ∩ ∇ | △ ∩ ∩ ∩ ∩ SIM NÃO |

| | |
|------------------------------|--|
| ∇ ∇ | \boxtimes \mathcal{D} \ast \approx \cup <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| ∇ \curvearrowright | \cup \top \neq \forall ∇ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| ∇ \boxtimes | \approx \boxplus \oplus ∇ \vDash <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \perp \perp | \top \perp \vDash \perp \rfloor <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \rfloor \vDash | \vDash \otimes \perp \neq \vDash <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \uparrow ∇ | \cup ∇ \perp \boxtimes \uparrow <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \ominus \curvearrowright | \perp \oplus \cup \sim \approx <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \sim \neq | \otimes \sim \neq \forall \neq <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \perp \updownarrow | \cup \perp \top \updownarrow ∇ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \updownarrow \forall | \perp \cup \curvearrowright ∇ \vDash <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| ∇ \top | \forall \top \approx \cup \curvearrowright <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \forall \curvearrowright | \curvearrowright \forall ∇ \ast \rfloor <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| ∇ \times | \neq \cup \approx \vDash \approx <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \perp ∇ | ∇ \cup \neq \forall \perp <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |
| \cup ∇ | \approx \cup \top $\&$ ∇ <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO |

Códigos



Itens de exemplos

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 1 | 3 | 7 | 2 | 4 | 8 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 | 1 | 4 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

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

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

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

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

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

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

FORMULÁRIO PARA ATENDIMENTO FARMACÊUTICO

Nome _____ Data ____/____/____

Número do prontuário _____ Código na pesquisa _____

PRIMEIRO ATENDIMENTO

1. Faz uso de algum medicamento? (prescritos ou não) () Sim () Não

| Medicamento / forma farmacêutica / concentração | Posologia/horário | Tempo de uso |
|---|-------------------|--------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

2. No momento, apresenta algum efeito adverso/reação desagradável/alergia a algum destes medicamentos?

3. O paciente utiliza algum produto natural, tais como chás, tinturas, cápsulas, sendo estes de origem vegetal, animal, ou mineral? () Sim () Não

| Produto / forma farmacêutica | Forma de utilização (chá, tintura p/ uso externo etc) | Posologia | Prescrito pelo médico ou dentista | Tempo de uso |
|------------------------------|---|-----------|-----------------------------------|--------------|
| | | | () S () N | |
| | | | () S () N | |
| | | | () S () N | |

Entrevistador _____

Responsável pelo paciente _____

SEGUNDO ATENDIMENTO

Data ____/____/____

1. Reler em voz alta o nome dos medicamentos citados no item 1 da primeira entrevista e perguntar: Durante os últimos 14 dias houve modificação na utilização de algum medicamento ou começou a tomar algum medicamento diferente dos citados?

() Sim () Não

Caso sim, o que foi modificado? _____

2. Algum dia deixou de tomar o medicamento da pesquisa? () Sim () Não

3. O medicamento da pesquisa foi tomado em qual horário? _____

4. TESTE DE MORISKY-GREEN (1986) adaptada por Ramalinho (1994):

1. Esqueceu alguma vez de tomar os medicamentos? () Sim () Não

2. Tomou o medicamento sempre na hora indicada? () Sim () Não

3. Quando se encontrava bem, deixou de tomar o medicamento? () Sim () Não

4. Quando se encontrava mal, deixou de tomar o medicamento? () Sim () Não

5. TESTE DE HAYNES-SACKET

1. Teve alguma dificuldade para tomar os medicamentos? () Sim () Não

2. Quantas vezes, nos últimos 14 dias, deixou de tomar seus medicamentos?

() Nenhuma vez () Uma vez () Duas vezes () Três vezes () Quatro vezes

() Cinco vezes ou mais

6. Comprimidos fornecidos: 15 Comprimidos restantes no frasco: _____

7. Depois da utilização do medicamento como está o sono do paciente?

() Igual () Pior () Melhor () Muito pior () Muito melhor

8. Depois do uso do medicamento da pesquisa, o que melhorou?

9. Depois do uso do medicamento da pesquisa, o que piorou?

10. O que tem a dizer sobre o medicamento da pesquisa?

Entrevistador: _____

Responsável pelo paciente _____

DATA: ___/___/___

INICIAIS: _____

BEHAVE – AD

Marque a alternativa que mais se aproxima à realidade, tendo em mente os últimos 30 dias.

1 - Idéia de que "há gente roubando coisas":

- 0 Ausente
- 1 Idéia de que há gente escondendo coisas
- 2 Idéia de que pessoas estão entrando em casa, que estão escondendo/roubando coisas
- 3 Conversação com pessoas que estão entrando em casa (fala e ouve)

2 - Idéia de que a "residência não é seu lar":

- 0 Ausente
- 1 Convicção de que a casa onde mora não é seu lar (exemplo: fazer malas para voltar para casa; estando em casa, faz queixas do tipo "leve-me para casa")
- 2 Tentativa de sair do domicílio para "ir para casa"
- 3 Reação violenta quando se tenta impedir sua saída

3 - Idéia de que o cônjuge ou outro acompanhante "é um impostor":

- 0 Ausente
- 1 Convicção de que o cônjuge (ou qualquer outro acompanhante) é um impostor
- 2 Raiva do cônjuge (ou do acompanhante) por considerá-lo um impostor
- 3 Violência contra o cônjuge (ou acompanhante) por ser um impostor

4 - Idéia de abandono:

- 0 Ausente
- 1 Suspeita de que o acompanhante está tramando abandoná-lo ou colocá-lo sob os cuidados de uma instituição
- 2 Acusação de uma conspiração de abandono ou institucionalização
- 3 Acusação de próximo ou imediato abandono ou institucionalização

5 - Idéia de deslealdade:

- 0 Ausente
- 1 Convicção de que cônjuge e/ou filhos e/ou acompanhantes são desleais
- 2 Raiva do cônjuge ou qualquer outro por sua suposta deslealdade
- 3 Violência contra o cônjuge, parente ou acompanhante por sua suposta deslealdade

6 - Suspeição/paranóia (de tipos diversos dos já mencionados):

- 0 Ausente
- 1 Suspeitoso (exemplo: esconde objetos que depois é incapaz de encontrar)
- 2 Paranóide (exemplo: firme convicção a respeito de suas e/ou demonstração de cólera como resultados dela)
- 3 Violência como resultado das suspeitas

7 - Idéias delirantes (outras além das mencionadas):

- 0 Ausentes
- 1 Idéias delirantes que pouco alteram o comportamento
- 2 Manifestações verbais ou emocionais como resultado de suas idéias
- 3 Manifestações físicas ou violência como resultado de suas idéias delirantes

8 - Alucinações visuais:

- 0 Ausentes
- 1 Vagas, não claramente definidas
- 2 Alucinações claramente definidas de objetos ou pessoas (ex.: vê outras pessoas à mesa)
- 3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais em relação às alucinações

9 - Alucinações auditivas:

- 0 Ausentes
- 1 Vagas, não claramente definidas
- 2 Alucinações de palavras ou frases claramente definidas
- 3 Manifestações verbais ou físicas ou reações emocionais com relação às alucinações

10 - Alucinações olfativas:

- 0 Ausentes
- 1 Vagas, não claramente definidas

- 2 Claramente definidas
- 3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais em relação às alucinações

11 - Alucinações táteis:

- 0 Ausentes
- 1 Vagas, não claramente definidas
- 2 Claramente definidas
- 3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais às alucinações

12 - Outras alucinações:

- 0 Ausentes
 - 1 Vagas, não claramente definidas
 - 2 Claramente definidas
 - 3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais com relação às alucinações
- Descrição: _____

13 - Perambulação, distanciamento de casa ou do acompanhante.

- 0 Ausente
- 1 Em certo grau, mas insuficiente para exigir repressão
- 2 Suficiente para exigir repressão
- 3 Manifestações físicas ou verbais ou reações emocionais com relação às tentativas de repressão

14 - Atividade sem objetivo:

- 0 Ausente
- 1 Atividades sem objetivo, repetitiva (exemplo: abrir e fechar a carteira, fazer e desfazer malas, repetidamente vestir peças de roupa e as tirar, abrir e fechar gavetas, repetição insistente de exigências ou perguntas)
- 2 Andar de um lado para o outro; outra atividade sem objetivo em grau suficiente para exigir repressão
- 3 Escoriações ou danos físicos decorrentes da atividade sem objetivo

15 - Atividade imprópria:

- 0 Ausente
- 1 Atividades impróprias (guardar e esconder objetos em locais inadequados, jogar roupas no cesto de lixo ou colocar pratos vazios dentro do forno, comportamento sexual impróprio tal como o de exibição imprópria)
- 2 Presente e em grau suficiente para exigir repressão
- 3 Manifesta cólera ou violência quando a repressão é empregada

16 - Explosão verbal:

- 0 Ausente
- 1 Presente (inclusive acompanhada do uso de linguagem obscena ou ofensiva)
- 2 Presente, acompanhada de raiva
- 3 Presente, acompanhada de raiva, sendo esta claramente dirigida a outras pessoas

17 - Ameaças físicas e/ou atitudes violentas:

- 0 Ausentes
- 1 Comportamento ameaçador
- 2 Violência física
- 3 Violência física, acompanhada de veemência

18 - Agitação (de tipo diverso dos já mencionados):

- 0 Ausente
- 1 Presente
- 2 Presente com manifestações emocionais
- 3 Presente com manifestações emocionais e físicas

19 - Distúrbios diurnos/noturnos:

- 0 Ausente
- 1 Acorda repetidamente durante a noite
- 2 Sono noturno reduzido em 25% a 50%

3 Ritmo cotidiano completamente perturbado (i.e. menos de 50% do período de sono ocorre à noite)

20 - Tendência ao choro:

0 Ausente

1 Presente

2 Presente e acompanhada de evidente componente emocional

3 Presente e acompanhada de evidente componente emocional e físico (exemplo: ficar "torcendo as mãos" ou outros gestos)

21 - Estado de depressão/outros:

0 Ausente

1 Presente (exemplo: afirmação ocasional de "eu gostaria de estar morto", sem evidentes componentes emocionais)

2 Presente com evidentes manifestações concomitantes (exemplo: pensamentos de morte)

3 Presente com manifestações concomitantes emocionais e físicas (exemplo: atitudes suicidas)

22 - Ansiedade com relação a eventos próximos (síndrome de Godot)

0 Ausente

1 Presente, repetidas perguntas e/ou outras atividades relativas a compromissos e/ou eventos próximos

2 Presente e incômoda para o acompanhante

3 Presente e intolerável para o acompanhante

23 - Outros tipos de ansiedade:

0 Ausente

1 Presente

2 Presente e incômoda para o acompanhante

3 Presente e intolerável para o acompanhante

Descrição: _____

24 - Medo de ficar sozinho:

0 Ausente

1 Presente e vocalizado

2 Presente, vocalizado e em grau suficiente para exigir ação específica por parte do acompanhante

3 Presente, vocalizado e em grau suficiente para exigir acompanhamento permanente do paciente

25 - Outras fobias:

0 Ausentes

1 Presentes

2 Presentes e em grau suficiente para exigir ação específica por parte do acompanhante

3 Presentes, e em grau suficiente para impedir as atividades do paciente

Descrição: _____

Fonte: Almeida, 1999.

ESCORE TOTAL = _____

ANEXO 4

Guia do usuário do actígrafo e diário do sono

GUIA DO USUÁRIO

O QUE É UM ACTÍGRAFO?

É um instrumento médico que grava movimentos e a luz.

O QUE ELE REVELARÁ SOBRE MIM?

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

ONDE E COMO EU USO ELE?

Use o actígrafo com cuidado e zelo no punho.

O APARELHO É RESISTENTE A ÁGUA?

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

USO PLANEJADO

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

CUIDADOS

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

LIMPEZA

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

BOTÕES

Não é necessário apertar nenhum botão para essa pesquisa.

PESQUISA

- Tome a medicação às 22 horas todos os dias com água
- Anote no diário (em anexo) os horários que o paciente vai para cama, cochila e levanta da cama
- Observe se a qualidade de sono melhorou ou não com a medicação
- Acompanhe o paciente durante o período de pesquisa e no retorno à consulta
- Não use outra medicação para dormir
- Não tome café após as 2 horas da tarde durante o estudo
- Não ingerir bebida alcoólica durante o estudo

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

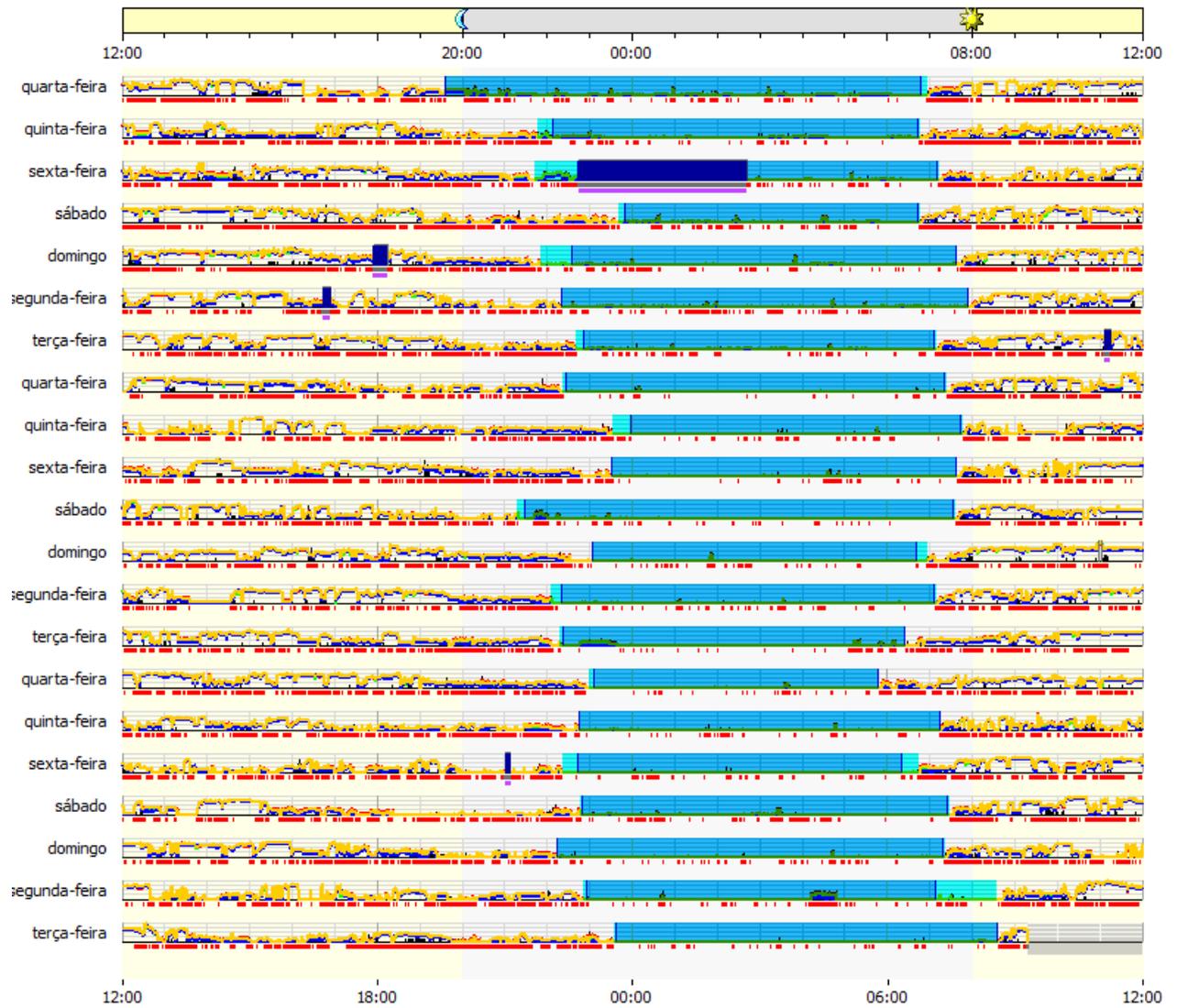
| Dia da semana Data | | | | | | | |
|----------------------------|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | |
| Removeu o aparelho? | Hora que foi removido | | | | | | |
| | Hora que foi colocado | | | | | | |
| Cochilos | Hora em que iniciou | | | | | | |
| | Hora em que terminou | | | | | | |
| Hora de dormir | Hora que foi para cama ontem | | | | | | |
| | Hora que apagou luzes ontem | | | | | | |
| Manhã | Hora que acordou hoje | | | | | | |
| | Hora que ligou a luz hoje | | | | | | |
| | Hora que saiu da cama hoje | | | | | | |

Outros:

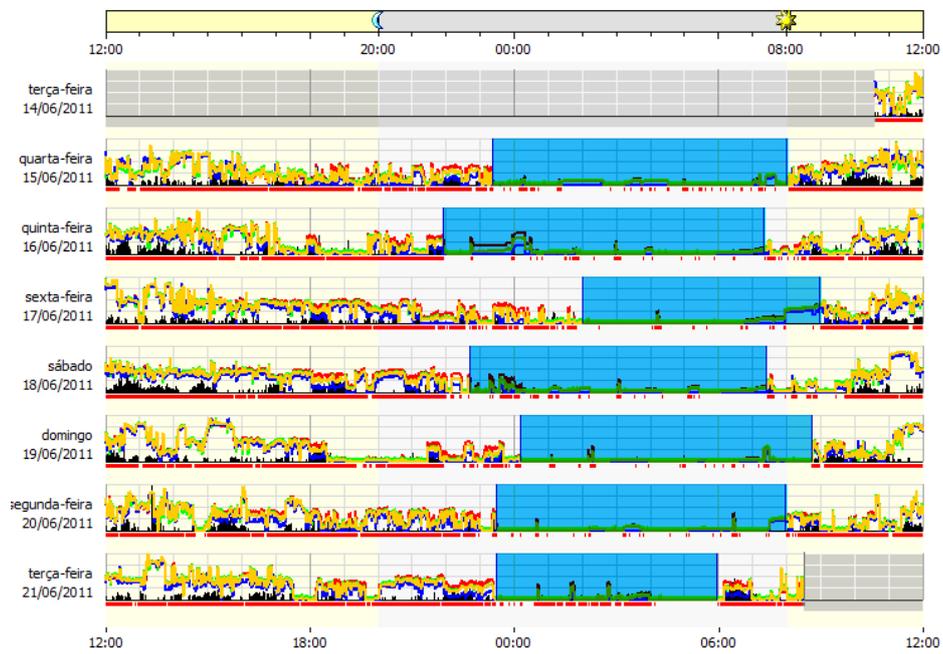
ANEXO 5

Actigramas dos pacientes da pesquisa

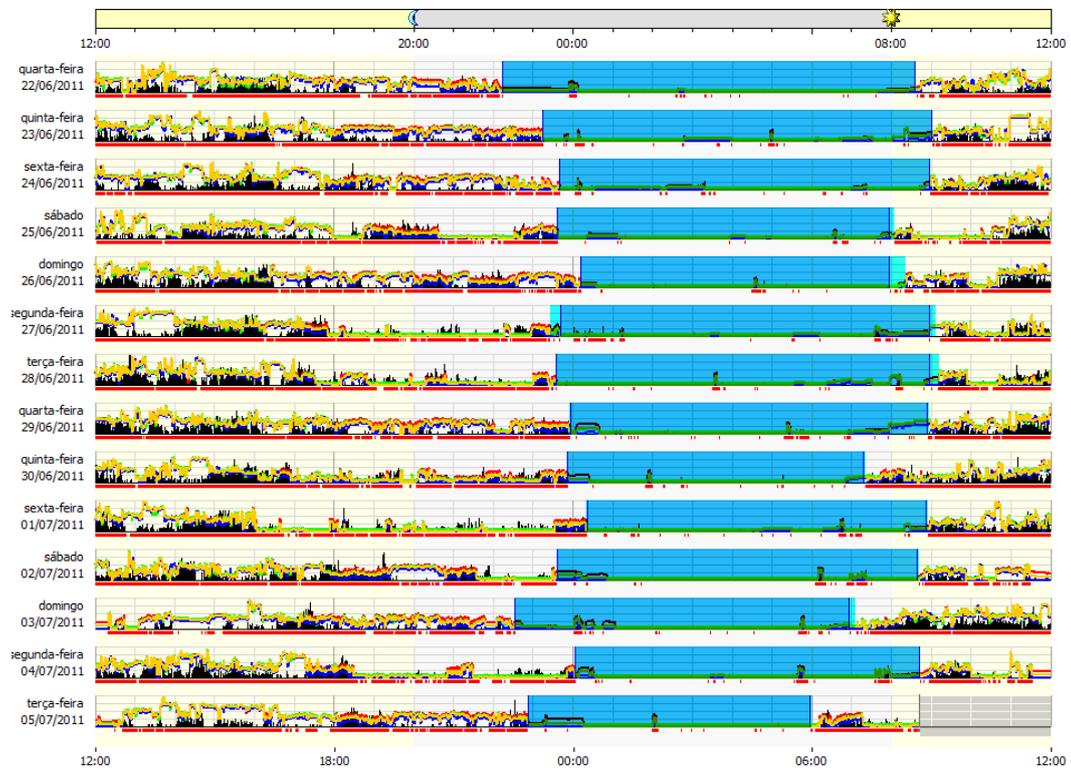
Paciente ACA antes e depois



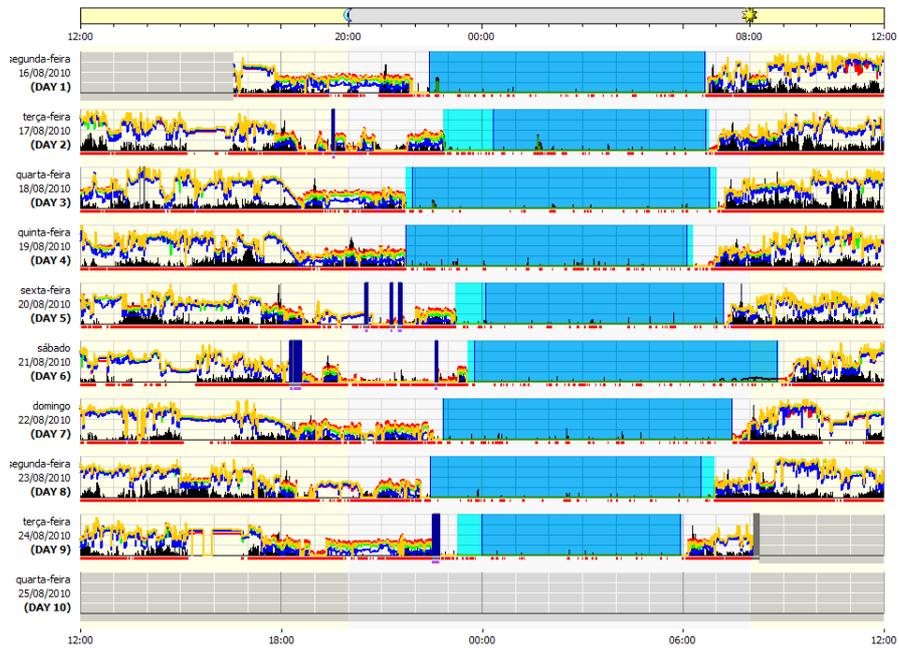
Paciente AFS antes



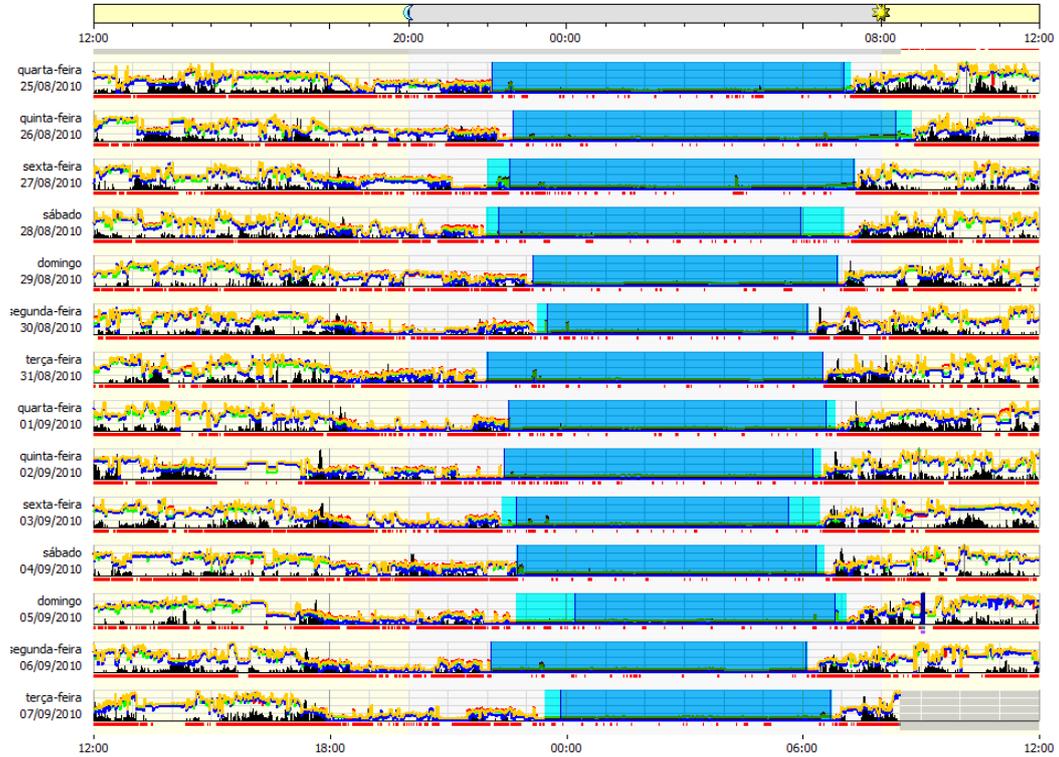
Paciente AFSdepois



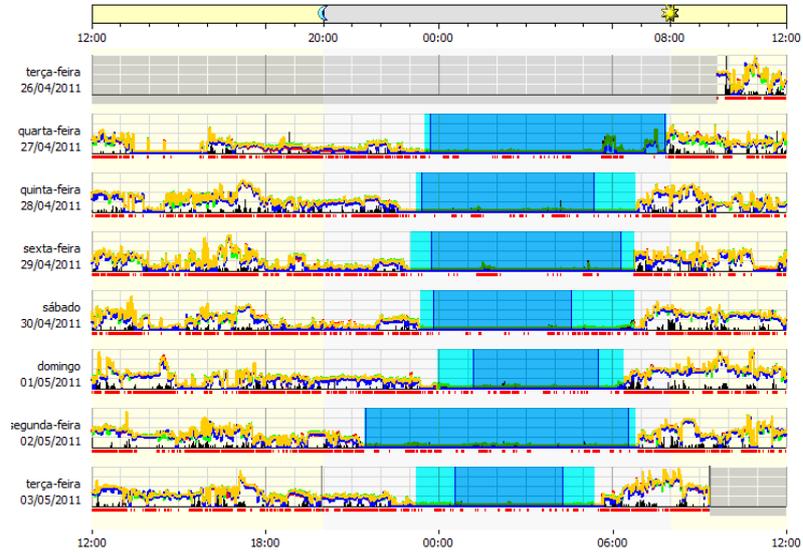
Paciente AJ antes



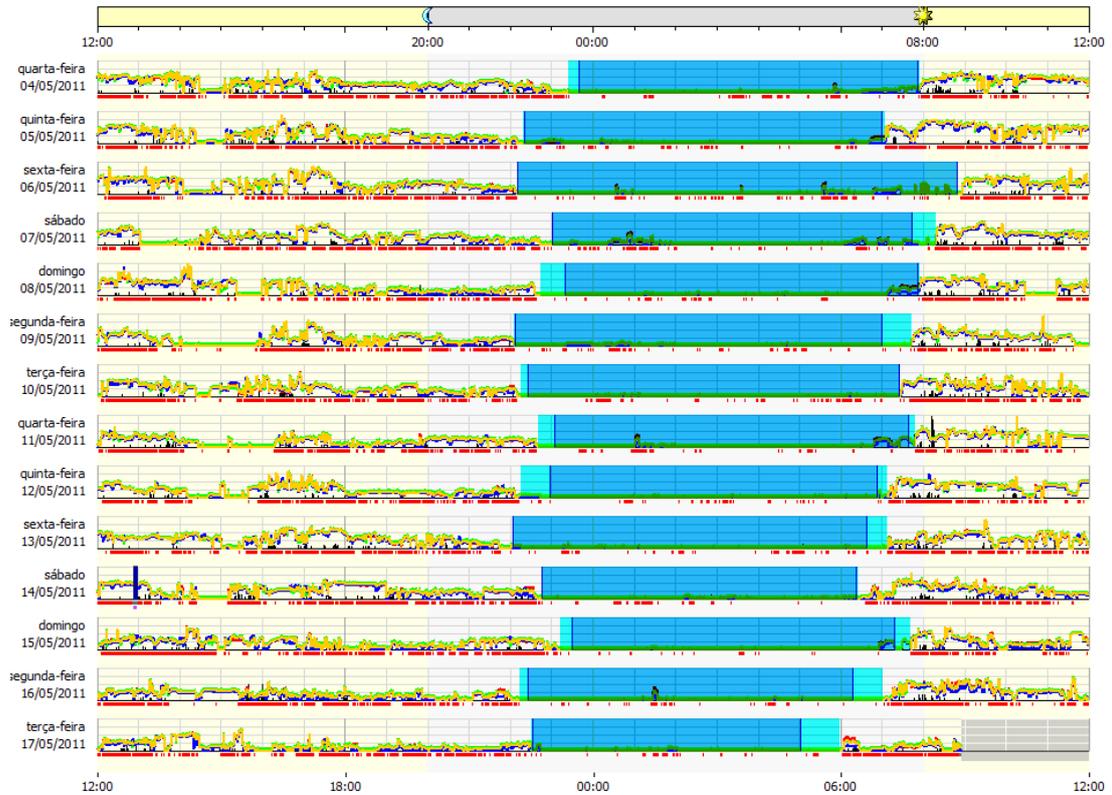
Paciente AJdepois



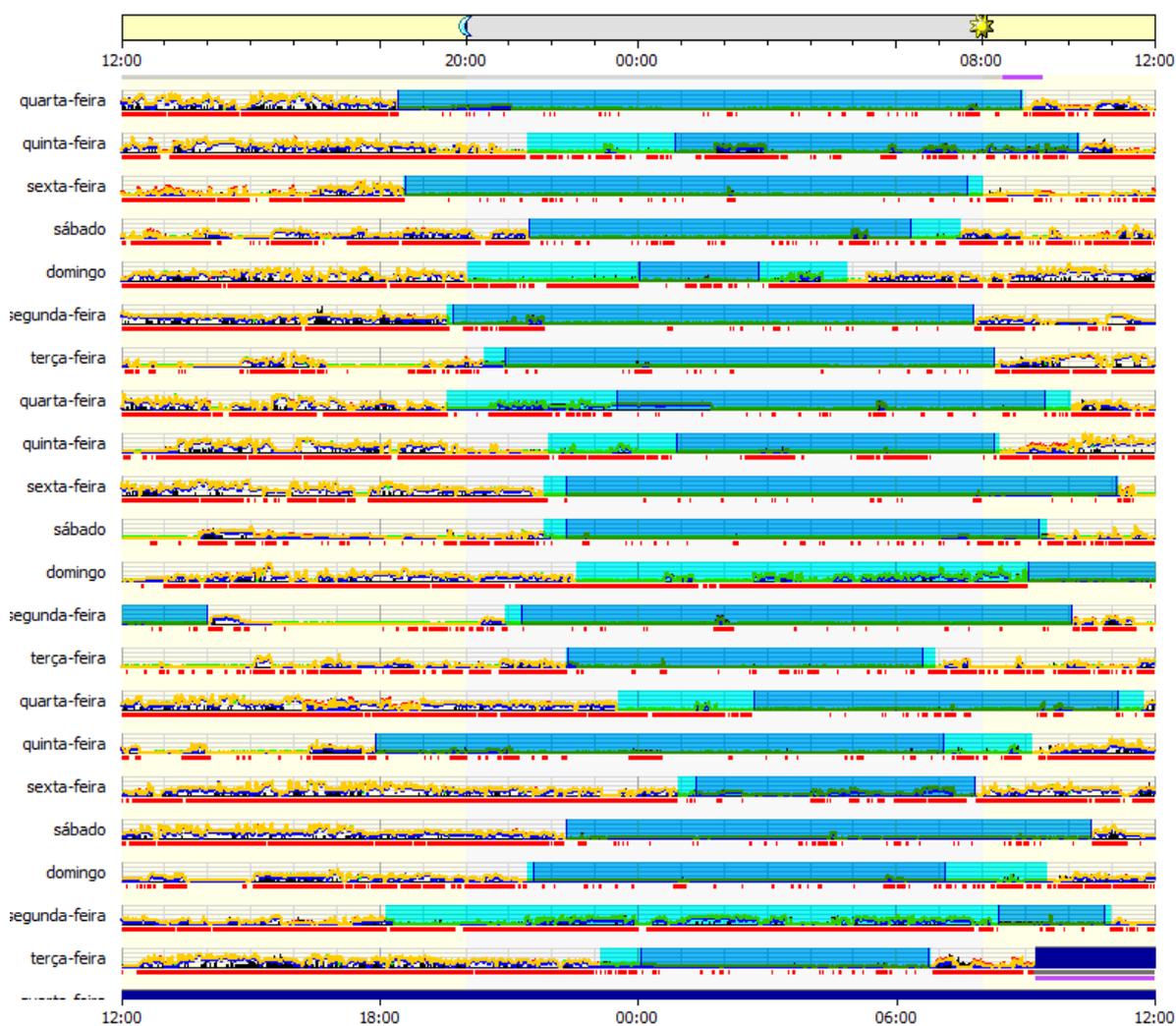
Paciente AS antes



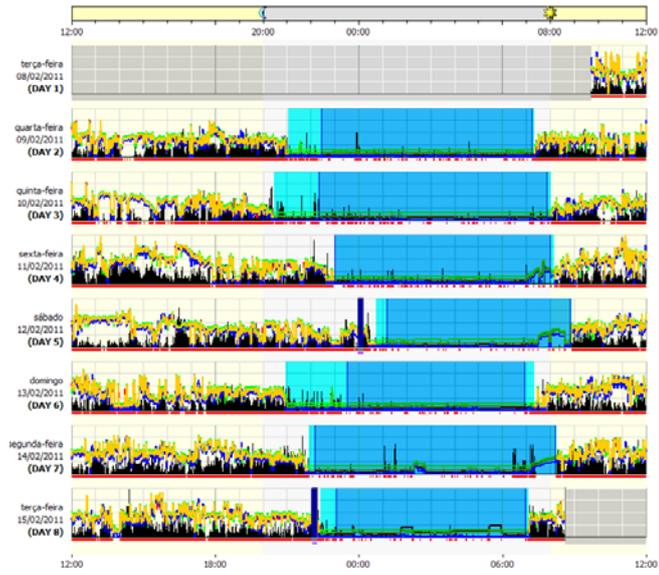
Paciente ASdepois



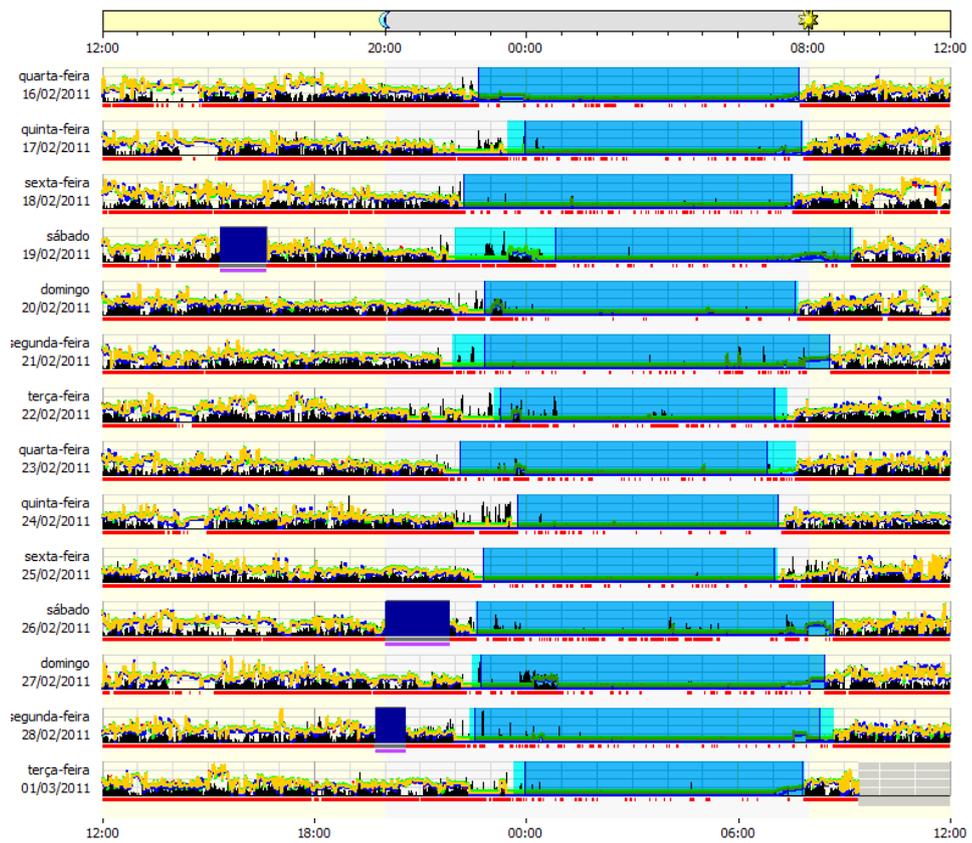
Paciente ATO antes e depois



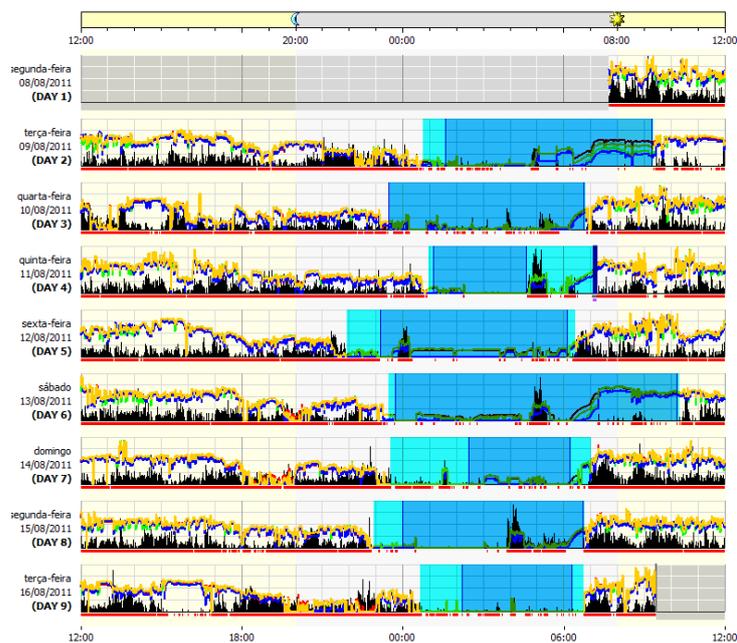
Paciente IJB antes



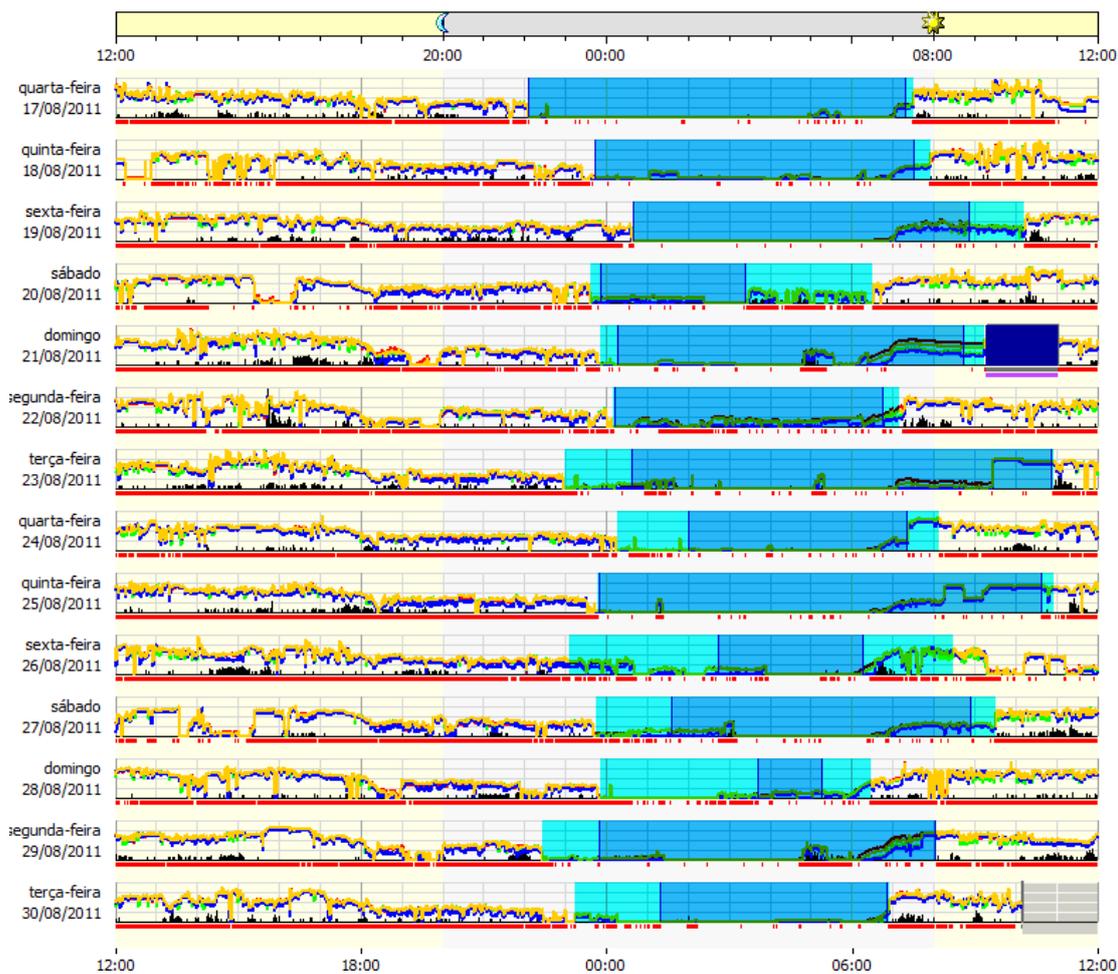
Paciente IJBdepois



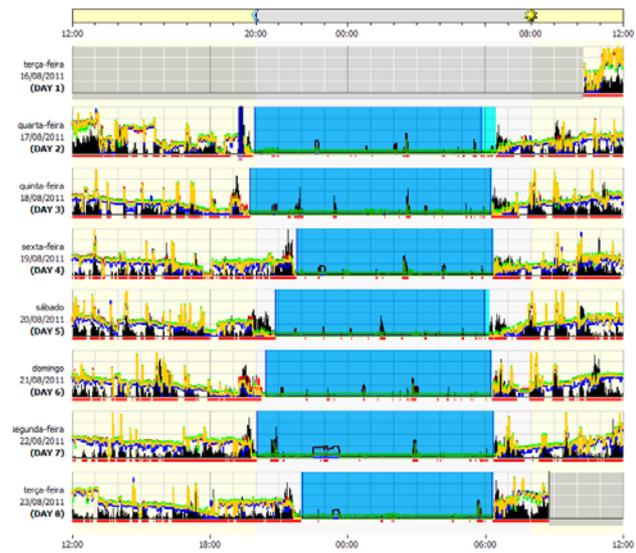
Paciente JFB antes



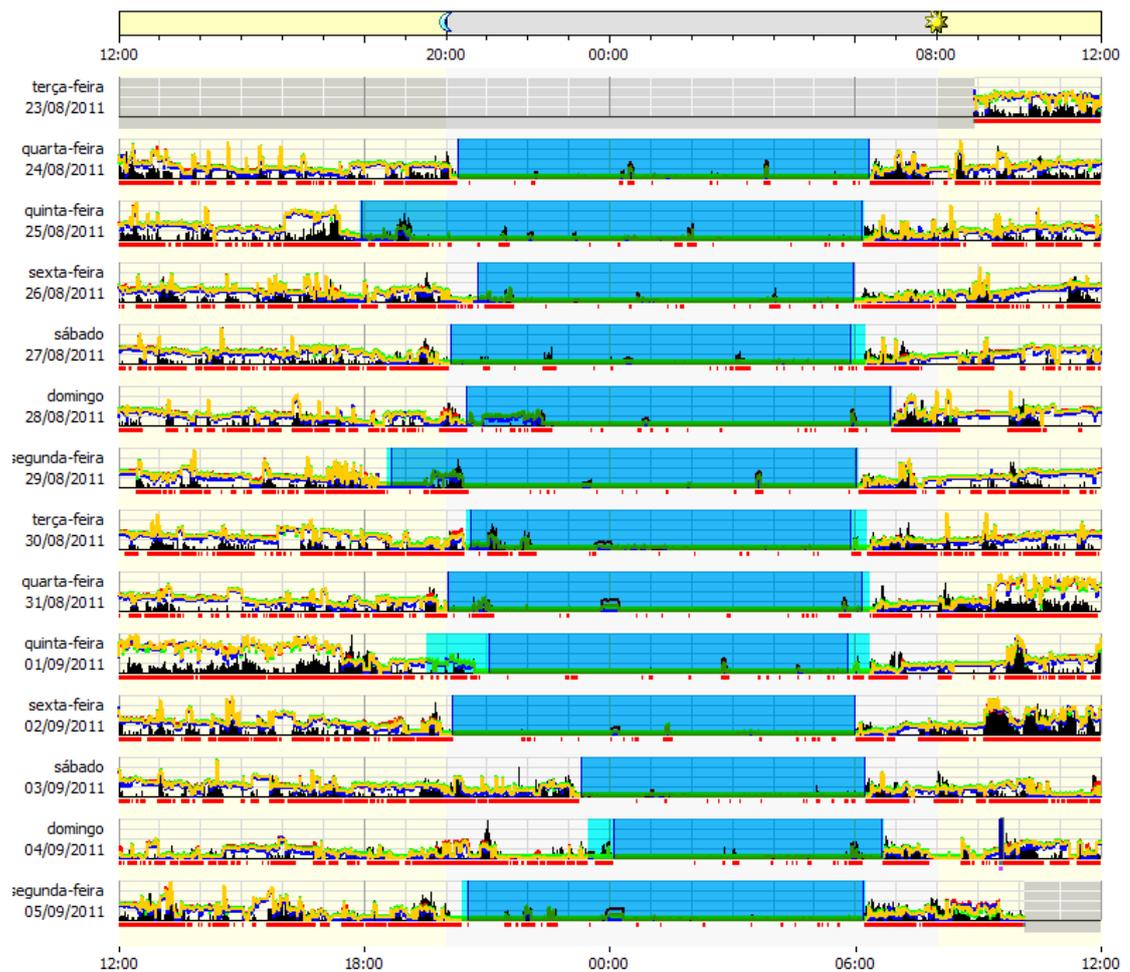
Paciente JFBdepois



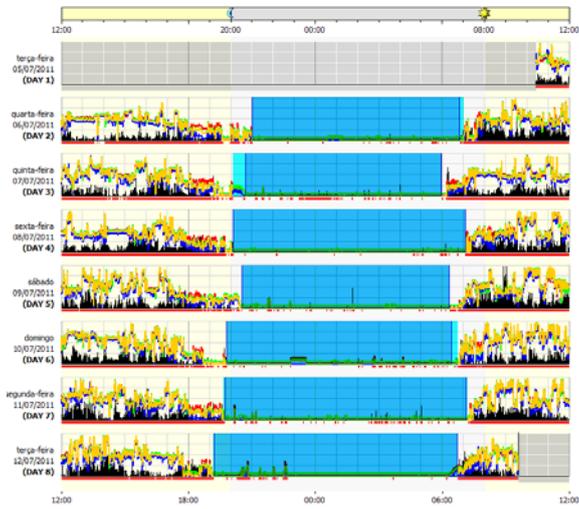
Paciente JHS antes



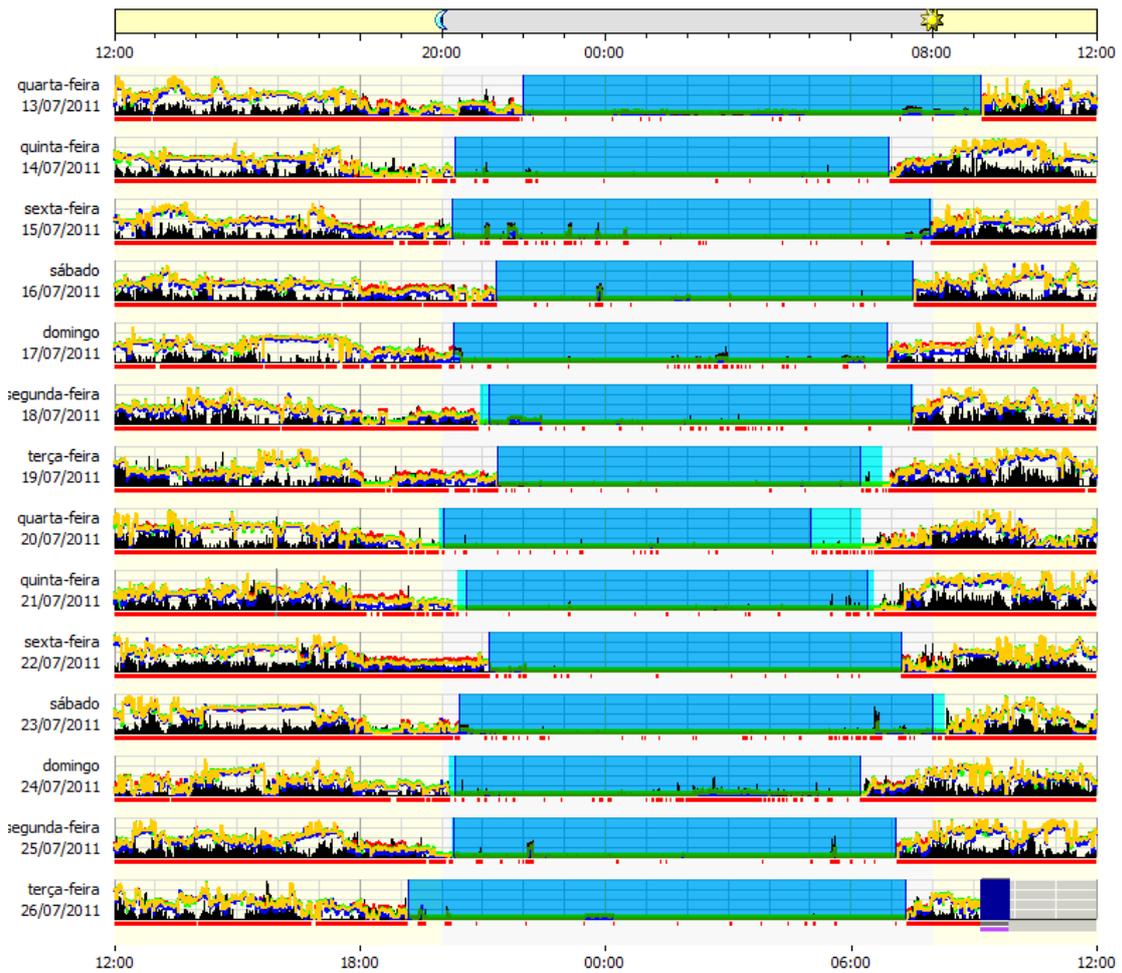
Paciente JHSdepois



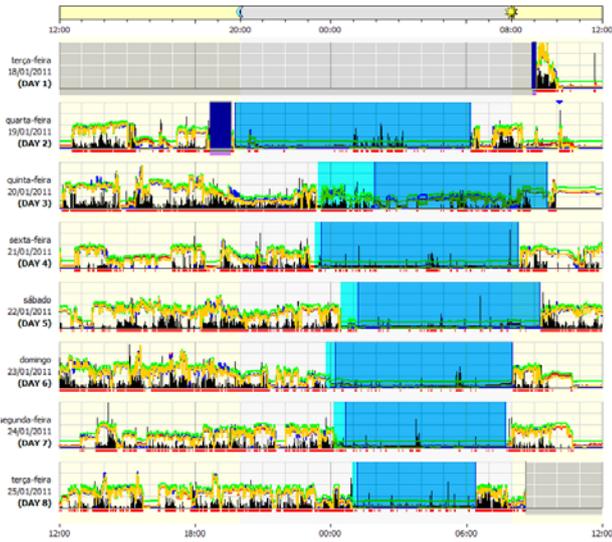
Paciente LBS antes



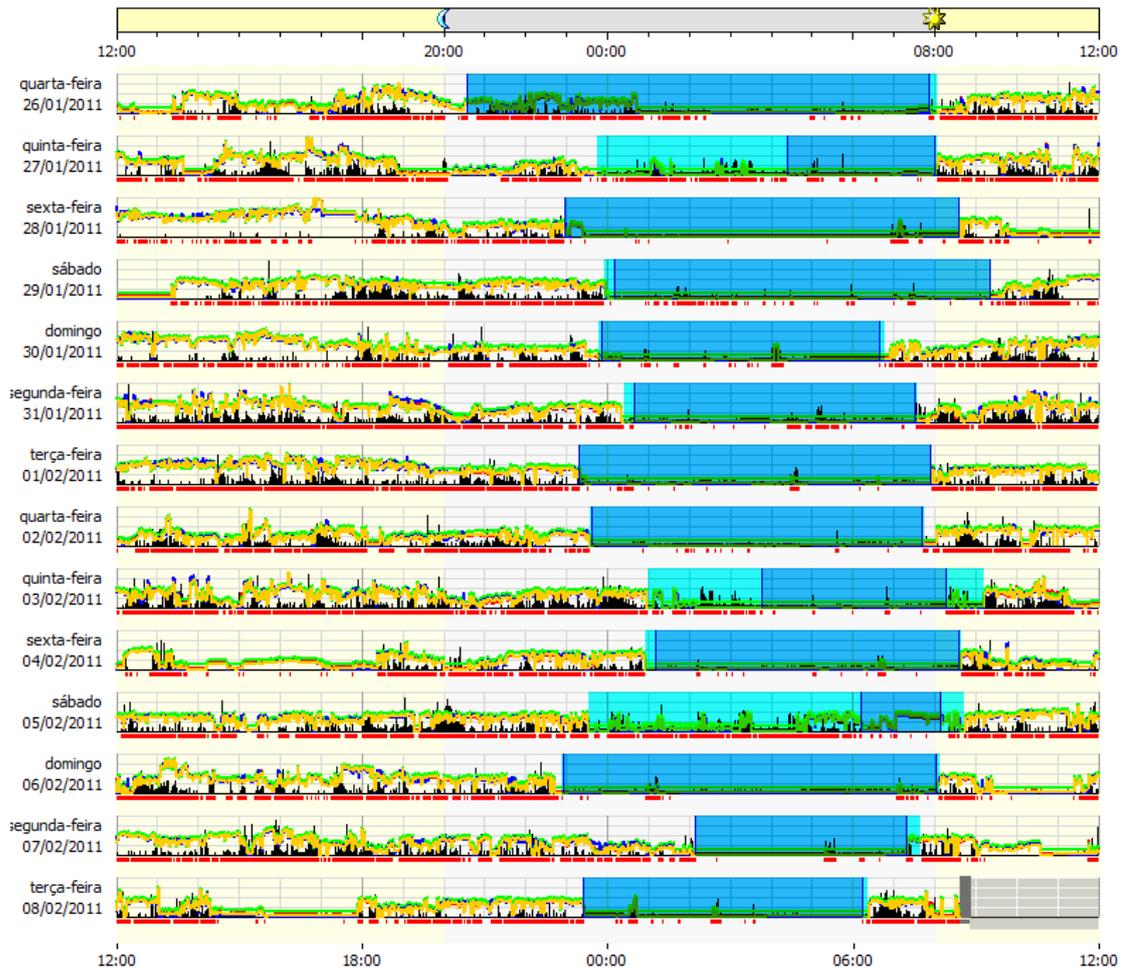
Paciente LBSdepois



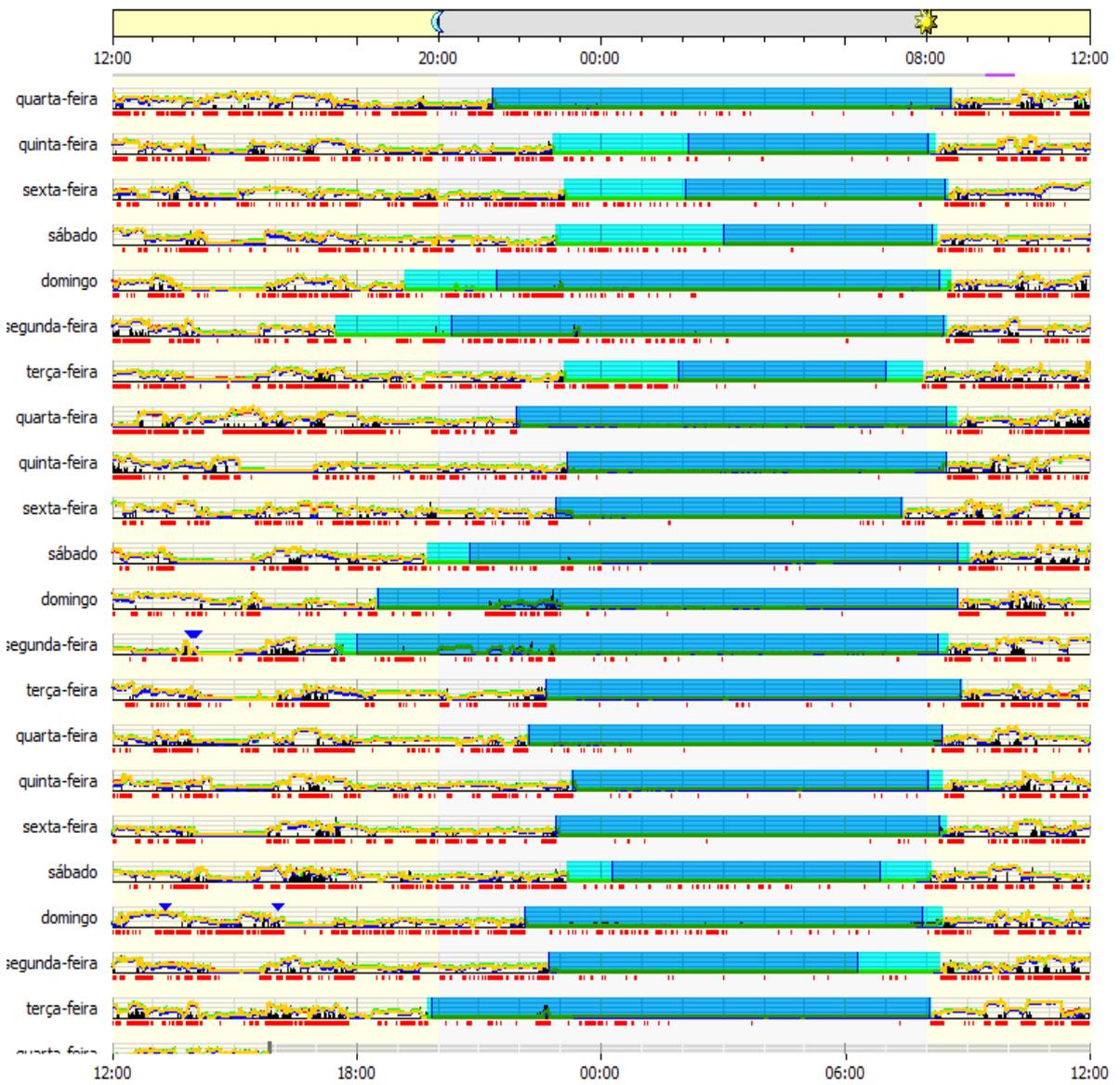
Paciente LGS antes



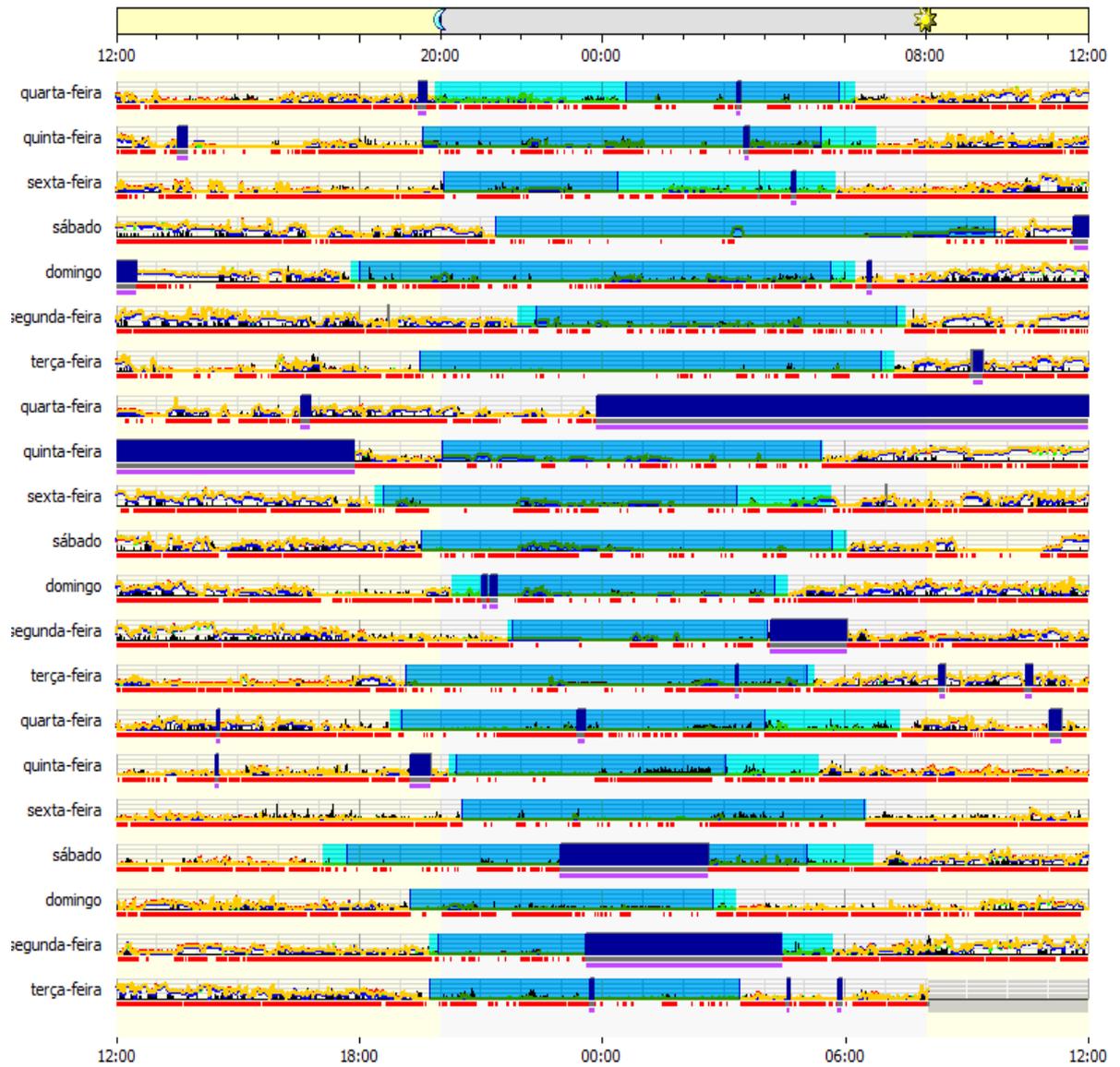
Paciente LGSdepois



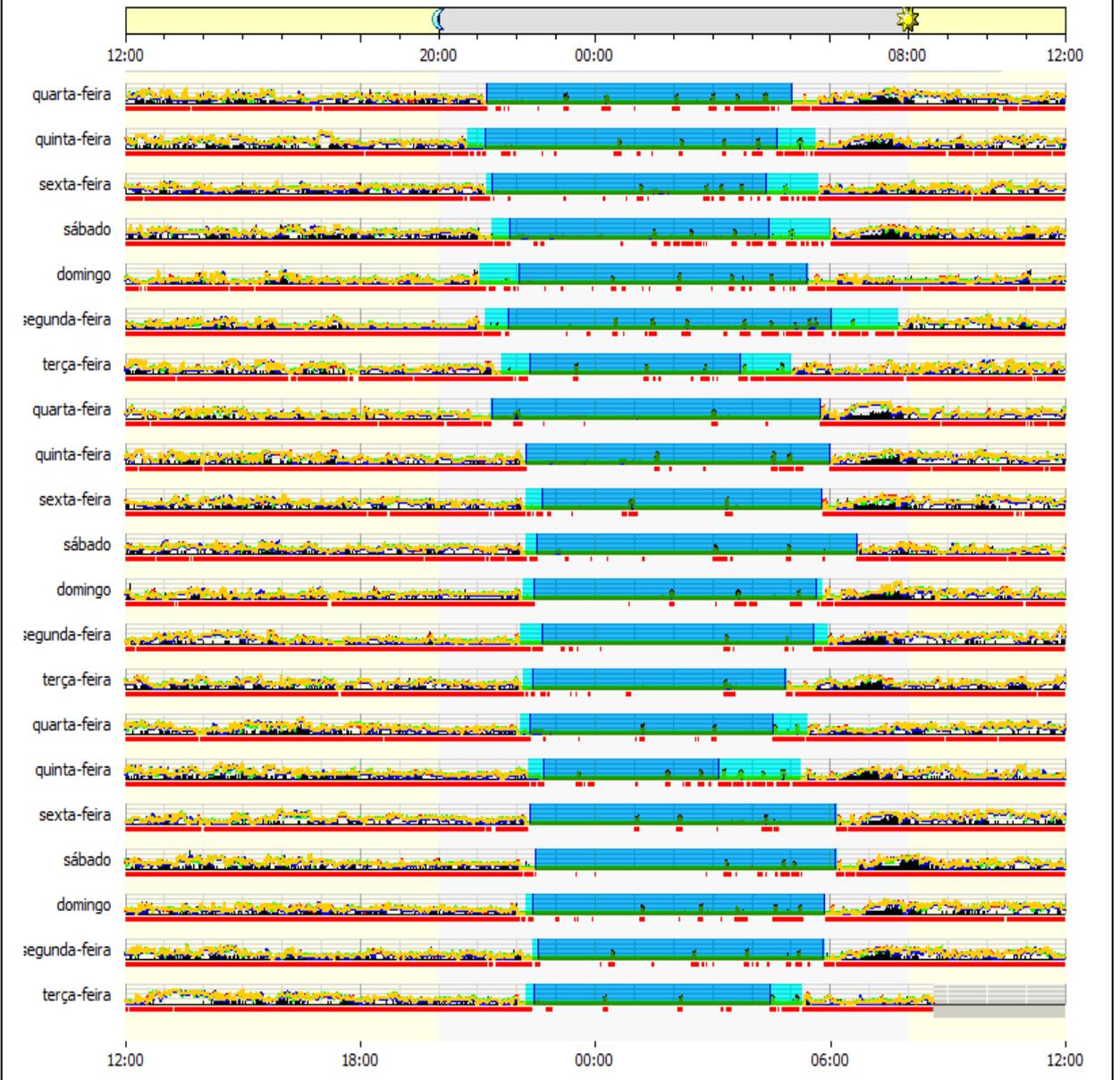
Paciente **MDSantes** e depois



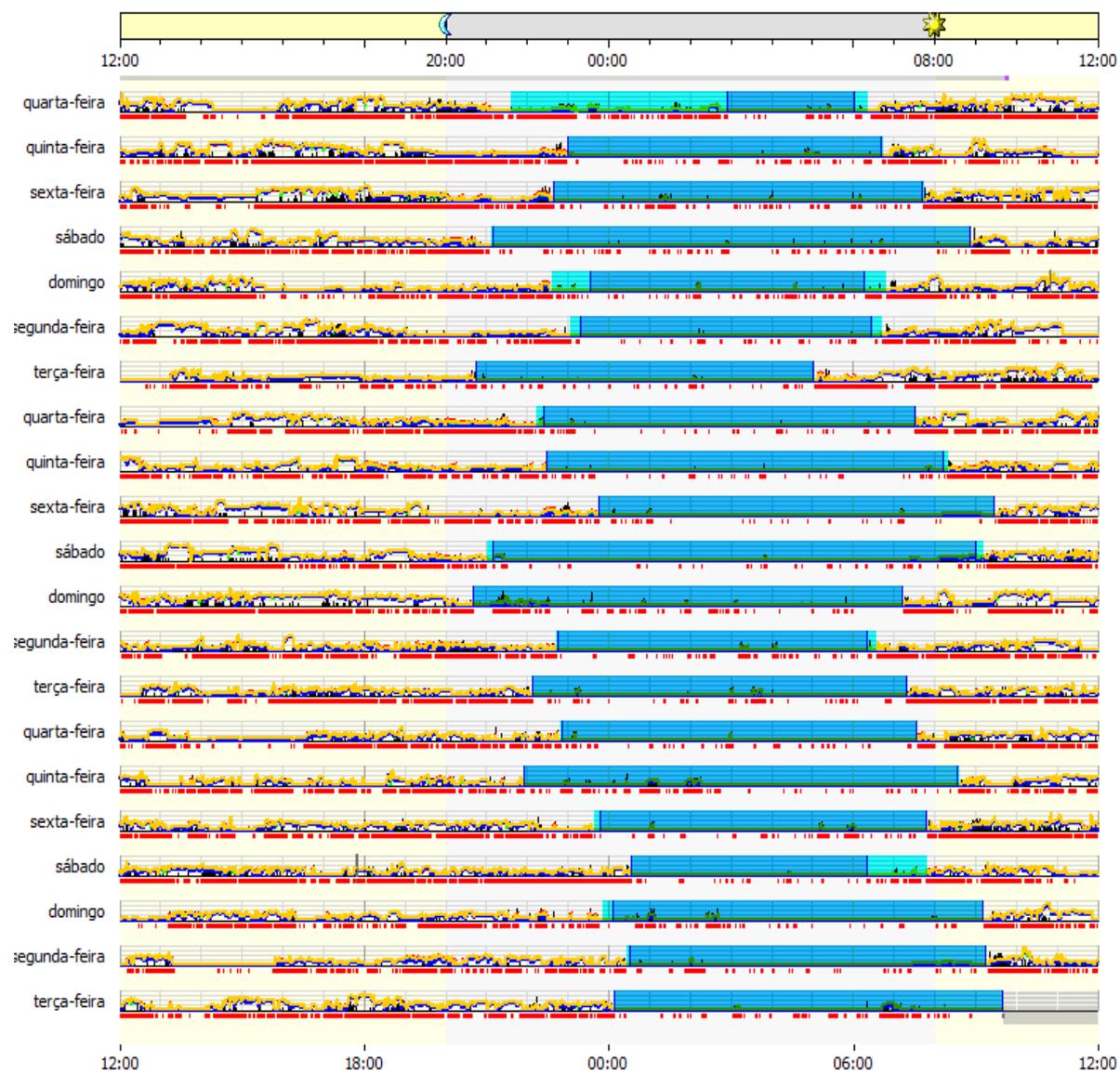
Paciente MFL antes e depois



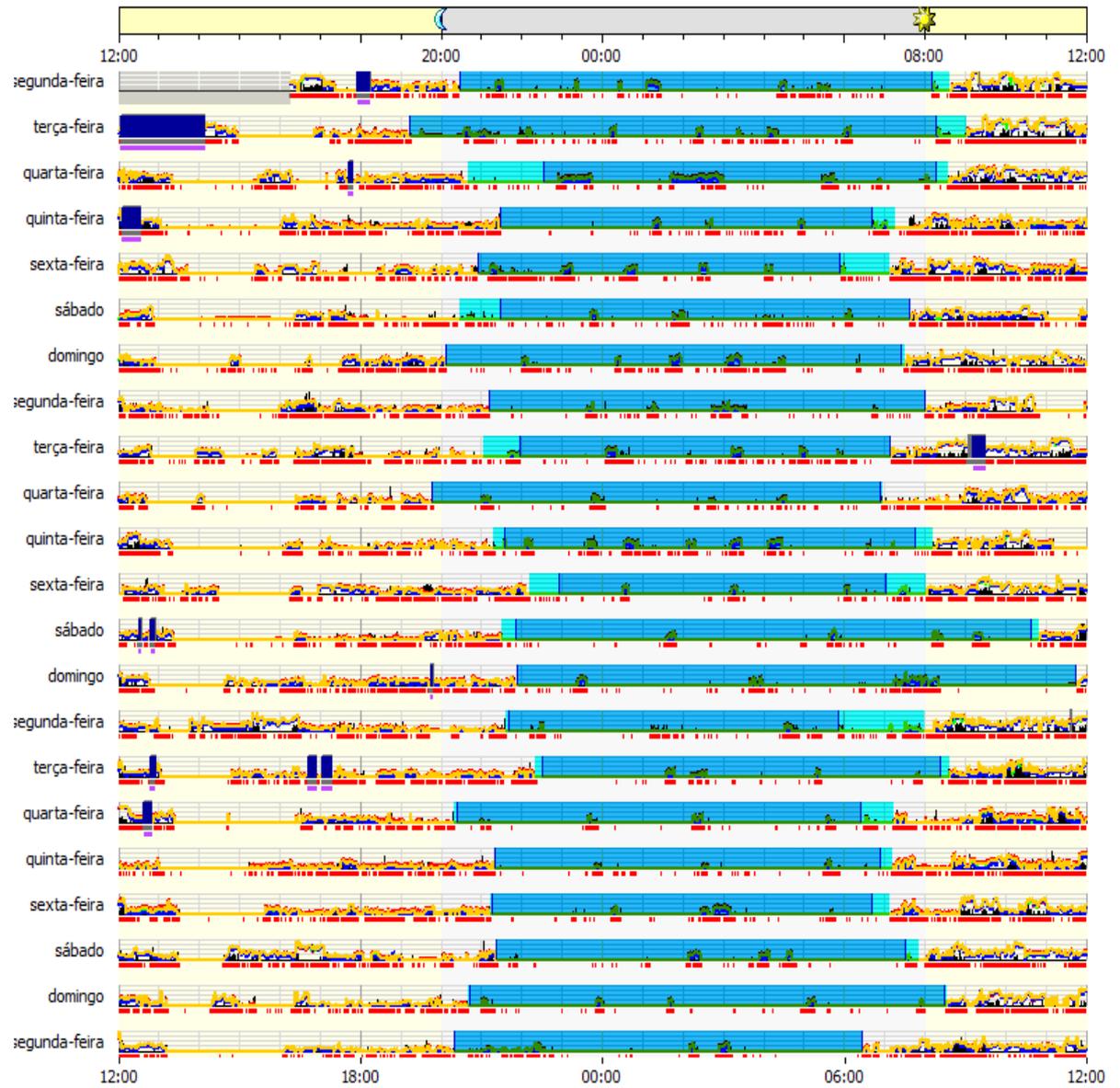
Paciente **MNOL** antes e depois



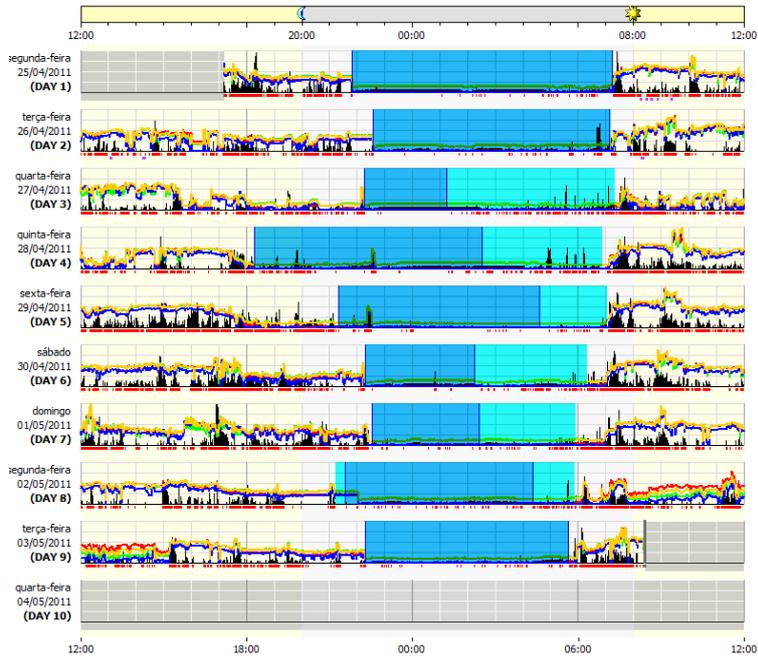
Paciente **RHM** antes e depois



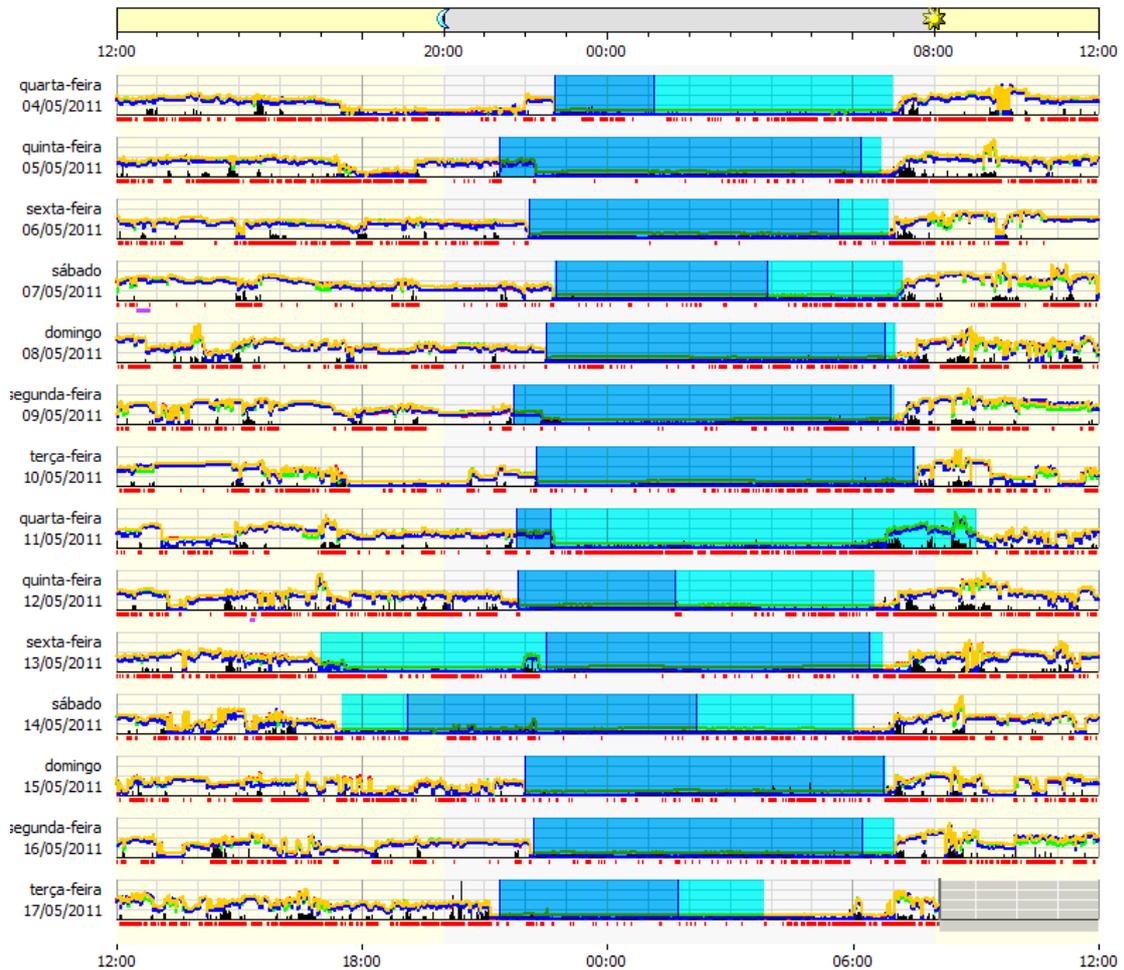
Paciente RJSantes e depois



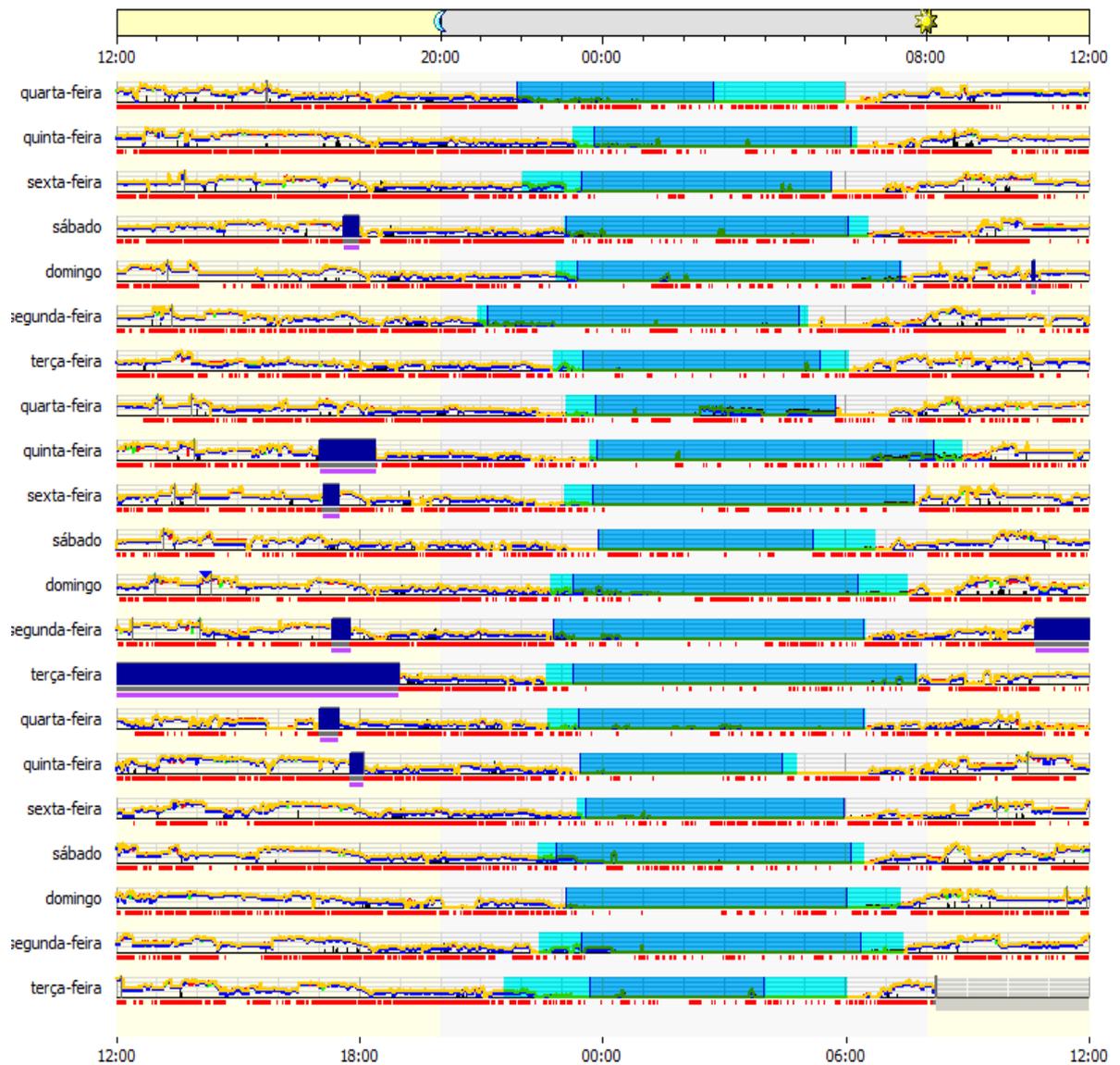
Paciente AAB antes



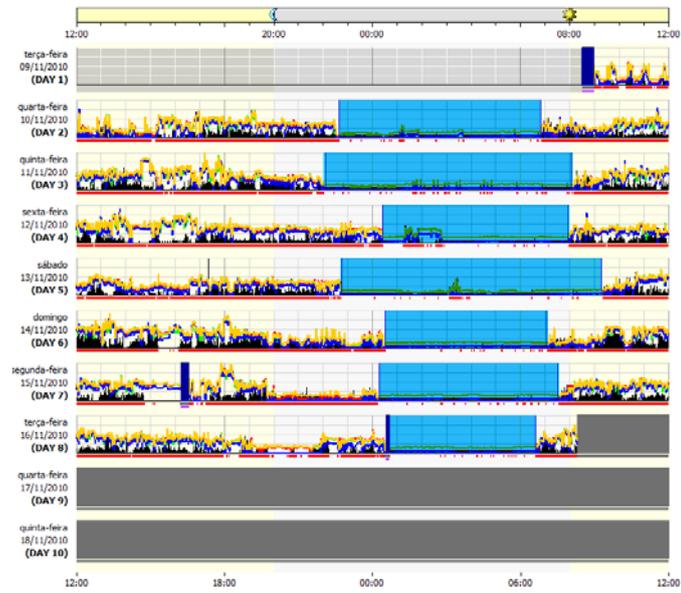
Paciente AAB depois



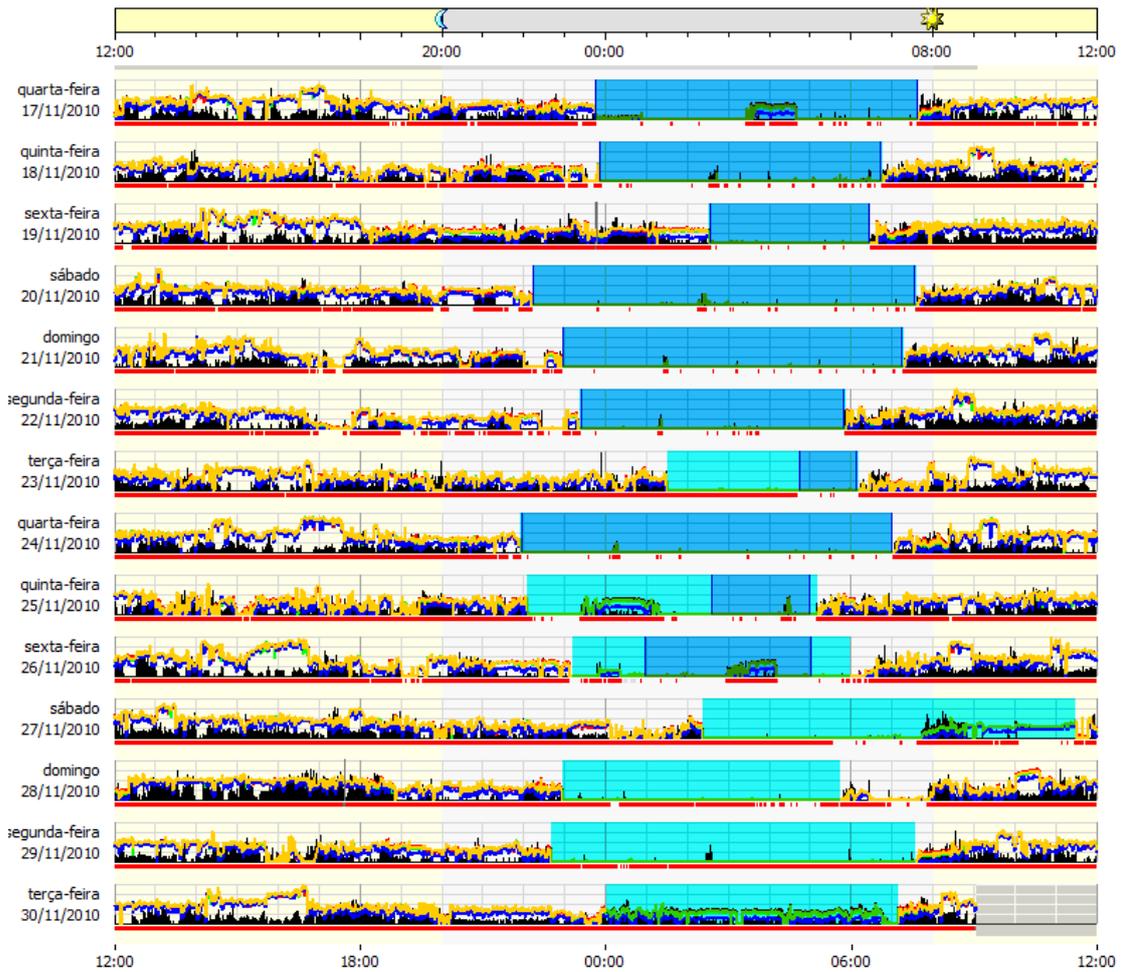
Paciente **ALM**antes e depois



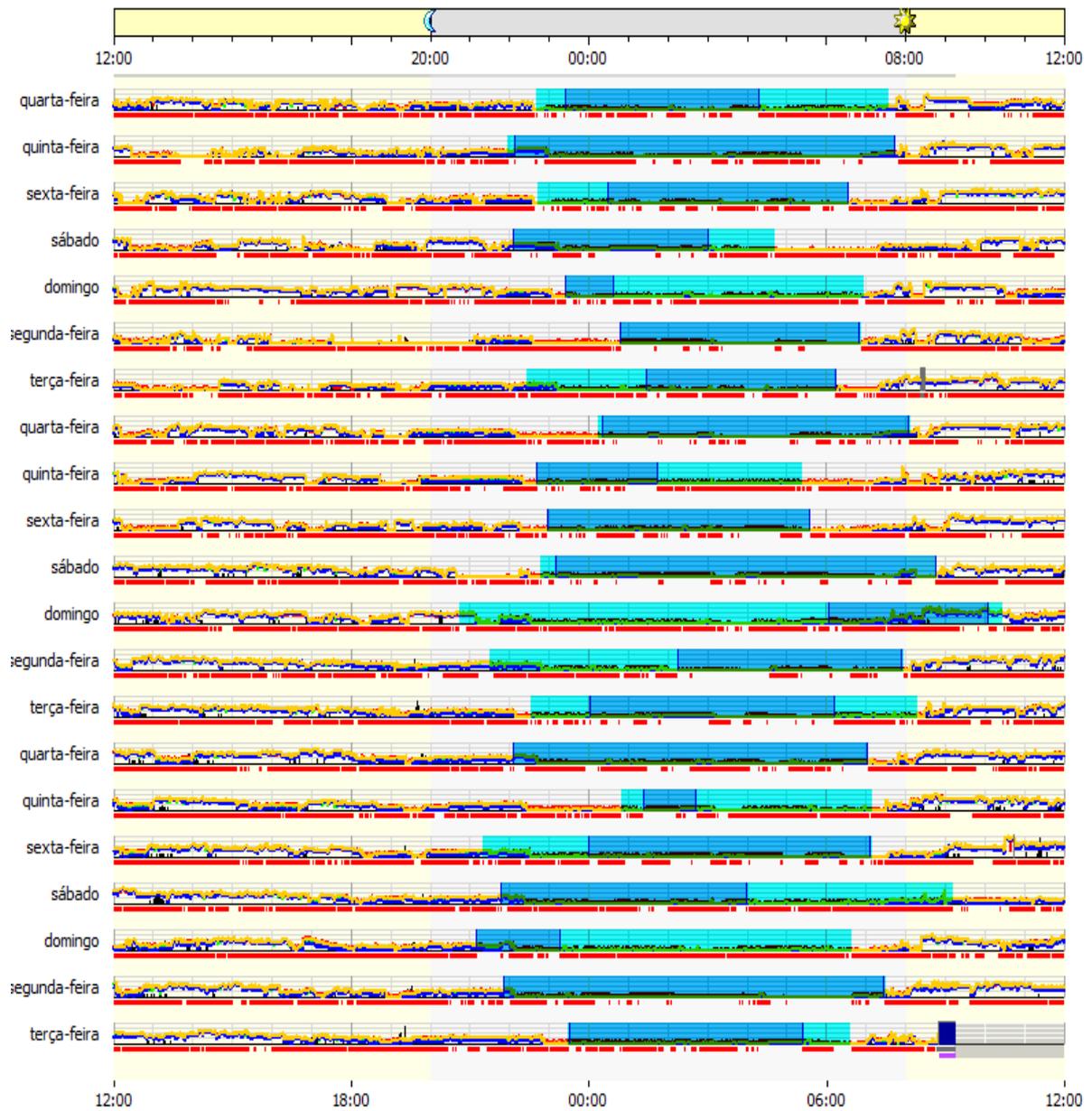
Paciente AMRJ antes



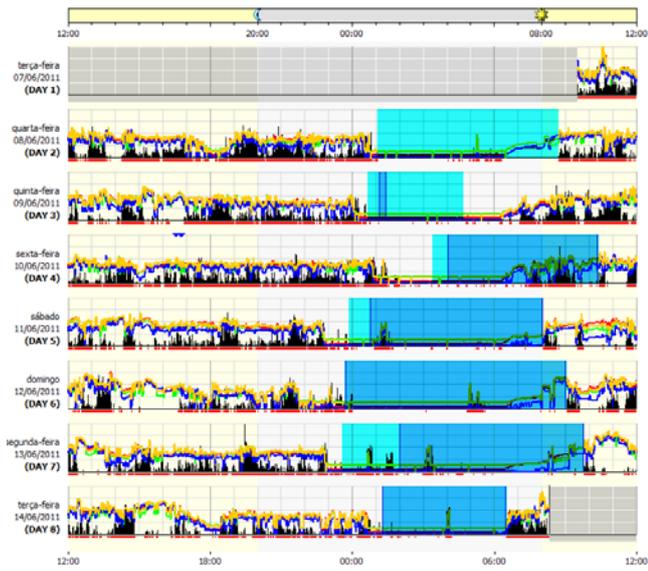
Paciente AMRJ depois



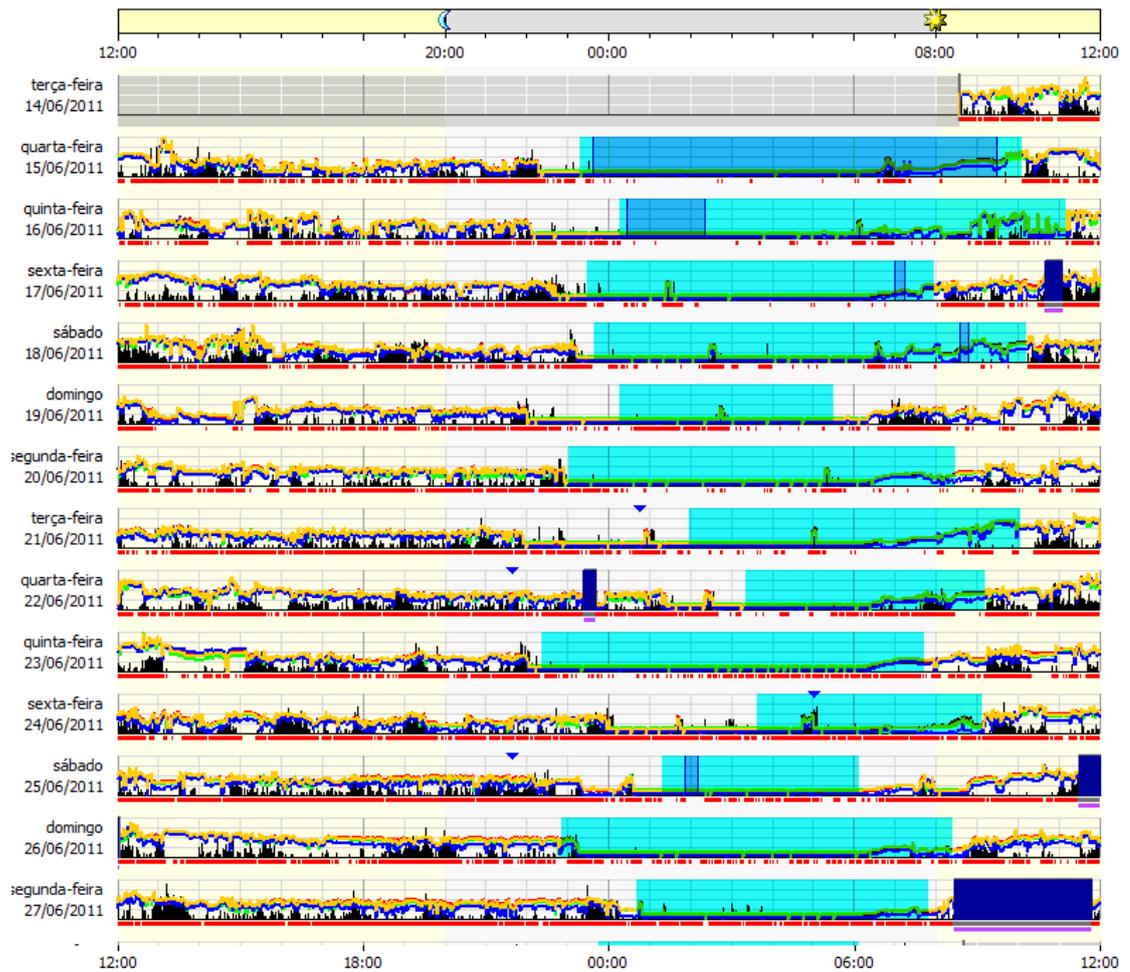
Paciente **CMRS**antes e depois



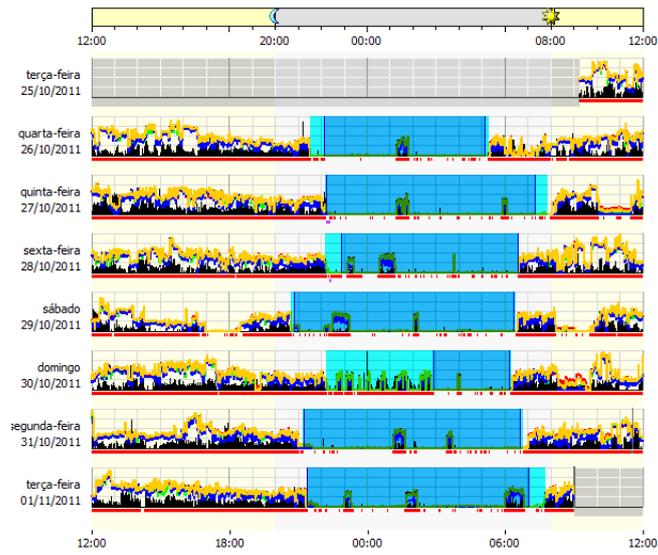
Paciente DSF antes



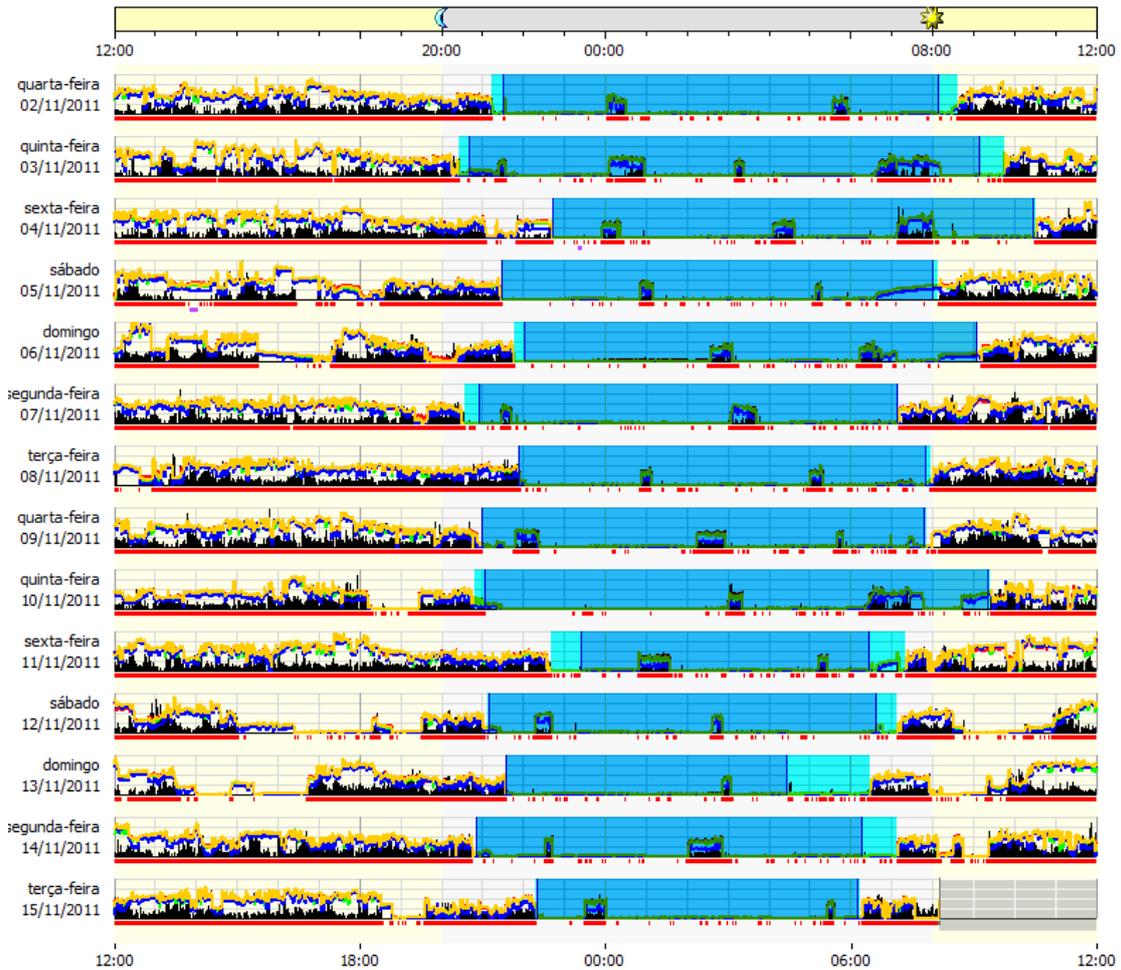
Paciente DSF depois



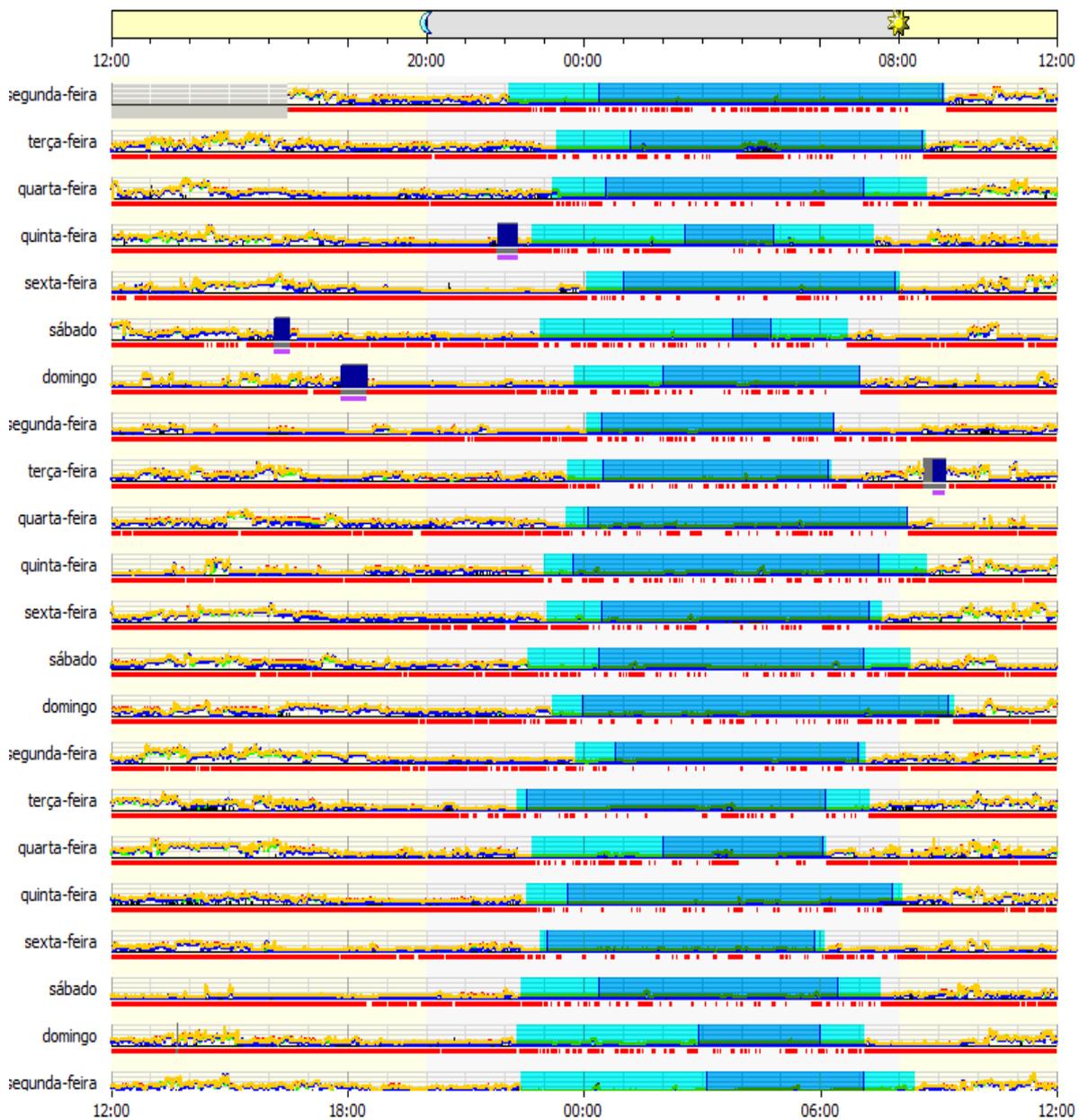
Paciente **DSLLD**dantes



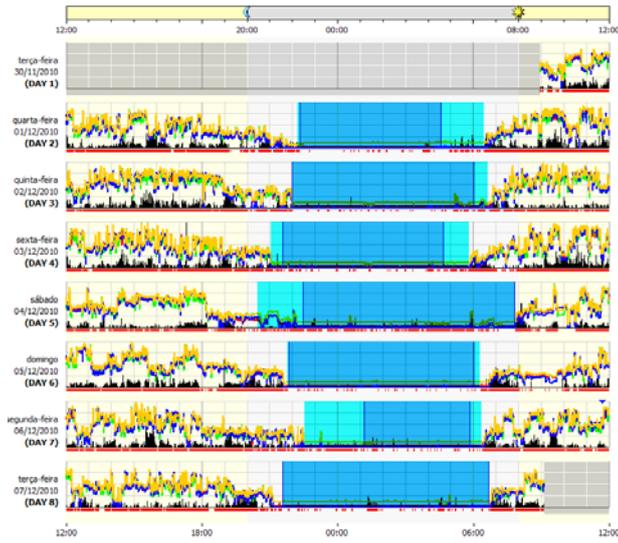
Paciente **DSLLD**depois



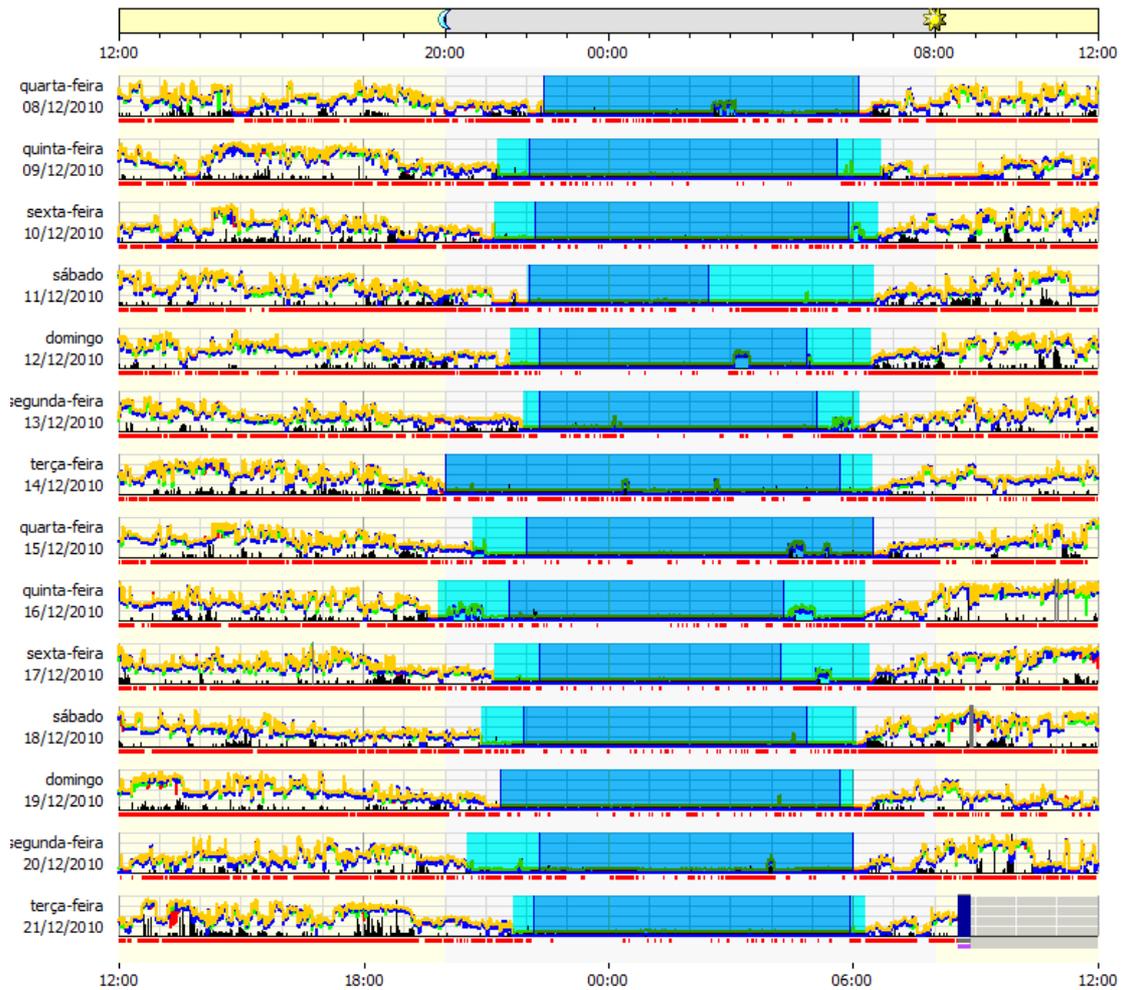
Paciente **EDP** antes e depois



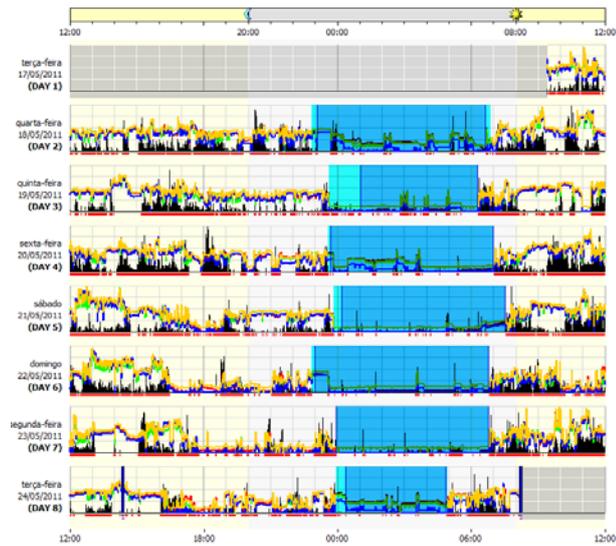
Paciente FGS antes



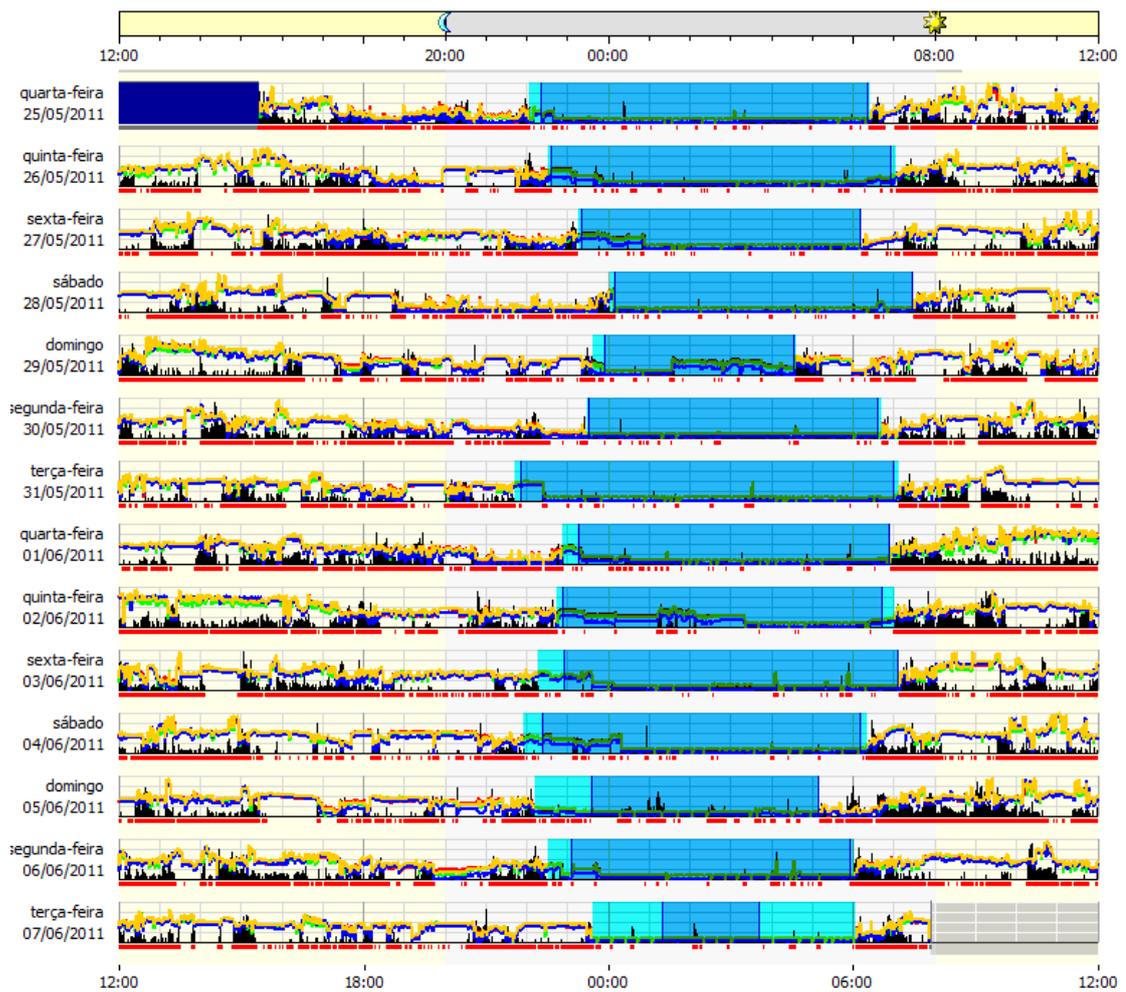
Paciente FGS depois



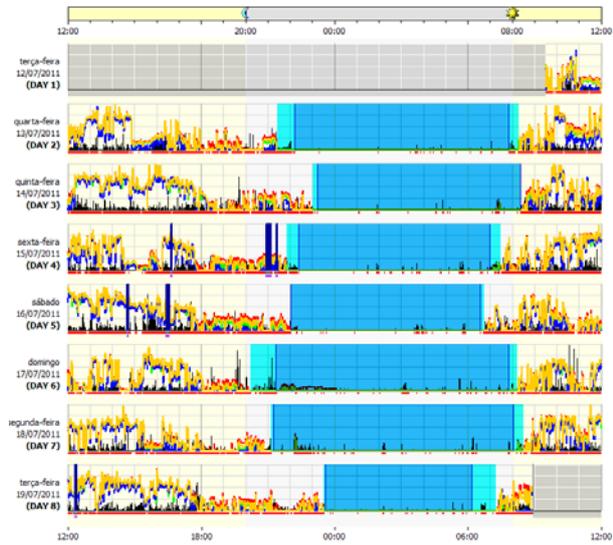
Paciente JRSE antes



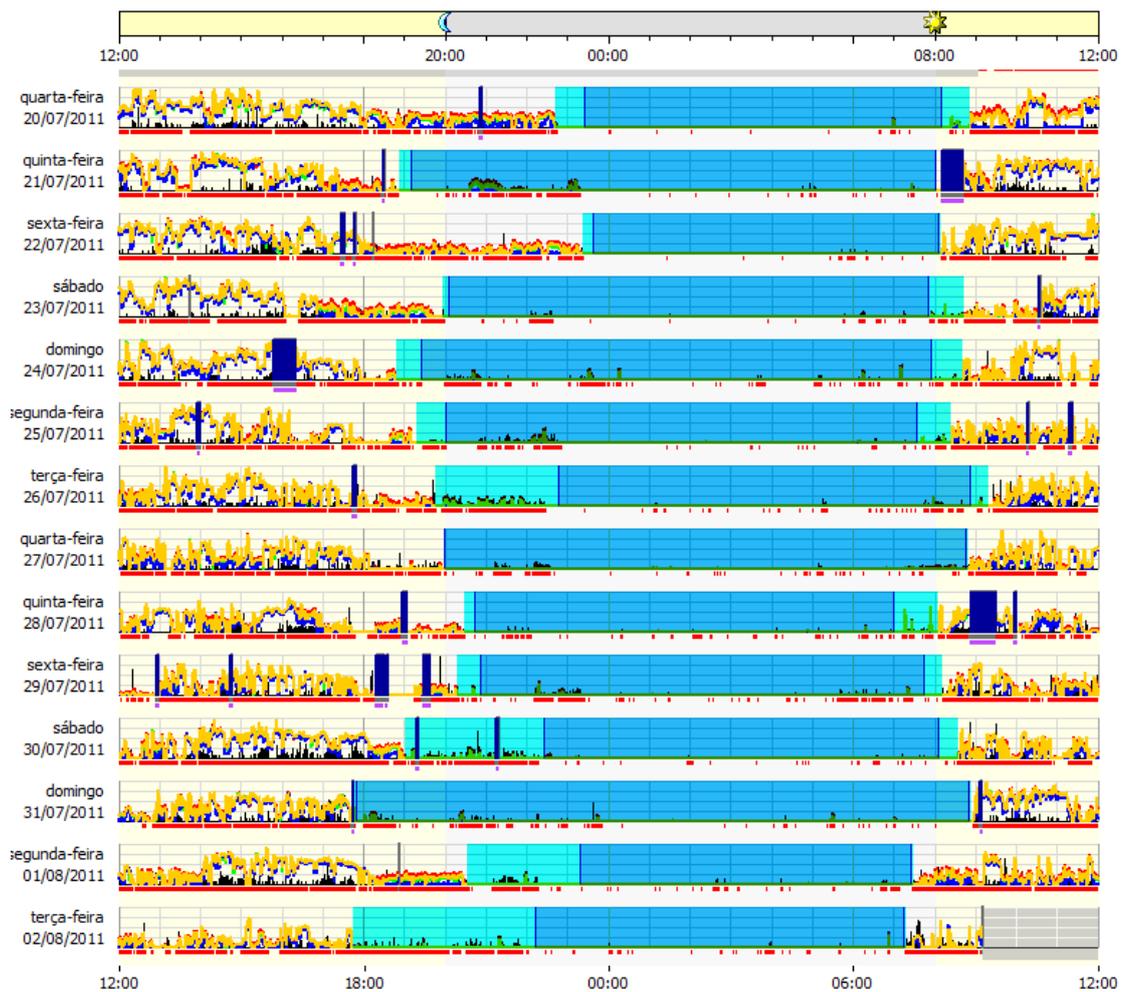
Paciente JRSE depois



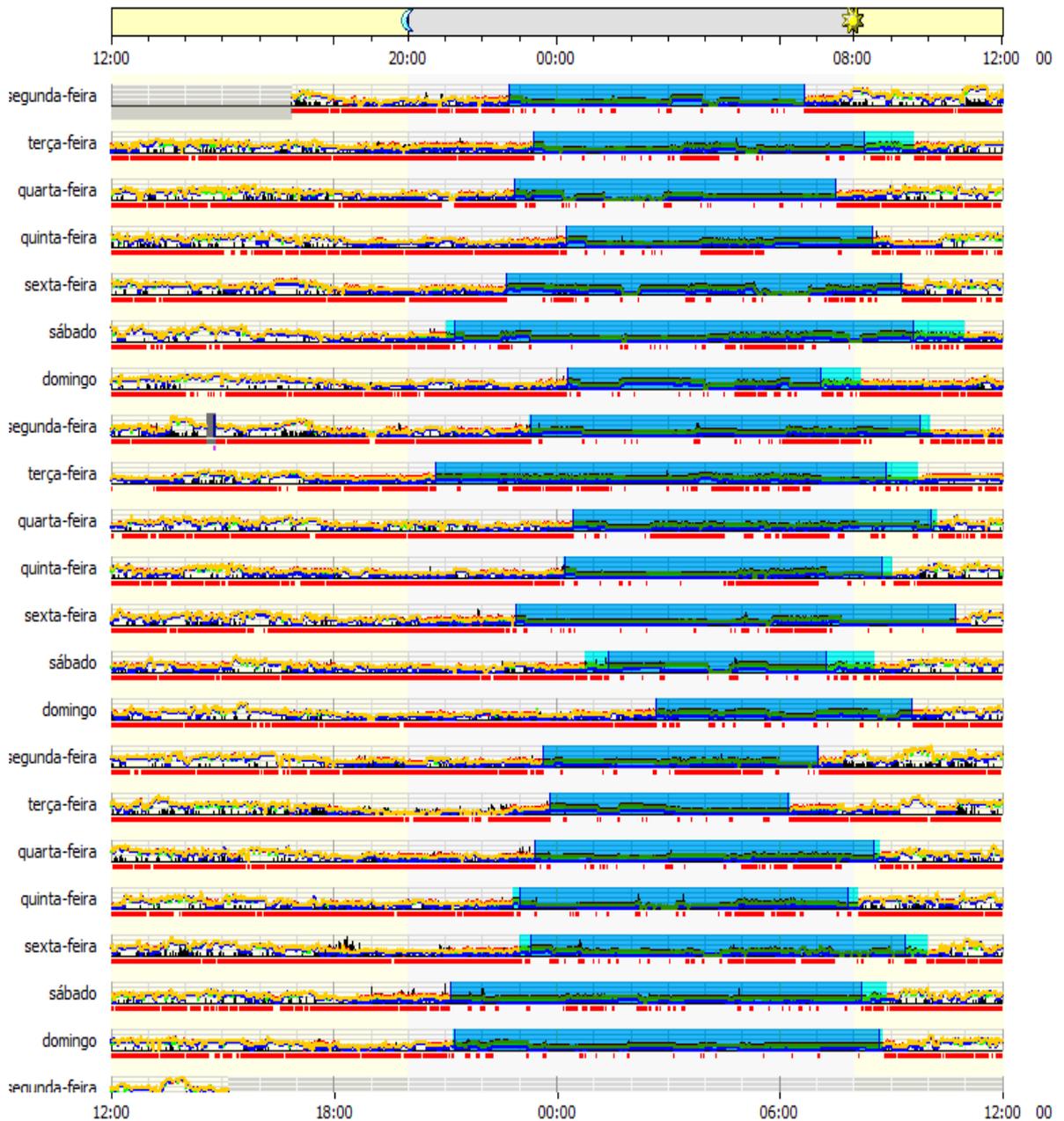
Paciente JSM antes



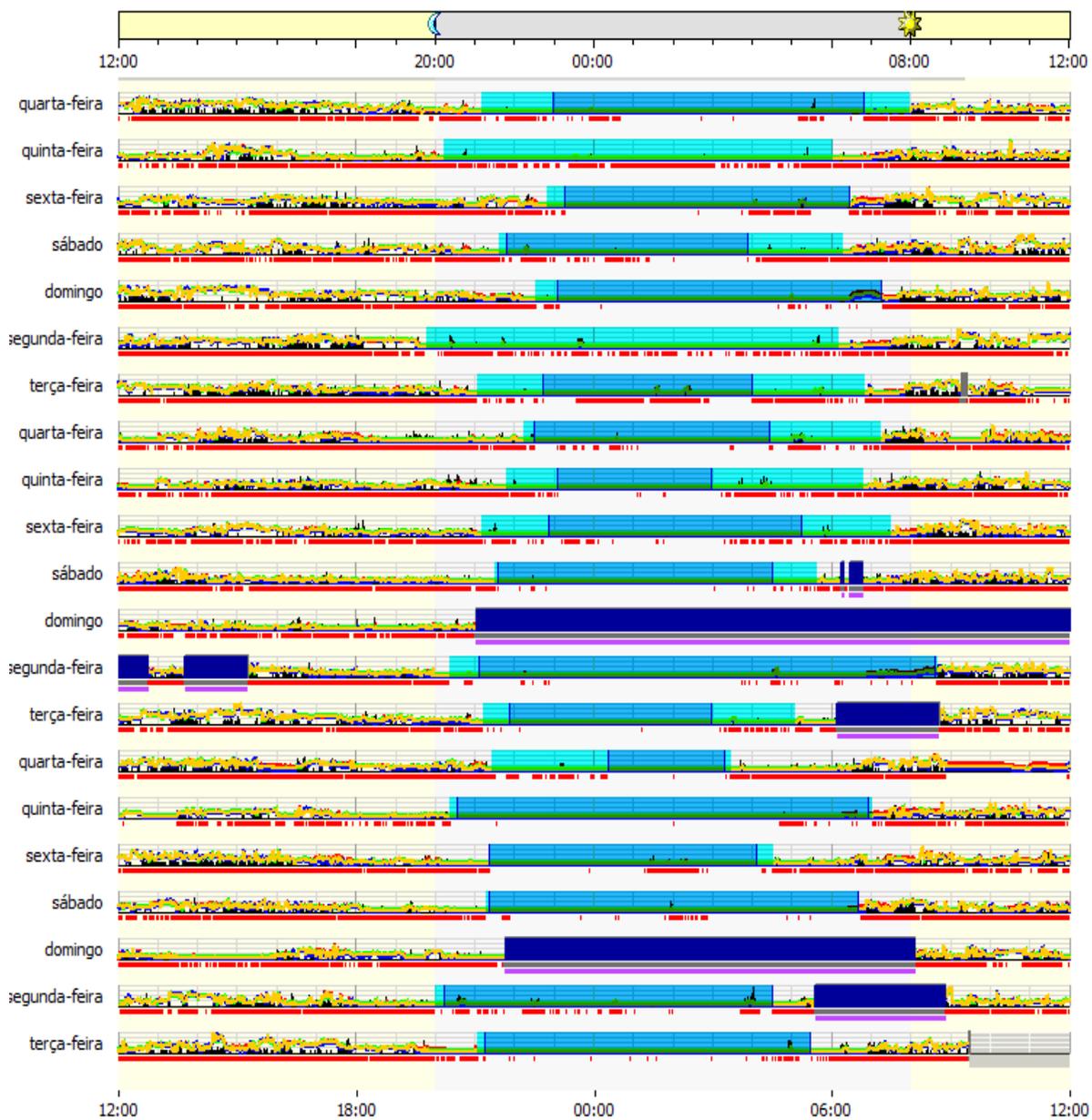
Paciente JSM depois



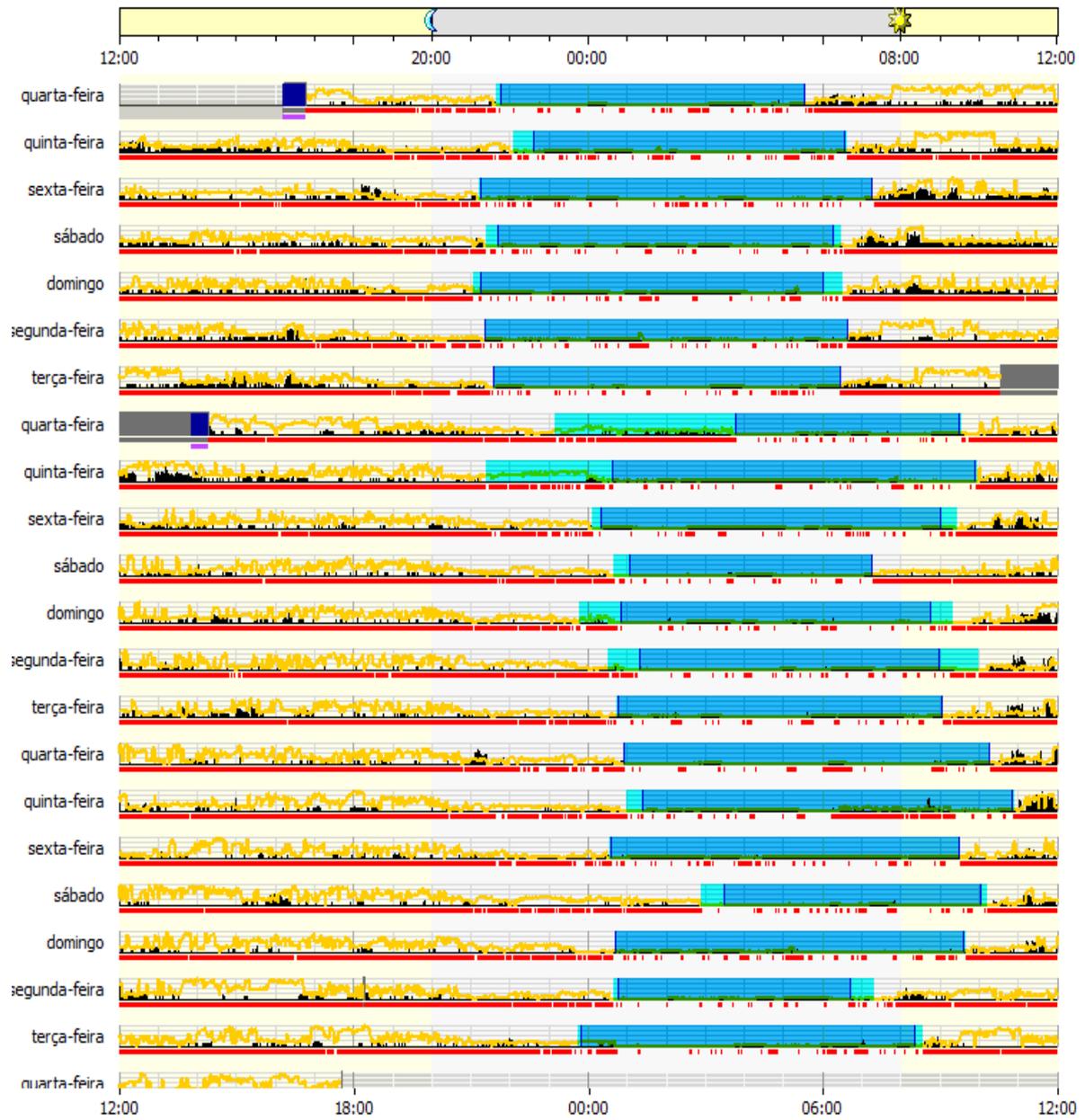
Paciente LMA antes e depois



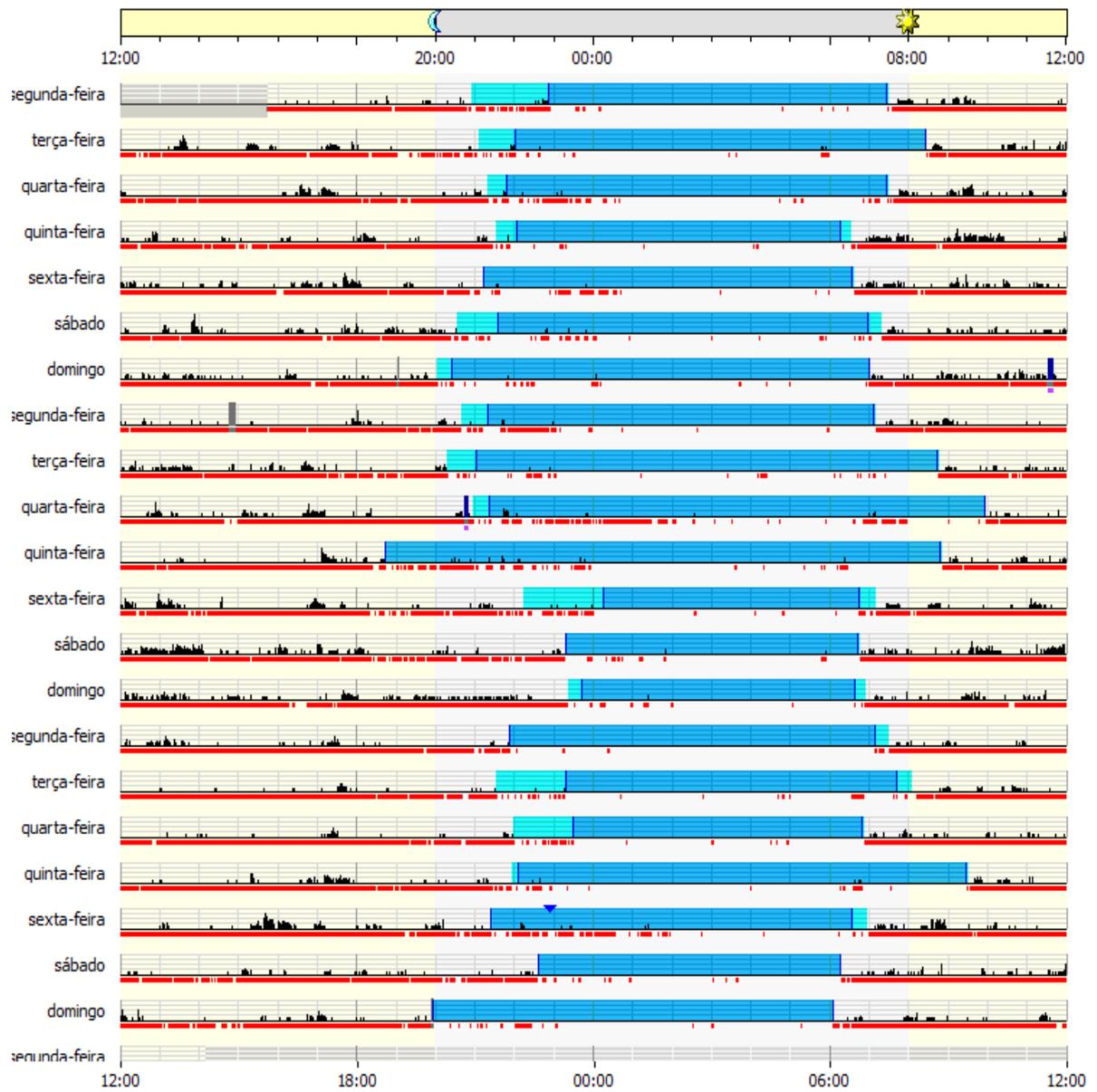
Paciente **MJGP**antes e depois



Paciente **MLA** antes e depois



Paciente **MAST** antes e depois



ANEXO 6

Artigos publicados/submetidos

**Carta de aceite da revista *Sleep Medicine Reviews*
(no prelo)**



Einstein Camargos <einsteinfc@gmail.com>

SMRV-D-12-281R2 accepted for publication

3 mensagens

YSMRV <ysmr@elsevier.com>

28 de janeiro de 2013 14:41

Para: einstein@unb.br

Cc: vitiello@u.washington.edu, krieger.jean@laposte.net

Ms. Ref. No.: SMRV-D-12-281R2

Title: Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: application, usefulness, and challenges
Sleep Medicine Reviews

Dear Dr. Camargos,

I am pleased to inform you that your paper "Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: application, usefulness, and challenges" has been accepted for publication in Sleep Medicine Reviews.

Thank you for your contribution to Sleep Medicine Reviews.

Yours sincerely,

Gio Bakker
Managing Editor
Sleep Medicine Reviews

Dear Dr. Camargos,

I have had the opportunity to review your revised manuscript and your reply to the referees. I'm happy to inform you that your manuscript is now acceptable for publication in SMR as a Clinical Review.

Gio Bakker, SMR's Managing Editor, will forward it to production. You may expect to receive proofs for your review within the next few months. Your review will most likely appear in SMR 18:1, although it will be available on-line on the SMR webpage well before.

Thank you for your willingness to contribute to SMR. I look forward to seeing your review in print in the near future.

Best, Michael

Michael V. Vitiello, Ph.D.
Editor-in-Chief (for the Americas) SLEEP MEDICINE REVIEWS

Manuscrito submetido à revista *Neurology*®

Trazodone improves sleep in Alzheimer's disease: a randomized placebo-controlled trial.

Einstein F. Camargos, MD, M.Sc.

Luciana L. Louzada, MD.

Juliana L. Quintas, Psych, M.Sc.

Janeth O. S. Naves, PhD.

Fernando M. Louzada, PhD.

Eduardo F. Silva, PhD.

Otávio T. Nóbrega, PhD.

From the Department of Medical Clinical, Geriatric Medical Centre, Brasilia University Hospital, University of Brasilia (E.F.C., L.L.L., J.L.Q., J.O.S.N., O.T.N.), Department of Physiology, Federal University of Paraná (F.M.L.), Graduation Program in Medical Sciences, University of Brasilia (E.F.C., L.L.L., O.T.N.) and Statistics Department of the University of Brasilia (E.F.S.).

Corresponding author: Einstein F. Camargos, Department of Medical Clinical, Geriatric Medical Centre, HUB, Brasilia University Hospital – SGAN 605 Av. L2 norte – Asa Norte – Brasilia – DF – CEP 70840-901 – Brazil. email: einstein@unb.br

AUTHOR CONTRIBUTIONS

E.F. Camargos was responsible for the study conception, acquisition of data, analysis and interpretation of data, and for drafting the manuscript. L.L. Louzada was responsible for acquisition of data, application of scales, and manuscript revision. J.L. Quintas was responsible for acquisition of data, neuropsychological testing, interpretation of data, and manuscript revision. J.O.S. Naves was responsible for the study conception, acquisition of data, and manuscript revision. F. M. Louzada was responsible for interpretation of data and manuscript revision. O.T. Nóbrega was responsible for supervising the project, interpretation of data, and manuscript revision. E.F. Silva was responsible for all statistical analyses performed.

DISCLOSURE

The authors disclose no conflict of interest regarding this manuscript.

ABSTRACT

Objective: To examine the efficacy and safety of trazodone 50 mg to treat sleep disorders (SD) in patients with Alzheimer's disease (AD).

Methods: We conducted a randomized controlled trial during periods of 7 to 9 days at baseline and 2 weeks of treatment. Patients received 50 mg of trazodone once daily at 10:00 PM compared to placebo in a 1:1 ratio. Individuals with probable AD and SD were selected and evaluated using actigraphy and structured scales before and after intervention. Thirty-six patients met the inclusion criteria and were randomized to either the active treatment group (n =19) or the placebo group (n =17). Changes in scores were arithmetically determined by the difference between baseline and intervention endpoint values for each variable, and these variations were compared using analysis of covariance (ANCOVA).

Results: After allocation and randomization, six subjects were excluded, mainly because of actigraph failures. Patients under treatment with trazodone had a greater improvement in sleep parameters. Compared with the placebo group, trazodone users slept 42.5 more minutes per night (95%CI: 0.9-84.3; $p = 0.045$) and had their sleep efficiency increased by 8.5% (95%CI: 1.9-15.1; $p = 0.013$). Neither trazodone nor placebo induced significant daytime sleepiness ($p = 0.753$) or naps ($p = 0.623$). The treatments with trazodone or placebo did not show any effects either on cognition (mini-mental state examination, forward/backward digit span task, letter-number sequencing, arithmetic, digit symbol-coding, and symbol search) or functionality (Katz index). There were no differences in frequency or severity rating of spontaneously reported adverse events between the groups.

Conclusions: This study shows significant therapeutic effects of trazodone 50mg in community-dwelling AD patients with sleep disorders.

Classification of evidence: This study provides Class I evidence that trazodone, 50 mg at night for 2 weeks, significantly benefited the sleep patterns of AD patients.

GLOSSARY

AEs= adverse events; **AD** = Alzheimer's disease; **NPI** = neuropsychiatric inventory scale; **MMSE** = mini-mental state examination; **NTST** = nighttime total sleep time; **WASO** = nighttime wake-time after sleep onset; **DTST** = daytime total sleep time; **NAPS** = number of daytime naps; **SE** = sleep efficiency; **Awakenings** = nighttime number of awakenings.

INTRODUCTION

Sleep disorders in patients with Alzheimer's disease (AD) are common and challenging in clinical practice, having negative effects on patient's cognition and functionality, and increasing the caregivers' burden.¹

Among the many types of sleep disorders in patients with AD, nocturnal perambulation, difficulty with sleep onset and/or maintenance, fragmented sleep, and circadian rhythm abnormalities are the greatest concerns.² These disturbances pose serious challenges to the healthcare team since the use of sedative-hypnotic medications may worsen the patients' cognitive/functional status, making patients more prone to falls, causing paradoxical effects (insomnia, excessive sleepiness during the day, or sleep apnea), or even accelerating cognitive decline.³

Pharmacological intervention, despite its usefulness, can only be recommended with great caution to this group of patient, which consists largely of elderly patients. Sedative-hypnotic agents, including benzodiazepines, are extensively used in clinical practice, despite being one of the most unsafe pharmaceutical classes for the aged. Although randomized, controlled clinical trials testing the efficacy and safety of these drugs to treat sleep disorders in AD patients are limited in number, its use is widespread and accounts for excessive daytime sedation, cognitive impairment, as well as increased events of fall during daily activities.⁴

Based on non-randomized controlled studies, outcome studies, and observational studies, antidepressants with hypnotic action, such as mianserin and trazodone, are long considered candidates for treating older adults with sleep disorders, particularly in a context with dementia.^{5, 6} Few randomized clinical trials (RCTs) have been conducted to evaluate the efficacy of trazodone in the treatment of the diseases and symptoms often treated in clinical practice, including sleep disturbances.^{7,8}

Our primary objective was to examine the efficacy of trazodone 50 mg in patients with AD and sleep disorders. The 50-mg dose was chosen because we used this dose in a previous study and because this dose is commonly prescribed for sedative/hypnotic purposes.⁶

METHODS

Trial design. This randomized controlled trial was conducted during a period of 7 to 9 days at baseline and for 2 weeks during treatment. Patients received 50 mg of trazodone once daily at 10:00 PM compared to placebo in a 1:1 ratio. Based on a previous observational study, our primary hypothesis was that trazodone would improve sleep parameters in patients with AD diagnosed with sleep disturbance.⁶ Our secondary hypotheses were that trazodone would be safe and would not result in cognitive or functional impairment. Sleep parameters were assessed by actigraphy, which is often used to assess the effects of cognitive/behavioral therapy and drug interventions in patients with AD and sleep disorders.⁹ In patients with dementia, the correlation between actigraphy and polysomnography ranged from 0.81 to 0.91 for total sleep time, and from 0.61 to 0.78 for the percentage of sleep time in the total rest period.¹⁰

Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. The study was previously approved by the Ethics Research Committee of the University of Brasilia. Written informed consent was obtained from all participants. This trial was registered at clinicaltrials.gov under accession #NCT01142258.

Participants. Individuals with probable AD¹¹ were recruited among the outpatients of the Geriatric Medical Centre of the University's General Hospital from February 2010 to July 2012. This hospital is a center of excellence for the diagnosis and treatment of dementia in the Brazilian Federal District.

The inclusion criteria were: age \geq 60 years; Mini-Mental State Examination (MMSE)¹² score \leq 24; Hachinski Ischemic Score¹³ \leq 4; diagnosis of nighttime sleep disturbance; caregiver or family member able to provide informed consent; and ability to comply with the protocol.

Nighttime sleep disturbance was defined as recommended by Yesavage et al.¹⁴(with modifications), and summarized as follows:

1. The patient complains of nighttime insomnia with or without excessive daytime sleepiness or the caregiver observes these symptoms. The Neuropsychiatric Inventory (NPI) Nighttime Behavior scale was used to assess this disorder.¹⁵
2. Sleep complaints were reported after the diagnosis of AD, with no prior clinical history of nighttime sleep disorders before the onset of dementia.
3. Other medical disorders with potential consequences on sleep patterns were assessed and considered irrelevant when not accounting for the primary symptoms.
4. The sleep disturbance cannot be characterized as parasomnia.

Other inclusion criteria included: presence of sleep disturbances causing emotional distress to caregivers (score ≥ 2 in the NPI); use of stable medications for at least 4 weeks prior to the screening visit; possibility of attaching an actigraph to a mobile upper limb; residing with a responsible spouse, family member, or professional caregiver who is present during the night and would agree to assume the role of the principal caregiver for the 3-week protocol; computed tomography or magnetic resonance imaging since the onset of memory problems showing no more than one lacunar infarct in a nonstrategic area and no clinical events suggestive of stroke or other intracranial disease or normal. Exclusion criteria included: sleep disturbance associated with an acute illness, delirium or psychiatric disease; clinically significant movement disorder; severe agitation; unstable medical condition; and prior use of trazodone for the treatment of sleep disturbances.

Outcome measures. The primary outcome measures included comparisons between both treatment arms (placebo or trazodone) in terms of changes from baseline in the variables described below obtained by means of an actigraphic algorithm. For analysis purposes, the nocturnal period was defined as the continuous 12-h time epoch from 8:00 PM to 08:00 AM, whereas the daytime period was the 12-h diurnal epoch from 8:00 AM to 08:00 PM:

1. Nighttime total sleep time (in minutes) during nocturnal period.
2. Nighttime wake after sleep onset (in minutes) until the final awakening during the nocturnal period.
3. Nighttime number of awakenings (Awakenings) after sleep onset until the final awakening during the nocturnal period.
4. Daytime total sleep time (DTST), in minutes, during the daytime period.
5. Number of daytime naps (NAPS) during the 12-h daytime period.
6. Sleep efficiency (SE), which is a percentage of time asleep during the nocturnal period.
7. Gain of > 30 min, as a proportion of subjects who gained at least 30 minutes in nighttime total sleep time (NTST).

Secondary outcomes included the following:

1. Change from baseline in functional assessments: Katz Index of Independence in Activities of Daily Living.¹⁶
2. Change from baseline in cognitive assessments: MMSE; Paired Associate Learning Test - Form I (short-term memory) and Paired Associate Learning Test - Form II (long-term memory) of the Wechsler Memory Scale¹⁷; Digit Span Test (DST), Arithmetic, Letter-Number

Sequencing, Digit Symbol-Coding and Symbol Search of the Wechsler Adult Intelligence Scale (third edition, WAIS-III).¹⁸

3. Tolerability and side effects of trazodone, which were collected by spontaneous reporting.
4. Subjective analysis of sleep improvement by caregiver (equal or worse and better or much better).

Intervention. The interventions consisted of 50 mg of trazodone or matching placebo for 2 weeks. After consent forms had been signed, a brief neurological examination was performed. The scores of the MMSE, Cornell Depression Scale,¹⁹ Clinical Dementia Rating (CDR),²⁰ Katz Index of Independence in Activities of Daily Living, NPI (Nighttime Behavior item), and Hachinski Ischemic Score were obtained by a trained neuropsychologist. Each patient's medical record was reviewed to confirm the diagnosis of probable AD. Prior to the interventions, participants wore the actigraphs uninterruptedly throughout the 7-9-day screening period, and then for the 14-day protocol period. The actigraphic data for each subject were downloaded after the screening period, and the sleep quality and variables of sleep were analyzed. Subsequently, patients were investigated for inclusion and exclusion criteria. Additionally, their medication prescriptions were reviewed, they received use recommendations, and the study medication was prescribed by an experienced pharmacist. Actigraphic data collection was performed for 2 weeks. During the study period, patients were not allowed to change medications and were instructed to maintain caffeine abstinence after 2:00 PM and limit the use of alcohol up to 2 doses per day with only one dose allowed after 6:00 PM. The same scales were administered after intervention, except the Cornell Depression Scale. Thereafter, an independent staff

physician, who was not a member of the research team, conducted the patients' treatment.

Apparatus. Actigraphy was used to assess the effects of the drug interventions in AD patients with sleep disorders.⁹ The actigraphs used in this study were Actiwatch[®] (Respironics, Inc.) along with its software (Actiware[®], version 5.59.0015, 2010). Actigraphs were worn on participants' non-dominant wrist, and we analyzed the following parameters: 1) wake threshold selection = medium; 2) wake threshold value = 40; 3) sleep interval detection algorithm = 10 immobile minutes for sleep onset and sleep end.

Randomization and masking. Randomization was performed using the True Random Number Service developed by the School of Computer Science and Statistics at Dublin, Ireland, and available at www.random.org. The string generator mode was used by the principal investigator to produce 40 random alphanumeric, 3-digit codes, which were handed to the research pharmacist for preparation of an individual pill pack for each patient with only the identifying code. The pharmacist was not involved in outcome assessment. Both the medication pills and the equivalent in placebo were received in bulk from the sole manufacturer of trazodone in Brazil (Apsen Laboratory[®]), and prepared to be indistinguishable in appearance, with trazodone prepared as 50-mg pills. The bottles of trazodone or placebo had the same size. All patients and geriatricians were blinded to the treatment assignment, and the final randomization list was not accessed until the clinical database was completed.

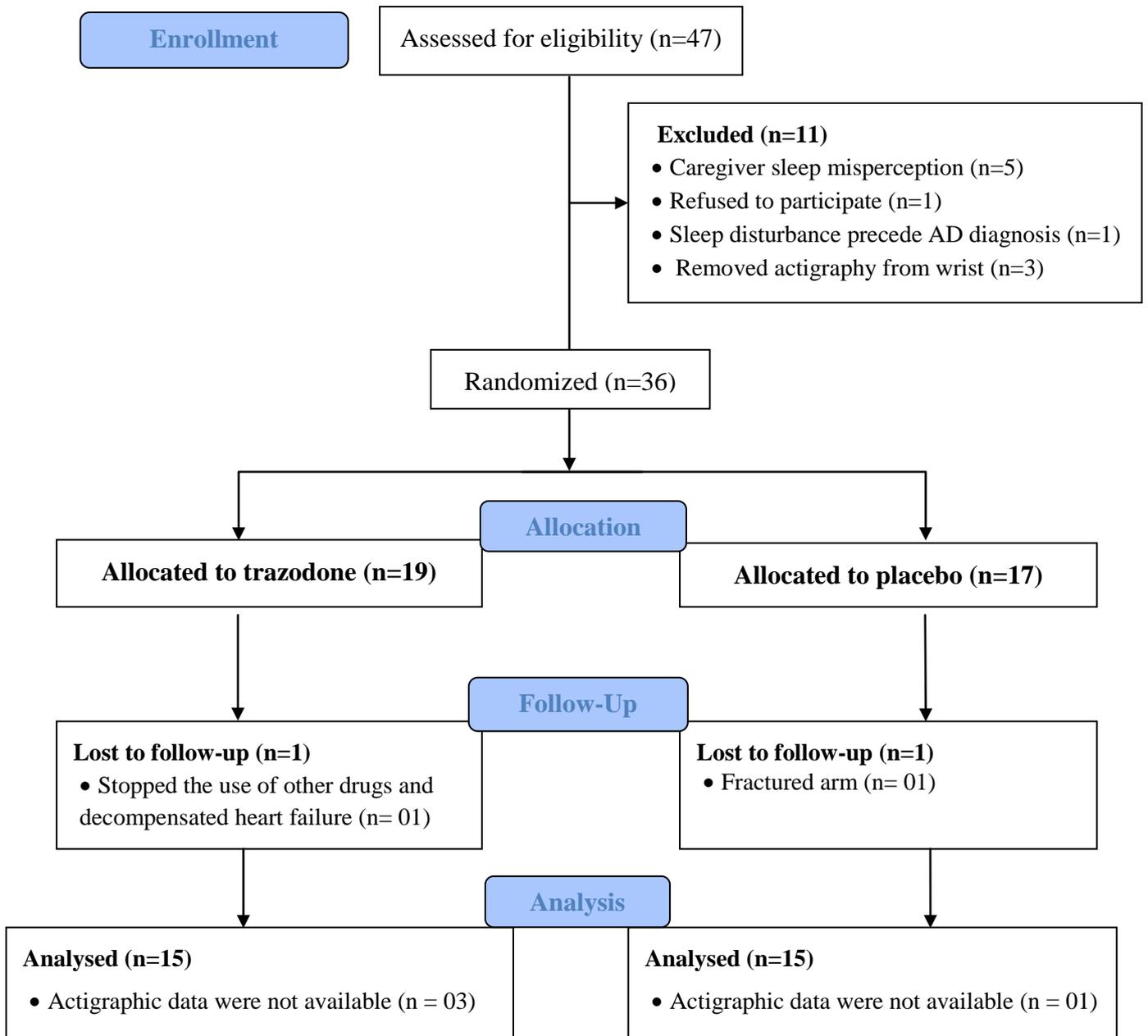
Tolerability and adherence assessments. Tolerability and side effects of trazodone were collected by spontaneous reporting. One pharmaceutical provided the study medication, assessed adverse events (AEs), and gave information regarding the study, including time of administration, how to fill in the sleep log, and tips about

caffeine and alcohol use. AEs were classified by the investigator as mild, moderate, or severe. Medication adherence was assessed in two different ways. The first method was manual pill count. At the end of treatment, family members/caregivers were asked to return the pill-box and the number of pills was counted again. Adherence was defined as suitable when the drug intake was $\geq 85\%$ based on pill counting. The self-reported Morisky-Green medication adherence scale was added.²¹ Each item is in a yes/no format with a maximum possible score of 4 demonstrating very poor adherence and 0 or 1 typically considered as good adherence.²¹

Statistical analyses and sample size. Baseline measures in the two groups were compared using the χ^2 test (or Fisher's exact test in case of expected frequencies < 5) for categorical variables, using the t-test for continuous variables with normal distribution and with the Mann-Whitney U test for discrete non-Gaussian distributed variables.

The post treatment values of the variables were compared between groups using analysis of covariance (ANCOVA). These values were considered dependent variables; the treatment type was the independent variable; and, the baseline values of the variables were the co-variables. To indicate the net difference between treatment arms, the values of the absolute mean change of each arm were added. The null hypothesis was rejected in each statistical test when $p < 0.05$. Analysis was performed using SAS v.9.2 Software (SAS Institute, Inc., 1999).

Figure 1. Patient flow.



RESULTS

Forty-seven subjects diagnosed with AD and SD were enrolled in the study. Thirty-six of these participants met the inclusion criteria and were randomized to either the active treatment group (n =19) or the placebo group (n =17). Figure 1 shows the CONSORT flow chart. After allocation and randomization, one subject of the trazodone group was excluded because of failure in using antihypertensive and antiarrhythmic drugs and, thus, evolving into heart failure. One patient of the placebo group was also excluded because of an episode of agitation and consequent arm fracture. Unfortunately, the actigraphic data of four participants failed to be accurately registered during intervention (three of the trazodone group and one of the placebo group) due to a technical failure or decalibration that resulted in wrong signals, mostly showing movements above threshold all night long, which were inconsistent with the caregivers' records.

The mean age of the subjects was 81.0 ± 7.5 years, with women comprising 66.7% of the sample. The mean MMSE score of 11.2 ± 6.2 and the highly frequent CDR score of 2 and 3 were compatible with moderate to severe dementia as the most frequent phenotypes. Given that demographic and descriptive variables were similar between both intervention groups at baseline (Table 1), none of these variables were reexamined at the endpoint stage.

Mean adherence was high: all the subjects included in the analyses reported an adherence rate of $\geq 85\%$ or more of adherence throughout the trial. Pill counts indicated that four patients (half under trazodone therapy) did not take one dose, whereas three patients (two under trazodone therapy) missed two doses.

Table 1 Baseline characteristics.

| Variables[#] | Trazodone group (n = 15) | Placebo group (n = 15) | p value* |
|---------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| Age, years | 81.5 ± 9.4 | 80.5 ± 5.5 | 0.707 |
| Sex | | | 0.121 |
| Female | 8 (53.3) | 12 (80.0) | |
| Male | 7 (46.7) | 3 (20.0) | |
| Marital status | | | 0.795 |
| Married | 8 (53.3) | 6 (40.0) | |
| Widower/Widow | 5 (33.3) | 6 (40.0) | |
| Other | 2 (13.4) | 3 (20.0) | |
| Educational level | | | 0.334 |
| Illiterate | 3 (20.0) | 4 (26.7) | |
| < 4 years | 7 (46.7) | 3 (20.0) | |
| ≥ 4 years | 5 (33.3) | 8 (53.3) | |
| CDR | | | 0.342 |
| 1 | 8 (53.3) | 4 (26.7) | |
| 2 | 4 (26.7) | 7 (46.7) | |
| 3 | 3 (20.0) | 4 (26.6) | |
| Cornell Depression Scale | 9.3 ± 4.0 | 9.2 ± 6.1 | 0.971 |
| Treatments for AD | | | |
| Anticholinesterase | 6 (40.0) | 10 (66.6) | 0.143 |
| Memantine | 3 (20.0) | 4 (26.6) | 0.666 |
| Antipsychotics | | | |
| Yes | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 0.542 |
| Another hypnotic | | | |
| Yes | 1 (6.7) | 1 (6.7) | 1.000 |

Data are expressed as mean ± SD or absolute number and proportion in parenthesis for each group of patients.* t-test or Mann-Whitney test for continuous variables and χ^2 test (or Fisher's test) for categorical variables. AD = Alzheimer's disease; CDR = Clinical Dementia Rating.

There were no differences in frequency or severity ratings of spontaneously reported AEs between groups. No reported AE was rated as moderate or severe, with mild AEs observed in four subjects using trazodone and in six using placebo. In the trazodone group, one patient had dyspepsia and diarrhea, one had coryza, one had irritability, and another one had swollen lower limbs. In the placebo group, one subject had itching, one had a memory worsening complaint, two had anxiety, one had dyspepsia, and one had agitation.

Primary Outcome Measures. Patients that used trazodone for 2 weeks showed significant improvement in several sleep parameters. Compared with the placebo group, trazodone users slept 42.5 more minutes per night (95%CI: 0.9-84.3; $p = 0.045$) and had their sleep efficiency increased by 8.5% (95%CI: 1.9-15.1; $p = 0.013$). Moreover, neither trazodone nor placebo induced significant daytime sleepiness ($p = 0.753$, DTST) or naps ($p = 0.623$). Despite a trend towards a reduction in the awake time after sleep onset and number of awakenings, these differences were not statistically significant (Table 2). The trazodone group had nine (60%) subjects with gains of at least 30 minutes of NTST compared with five (33%) patients in the placebo group ($p = 0.143$).

Secondary Outcome Measures. Table 3 shows that the treatments with trazodone or placebo did not have any effects either on cognition (MMSE, forward/backward digit span task, letter-number sequencing, arithmetic, digit-symbol coding, and symbol search) or functionality (Katz index). Unfortunately, the Paired Associate Learning Tests of the Wechsler Memory Scale could not be performed due to the severity of the demential status in most patients.

The subjective analysis of sleep provided by caregivers showed that 66.6% (n=10) of the caregivers of trazodone-treated patients rated the sleep pattern of their patients as better or much better. A comparable proportion (60.0%; n=09) of the

caregivers of the placebo-treated group reported a similar response to the treatment ($p = 0.704$).

After the end of the study, all members of the placebo group were prescribed trazodone, and 6 months after the end of the study, 28 out of the 30 caregivers were contacted on the telephone and were asked about the maintenance of the trazodone treatment. Twenty-two (73.3%) caregivers reported continuous use of trazodone with good response. The mean time of medication use in this subset of patients was 14.9 ± 7.0 months.

Table 2. Primary sleep outcomes measured after treatment using actigraph.

| Variable | Trazodone | | Placebo | | Trazodone vs placebo difference [95%CI] | p value* |
|------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|---|----------|
| | Mean [95%CI] | | Mean [95%CI] | | | |
| | Baseline | Post treatment | Baseline | Post treatment | | |
| TST (min) | 292.7 [244.8,340.6] | 324.4 [266.3, 382.5] [†] | 282.9 [232.3,333.5] | 281.9 [225.3, 338.6] | 42.46 [0.9,84.0] | 0.045 |
| WASO (min) | 224.0 [181.9,266.1] | 183.0 [127.0, 239.0] [‡] | 196.3 [149.4, 243.1] | 203.4 [149.2, 257.6] | -20.41 [-60.4, 19.6] | 0.302 |
| Awakenings (n°) | 27.5 [22.9,32.1] | 22.3 [16.1, 28.4] [†] | 22.6 [19.2,26.1] | 26.0 [19.9, 32.0] | -3.71 [-8.2, 0.8] | 0.106 |
| SE (%) | 54.4 [46.4,62.5] | 59.1 [49.8, 68.3] [†] | 53.6 [44.9, 62.3] | 50.6 [41.5, 59.6] | 8.53 [1.9, 15.1] | 0.013 |
| DTST (min) | 175.3 [110.4,240.2] | 149.8 [104.1, 195.5] | 121.6 [72.0, 171.2] | 144.7 [100.2, 189.3] | 5.12 [-28.2, 38.4] | 0.753 |
| Naps (n°) | 30.7 [21.6,39.8] | 29.6 [24.7, 34.4] | 27.7 [19.0, 36.3] | 28.7 [24.0, 33.5] | 0.84 [-2.6, 4.3] | 0.623 |

Abbreviations: Min = minutes; n° = number; CI =confidence interval; **TST:** Total sleep time; **WASO:** Wake after sleep onset; **SE:** sleep efficiency; **DTST:** Daytime total sleep time. Comparisons within group: [†]p< .01; [‡]p< .05; * Comparisons made using analysis of covariance between groups.

Table 3. Secondary outcomes (cognitive and functional assessments).

| Variable (points) | Trazodone | | Placebo | | Trazodone vs placebo difference [95%CI] | p value* |
|---------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|--|----------|
| | Mean [95%CI] | | Mean [95%CI] | | | |
| | Baseline | Post treatment | Baseline | Post treatment | | |
| Katz Index | 6.3 [3.2, 9.4] | 6.9 [5.9, 7.8] | 7.6 [5.2, 10.1] | 6.4 [5.4, 7.3] | 0.5 [-0.8,1.8] | 0.437 |
| MMSE | 11.4 [7.7, 15.1] | 10.6[9.9, 11.4] | 11.0 [7.7, 14.2] | 10.5[9.8, 11.3] | 0.1[-0.9,1.1] | 0.866 |
| FBDS | 5.0 [3.0, 6.9] | 6.1[5.2, 7.0] | 5.7 [3.5, 7.9] | 5.1 [4.1, 6.1] | 0.9[-0.3, 2.3] | 0.150 |
| Letter-Number Sequencing | 1.3 [0.6, 2.0] | 1.2 [0.6, 1.8] | 0.8 [0.0, 1.5] | 1.1 [0.4, 1.9] | 0.0 [-0.9, 0.9] | 0.958 |
| Arithmetic | 3.9 [2.5, 5.3] | 4.1 [3.7, 4.6] | 3.5 [1.8, 5.1] | 3.9 [3.4, 4.4] | 0.2[-0.4,0.9] | 0.453 |
| Digit-Symbol Coding | 1.6 [-0.6, 3.9] | 2.2 [0.9, 3.4] | 2.4 [-0.2, 5.0] | 1.6 [0.1, 3.0] | 0.6[-1.3,2.4] | 0.528 |
| Symbol Search | 1.1 [-0.3, 2.6] | 2.2 [1.3, 3.2] | 2.6 [0.0, 5.1] | 3.2 [2.1, 4.3] | -0.9[-2.4, 0.5] | 0.191 |

Abbreviations: CI = confidence interval; MMSE = mini-mental state exam; FBDS: forward/backward digit span (sum); *Comparisons made using analysis of covariance between groups. No significant differences after treatment within groups were observed.

DISCUSSION

This is the first double-blind, placebo-controlled study of trazodone in AD patients with sleep disorders. Our results suggest clear benefits of trazodone 50mg upon these patients, without significant impact on daily sleepiness, cognitive performance, and AEs.

Trazodone is considered a multifunctional drug with dose-dependent pharmacologic actions.²² It is a triazolopyridine-derivative of phenylpiperazine antidepressants that has a dual action on serotonin receptors, blocking serotonergic receptor 2A (5HT_{2A}) and inhibiting serotonin reuptake. It exerts hypnotic actions at low doses (25-150 mg dose range) due to blockade of 5-HT_{2A} receptors, as well as H₁ histamine receptors and α ₁ adrenergic receptors.²² Despite its approval by the Food and Drug Administration for the treatment of depression, insomnia is the most frequent reason for trazodone prescription.⁷

Based on actigraphic analyses and rigid inclusion and exclusion criteria, our sample was diagnosed at baseline with poor quality of sleep, characterized by mean NTST of 287.8 minutes, mean efficiency of 54%, and mean number of wake bouts of 25. Singer *et al.* observed a high DTST (151 ± 96 minutes), similar to our finding (148 ± 106 minutes), demonstrating severe primary sleep disturbance in many AD patients in the diurnal distribution rather than decreased overall amount of sleep.²³

There are only a few and controversial reports on the use of drugs for sleep disorders in these patients. McCarten *et al.*²⁴, in a placebo-controlled and crossover trial, did not find effects of triazolam 0.125 mg on the sleep of seven patients with AD. Savaskanet *al.*²⁵ studied quetiapine and haloperidol effects on possible modification of the circadian sleep-wake cycle disturbances in 22 patients with AD. Quetiapine improved sleep patterns, notably shorter wake bouts ($p=0.023$) at the end of week 5 compared to baseline. In a multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep

disturbance in AD, Singer *et al.*²³ tested administration of 8 weeks of melatonin (10 mg or 2.5 mg, sustained release formulations) in 157 individuals with AD. Monitored by actigraphy, sleep was not significantly improved with either melatonin or placebo.

There are no controlled and randomized studies evaluating the effects of antidepressants on sleep disorders and AD. Conversely, the off-label prescription of antidepressants for the treatment of sleep disturbances in patients with dementia is common practice.²⁶ A retrospective study using mianserin in 16 patients with dementia and sleep disturbance showed good tolerability and effectiveness in 62.5% of patients, resolving sleep complaints and caregiver distress as rated with the NPI Nighttime Behavior scale.⁵ Despite one report describes trazodone use in a sample of demented patients with effectiveness in 2/3 of patients, this was an open label study which did not use polysomnography or actigraphy to estimate sleep parameters, before and after intervention.⁶

Clinical trials with trazodone for different scenarios that used polysomnography as the recording method corroborate benefits on sleep parameters similar to those described in the present study, mainly in NTST and awakenings. Kaynak *et al.*²⁷ studied 20 female patients with insomnia associated with serotonin-specific reuptake inhibitors by means of a double-blind crossover design that used trazodone 100mg and placebo for 7 days in each treatment arm. Trazodone improved sleep parameters, significantly increasing total sleep time (382.1 ± 57.9 to 435.0 ± 34.0 minutes, $p < 0.01$) and sleep efficiency, and decreasing the number of awakenings (25.1 ± 11.0 to 13.0 ± 6.0 , $p < 0.01$) compared to the baseline. Similarly, Saletu-Zyhlarz *et al.*²⁸ evaluated 11 individuals with depression and sleep disorders and observed that an acute treatment with trazodone 100mg resulted in a significant increase in sleep efficiency from 77% to 84% ($p < 0.05$), a significant improvement in NTST, number of awakenings, and early

morning awakening. It seems that trazodone's effects on perceived sleep quality are related to reduction in nighttime awakenings.²⁹

Interesting aspects regarding the tolerance to trazodone in patients with sleep disorders can be inferred from our data. Despite the absence of actigraphic records, in a *post hoc* analysis, the mean time of trazodone use was almost 15 months, which could prove the efficacious maintenance. There is no information on tolerance when trazodone is used to treat sleep disorders. Future studies need to address this topic.

In general, trazodone was well-tolerated and AEs were transient and mild, which is in line with other studies.^{27, 28} Despite some studies have reported serious effects, such as the trazodone-related risk of priapism and cardiac arrhythmia, these events are uncommon.⁸ Impaired next-day memory performance, equilibrium, and muscle endurance have been mentioned,²⁹ but our sample did not present impairments on cognitive tests after 2 weeks of trazodone use.

An interesting finding was the subjective analysis of sleep by caregivers who did not show differences between trazodone and placebo treatment. Caregivers of placebo-treated patients reported improvement in the sleep pattern to the same extent as those treated with trazodone. In fact, sleep misperception is common in caregiver-reported evaluations.³⁰ On the other hand, caregivers may have made some behaviors and environmental adaptations, because they believed that these patients were using active treatment.

Our study has some limitations. First, we did not perform a power calculation before starting the study. Second, the small sample size could be viewed as a limitation, although we believe that larger samples could endorse our results. Technical difficulties with equipment led three patients to remove the actigraph from their wrists, and the actigraphic data were not available on four participants after intervention. Polysomnographic assessments were not conducted, so the possibility cannot be

excluded that some participants may have had undiagnosed primary sleep disorders. However, actigraphy and polysomnography have been shown to have between 81% and 91% agreement¹⁰, and polysomnography could contribute to increase patient burden and research costs. Moreover, actigraphy can be used as an outcome measure in clinical trials with sleep-disordered patients.⁹ We had problems with daily diary recordings, which might have impaired the measurement of variables directly dependent on the time spent in bed, such as sleep latency.

In conclusion, this study provides evidence that community-dwelling AD patients with sleep disorders can benefit from trazodone 50mg. Trazodone was safe and effective in our sample. More studies are required to further elucidate the impact of trazodone on cognition and evaluate its tolerance related to aspects not included in the present study.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Roberta Peixoto Areas Silva and Audrey Cecília Tonet Furioso for technically advising on actigraphy. This work has been supported by CNPq (#550315/2008-0 and #310157/2012-9) with grants provided to O.T. Nóbrega.

REFERENCES

1. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2001;15:777-796.
2. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Gillin JC, Campbell SS, Hofstetter CR. Sleep in non-institutionalized Alzheimer's disease patients. *Aging (Milano)* 1994;6:451-458.
3. Moe KE, Vitiello MV, Larsen LH, Prinz PN. Symposium: Cognitive processes and sleep disturbances: Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: relationships with cognition and function. *Journal of sleep research* 1995;4:15-20.
4. Salami O, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;26:771-782.
5. Camargos EF, Oliveira LF, Boaventura TD, Quintas JL. Mianserin for the treatment of sleep disorders in patients with dementia: a retrospective open-label study. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:576-578.
6. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:44-49.
7. Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2012;13:1707-1717.
8. James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2004;65:752-755.
9. Camargos EF, Louzada FM, Nóbrega OT. Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: application, usefulness, and challenges. *Sleep Med Rev* 2013;18:in press.
10. Ancoli-Israel S, Clopton P, Klauber MR, Fell R, Mason W. Use of wrist activity for monitoring sleep/wake in demented nursing-home patients. *Sleep* 1997;20:24-27.

11. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
13. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Ann Neurol* 1980;7:486-488.
14. Yesavage JA, Friedman L, Ancoli-Israel S, et al. Development of diagnostic criteria for defining sleep disturbance in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2003;16:131-139.
15. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.
16. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc* 1983;31:721-727.
17. Wechsler D. WMS-III Wechsler memory scale. In. 3rd. ed. SanAntonio, Tex.: Psychological Corporation, 1997: Manual.
18. Wechsler D. WAIS-III Wechsler adult intelligence scale. In. 3rd. ed. San Antonio, Tex.: Psychological Corporation, 1997: Manual.
19. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988;23:271-284.
20. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.

21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
22. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS spectrums* 2009;14:536-546.
23. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep* 2003;26:893-901.
24. McCarten JR, Kovera C, Maddox MK, Cleary JP. Triazolam in Alzheimer's disease: pilot study on sleep and memory effects. *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 1995;52:447-452.
25. Savaskan E, Schnitzler C, Schroder C, Cajochen C, Muller-Spahn F, Wirz-Justice A. Treatment of behavioural, cognitive and circadian rest-activity cycle disturbances in Alzheimer's disease: haloperidol vs. quetiapine. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:507-516.
26. McCall C, McCall WV. What Is the Role of Sedating Antidepressants, Antipsychotics, and Anticonvulsants in the Management of Insomnia? *Curr Psychiatry Rep* 2012;14:494-502.
27. Kaynak H, Kaynak D, Gozukirmizi E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med* 2004;5:15-20.
28. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:249-260.
29. Roth AJ, McCall WV, Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *Journal of sleep research* 2011;20:552-558.

30. McCurry SM, Vitiello MV, Gibbons LE, Logsdon RG, Teri L. Factors associated with caregiver reports of sleep disturbances in persons with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:112-120.