

FRANCISCA MAGALHÃES SCORALICK

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM  
PLACEBO, DO USO DA MIRTAZAPINA NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS  
DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER.

Brasília, 2014

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Otávio de Toledo Nóbrega

Brasília, 2014

FRANCISCA MAGALHÃES SCORALICK

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM  
PLACEBO, DO USO DA MIRTAZAPINA NO TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS  
DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER.

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre  
em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Otávio de Toledo Nóbrega (presidente)

Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Einstein Francisco de Camargos

Hospital Universitário de Brasília - HUB

Prof. Dr. Alexandre Leopold Busse

Universidade de São Paulo -USP

*Dedico este trabalho ao Wladimir. Marido, médico e pai maravilhoso.  
Dedico a querida vovó Branca (in memoriam), mulher a frente do seu tempo que  
muito me ensinou em vida e na doença.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço aos meus pais pelo bem mais valioso que me proporcionaram: a educação; Agradeço ao meu orientador professor Otávio de Toledo Nóbrega pela oportunidade de ingressar no mestrado, pelos valiosos conhecimentos e pela atenção a mim dedicada;

Agradeço ao meu marido Wladimir pelo apoio, incentivo, suporte psicológico e familiar. Obrigada pela dedicação aos nossos filhos na minha ausência;

Agradeço imensamente ao amigo Einstein Francisco de Camargos, grande incentivador desta pesquisa, obrigada pelo empréstimo dos precisos actígrafos, geradores de muitas noites de insônia;

Agradeço à neuropsicóloga Camila Escóssia pelo apoio técnico;

Agradeço às queridas amigas Luciana Paganini Piazzolla e Luciana Lilian Louzada Martini, presentes ao meu lado durante este longo trajeto;

Agradeço à farmácia Farmacotécnica pelo incentivo à pesquisa;

Agradeço à banca examinadora pelo valioso tempo dedicado ao meu trabalho;

Agradeço a todos do Centro Multidisciplinar do Idoso pelo acolhimento em Brasília e oportunidade de fazer parte de uma equipe tão conceituada;

Agradeço aos pacientes e principalmente aos cuidadores pela confiança em mim depositada;

*“ Não se curem além da conta. Gente curada demais é gente chata. Todo mundo tem um pouco de loucura. ....vivam a imaginação, pois ela é a nossa realidade mais profunda.”*

*Nise da Silveira*

## RESUMO

**Introdução:** Os transtornos do sono são prevalentes em pacientes com doença de Alzheimer. Apesar do crescente número de pesquisas sobre o tema, a maioria não aborda o tratamento farmacológico. Os antidepressivos são muito utilizados na prática clínica apesar de evidência insuficiente. **Objetivo:** O objetivo principal desse estudo consistiu em avaliar, por meio da actigrafia, questionários estruturados e avaliação subjetiva do cuidador, a eficácia da mirtazapina na dose de 15 mg comparado ao placebo no tratamento dos transtornos do sono em pacientes com a doença de Alzheimer. Análises secundárias dos efeitos adversos e do possível impacto da mirtazapina na sobrecarga do cuidador foram realizadas. **Método:** No período de novembro de 2011 a março de 2014, foram randomizados 29 pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer e transtorno do sono avaliado pelo inventário neuropsiquiátrico e actigrafia. Desses, 24 pacientes finalizaram o estudo, sendo 8 submetidos ao tratamento com mirtazapina e 16 ao placebo. Os valores médios dos parâmetros do sono no momento pós-tratamento foram comparados entre os grupos usando-se MANCOVA sob a hipótese de que as variáveis dependentes estavam correlacionadas. Considerou-se como variável dependente as medidas obtidas no pós-tratamento, como variável independente a intervenção (Mirtazapina ou Placebo) e os valores basais de cada parâmetro como covariáveis. Foi empregada análise *post-hoc* utilizando-se modelo ANCOVA, com médias ajustadas pelos valores do *baseline*, com ajustamento Bonferroni, para determinar se as medidas no pós tratamento diferiam entre os grupos. **Resultados:** Os sujeitos apresentaram uma média de idade de  $82,0 \pm 6,8$  anos, pontuação média no Mini-Exame do Estado Mental de  $12,0 \pm 6,7$  e estadiamento clínico entre moderado e grave em sua maioria, com mulheres compreendendo 75% da amostra. Ocorreram eventos adversos leves, sem diferença estatística entre os grupos quanto à sua incidência ou gravidade. Os pacientes que usaram mirtazapina por duas semanas não apresentaram melhora significativa nos parâmetros do sono noturno quando comparados ao grupo placebo, apesar do ganho médio de 55,3 minutos (IC 95%:-4,6-115,1;  $p=0,2$ ). Houve ganho de sono diurno em 68,4 minutos (IC 95%:35,0-101,9;  $p=0,00$ ) sem, no entanto, apresentar alteração do número de cochilos durante o dia (IC 95%:-6,3-6,9;  $p=1,00$ ). Apesar da redução do tempo acordado após o início do sono no grupo da mirtazapina, esta diferença não foi

significativa. Não houve interferência do tratamento com mirtazapina ou placebo nos testes cognitivos, na funcionalidade ou na sobrecarga do cuidador. **Conclusão:** A mirtazapina não interferiu no sono noturno dos pacientes com DA, no entanto aumentou o sono diurno. Novos estudos são necessários para avaliar a eficácia do uso da mirtazapina no tratamento dos TS de pacientes com DA.

**Palavras-chave:** transtornos do sono; tratamento; antidepressivo; doença de Alzheimer; demência.

## SUMMARY

**Introduction:** Sleep disorders are prevalent in patients with Alzheimer disease. Despite the rising number of studies in the area, they concern mostly about non-pharmacological treatment. Antidepressant drugs are commonly used in clinical practice without solid evidence about its efficacy. **Objective:** Our primary goal was to examine the efficacy of mirtazapine 15 mg in patients with Alzheimer disease and sleep disorders. **Methods:** From November 2011 to March 2014, 29 patients with an established diagnosis of Alzheimer disease and complaints of sleep disorder were randomized and assessed by the Neuropsychiatric Inventory and actigraphy. Twenty four patients finished the study, 8 underwent treatment with mirtazapine and 16 with placebo. The study was carried out blindly for all involved until the completion of data collection. The mean values of the scores of sleep parameters post-intervention was compared between groups using MANCOVA using the baseline scores as covariates. **Results:** The average age of the subjects was  $82.0 \pm 6.8$  years, with average Mini-mental State Examination score of  $12.0 \pm 6.7$  and clinical dementia rating score indicating moderate to severe dementia in most subjects, with women accounting for 75% of the sample. 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 mirtazapine during 2 weeks did not improve significantly their sleep parameters compared with placebo. Day time sleepiness raised in 68.4 min (IC 95%:35, 0-101, 9;  $p=0,00$ ), without interfering in the number of naps throughout the day. Despite reducing the number of awakenings after sleep onset time, this difference was not significant statistically. There were no influence of the mirtazapine or placebo treatments on either cognitive or functionality variables after intervention. **Conclusion:** this study provides evidence that community-dwelling individuals with AD with sleep problems did not benefit from mirtazapine at 15 mg at night. More studies are necessary to examine the efficacy of mirtazapine use to treat sleep disorders of patients with Alzheimer disease.

**Keys-words:** sleep disorders; treatment; antidepressive; Alzheimer disease; dementia.

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

Figura 1 - Imagem representativa do dispositivo actigráfico utilizado no estudo

Figura 2 - Imagem representativa de actigrama bruto obtido com o estudo

Figura 3 - Fluxograma dos sujeitos ao longo da pesquisa

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis demográficas e descritivas de base entre os dois grupos

Tabela 2 - Comparação entre grupos das variáveis representativas da qualidade do sono obtidas por medidas actigráficas no *baseline*.

Tabela 3 - Comparação das medidas actigráficas do sono (variáveis do desfecho primário e secundário) após a intervenção

Tabela 4 - Comparação das medidas de funcionalidade, cognição e sobrecarga do cuidador (variáveis do desfecho secundário) após a intervenção.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- BEHAVE-AD - *Behavioral Pathology in Alzheimer Disease Scale*
- BPSD - Sintomas Comportamentais e Psicológicos da demência (do inglês, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*)
- CDR - *Clinical Dementia Rating*
- DA - Doença de Alzheimer
- DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4º edição
- DTST - Tempo Total de sono diurno (do inglês, *daytime total sleep time*)
- EA- Eventos Adversos
- FM – Faculdade de Medicina
- HUB - Hospital Universitário de Brasília
- HRAN - Hospital Regional da Asa Norte
- ILPI - Instituição de longa permanência
- ISRS - Inibidores seletivos de recaptação de serotonina
- KATZ - Índice de Katz
- MEEM - Mini-Exame do Estado Mental
- NAPS - Cochilos (do inglês, number of daytime naps)
- NINCDS-ADRDA - *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer Disease and Related Disorders Association*
- NPI - Inventário Neuropsiquiátrico (do inglês *Neuropsychiatric Inventory*)
- NTST - Tempo total de sono noturno (do ingles, *nocturnal total sleep time*)
- PSG - Polissonografia
- REM - (do inglês, *Rapid Eye Moviment*)
- SDI - Inventário de desordens do sono ( do inglês, *Sleep Disorder Inventory*)
- TCLE- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TLI - Terapia com luz intensa
- TS - Transtornos do sono
- TST - Tempo total de sono
- WASO -Tempo acordado após iniciar o sono (do inglês, *Wake After Sleep Onset*)
- %S - Proporção de sono noturno

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	17
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b>	19
2.1 DOENÇA DE ALZHEIMER	19
2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER E TRANSTORNOS DO SONO	20
2.3 DIAGNÓSTICO DOS TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER	22
2.5 TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DO SONO	23
<b>3. OBJETIVOS</b>	26
3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO	26
3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	26
<b>4. MÉTODO</b>	27
4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	27
4.2 DESENHO DO ESTUDO	27
4.3 PACIENTES	27
<b>4.3.1 Critérios de inclusão</b>	28
<b>4.3.2 Critérios de exclusão</b>	28
4.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO	29
<b>4.4.1 Actígrafo</b>	29
<b>4.4.2 Inventário Neuropsiquiátrico</b>	30
4.5 EVOLUÇÃO DO ESTUDO	30
4.6 RANDOMIZAÇÃO E MASCARAMENTO	31
4.7 VARIÁVEIS DO DESFECHO	32
<b>4.7.1 Variáveis do desfecho primário</b>	32
<b>4.7.2 Variáveis do desfecho secundário</b>	33
4.8.0 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
4.9.0 CONFLITO DE INTERESSE	35
<b>5. RESULTADOS</b>	38
<b>6. DISCUSSÃO</b>	46
<b>7. CONCLUSÃO</b>	51
<b>8. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA</b>	52
<b>9. ANEXOS</b>	

<b>ANEXO 1. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – FM/UNB</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b>	<b>63</b>
<b>ANEXO 3. FORMULÁRIO DE COLETA DADOS</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 4. GUIA DO USUÁRIO DO ACTÍGRAFO E DIÁRIO DO SONO</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 5. ARTIGOS SUBMETIDOS</b>	<b>80</b>

## INTRODUÇÃO

Os transtornos do sono nos pacientes com doença de Alzheimer estão entre os distúrbios comportamentais que mais interferem na qualidade de vida do paciente e do seu cuidador. Além do maior risco de institucionalização, os transtornos do sono podem causar repercussão negativa na cognição, funcionalidade e comportamento desses pacientes (1, 2). Até 40% dos pacientes com doença de Alzheimer apresentam algum transtorno do sono ao longo do curso clínico da doença (3).

A causa dos transtornos do sono no idoso com demência advém das próprias alterações neuropatológicas observadas na doença de Alzheimer. A progressiva perda neuronal e consequente atrofia do núcleo supraquiasmático do hipotálamo interfere na organização do ciclo sono-vigília e a diminuição da atividade colinérgica altera a porcentagem de sono REM (*Rapid Eye Movement*) nos pacientes com doença de Alzheimer (4, 5). A redução dos níveis noturnos de melatonina e a alteração do seu padrão rítmico diurno, relacionada à disfunção da regulação noradrenérgica, também contribui para a ocorrência dos transtornos do sono na doença de Alzheimer (6, 7).

Os sintomas mais comuns relacionados aos transtornos do sono consistem em confusão e perambulação noturnos, despertares noturnos mais longos e mais frequentes, além de sono excessivo diurno e a inversão do ciclo sono-vigília. Os excessivos despertares noturnos costumam consistir no aspecto mais estressante para os cuidadores, enquanto o sono diurno excessivo o mais frequente (5, 8, 9).

O tratamento destes transtornos é um desafio para o clínico. Apesar do aumento das publicações sobre o tratamento dos transtornos do sono em demência nas últimas décadas, poucos investigaram as opções de tratamento farmacológico, sendo a maior parte dedicada às intervenções não farmacológicas. Ademais, a maioria dos estudos é realizada em instituição de longa permanência para idosos onde aspectos como comorbidades mais graves e comportamento condicionado à rotina institucional, dentre outros, podem impedir a extrapolação dos achados para toda a comunidade (10).

A crescente prescrição de antidepressivos para o tratamento dos transtornos do sono na prática clínica deve-se principalmente aos riscos observados com o uso dos benzodiazepínicos e antipsicóticos, como riscos cardiovasculares, quedas e piora

cognitiva, particularmente naqueles com declínio cognitivo (11, 12, 13). Em ensaio clínico realizado na Universidade de Brasília, o uso da trazodona melhorou o tempo total de sono noturno dos pacientes com doença de Alzheimer (14). A mirtazapina é outro antidepressivo que pelo seu efeito anti-histaminérgico e pela inibição dos receptores serotoninérgicos, particularmente 5HT<sub>2</sub>, pode causar sonolência. Por isso, tem sido utilizada no tratamento dos transtornos do sono apesar de evidência insuficiente quanto a sua eficácia em pacientes com doença de Alzheimer (15, 16). Neste cenário, estudos controlados e comparados ao placebo da mirtazapina em pacientes com doença de Alzheimer e transtornos do sono são necessários.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 DOENÇA DE ALZHEIMER

O envelhecimento populacional consiste em um fenômeno mundial, principal característica demográfica do século XX. No Brasil, além do crescimento do grupo etário acima de 60 anos é interessante observar o envelhecimento dentro do próprio contingente idoso (17). Atualmente 17% dos idosos têm idade igual ou superior a 80 anos e em 2050 esta parcela atingirá aproximadamente 28% do contingente geriátrico. A rápida transformação demográfica nos países latino-americanos associada ao baixo índice socioeconômico e educacional têm como consequência natural o aumento da prevalência de condições médicas crônicas, incluindo as demências (18).

Quadros demenciais são prevalentes nos idosos, e sua incidência aumenta a cada década. Cerca de 30% dos idosos com mais de 80 anos de idade apresentam síndrome demencial. Estudos epidemiológicos estimam que a prevalência mundial de demência, por todas as causas, é de 35,6 milhões de pessoas (19) e que esse número sofre um acréscimo de 4,6 milhões de casos ao ano (20). Nos países em desenvolvimento, há uma projeção da taxa de crescimento de indivíduos com demência de até 300% nos próximos 30 anos, sendo a doença de Alzheimer (DA) a causa mais frequente de demência na população idosa (21, 22). No Brasil, como no restante da América Latina, existem poucos estudos sobre a prevalência de demência. Estudo realizado em Catanduva-SP avaliou uma amostra de 1656 sujeitos com 65 anos de idade ou mais, sendo demência diagnosticada em 7,1% deles (21). Outro estudo epidemiológico na cidade de São Paulo com amostra de 1563 idosos a prevalência de demências foi de 6,8 % mas ao se considerar o efeito do desenho e dos valores preditivos do estudo, a prevalência foi redimensionada para 12,9% (22). Nos dois estudos, a DA foi o principal diagnóstico (55,1% e 59,8% dos casos diagnosticados, respectivamente).

Apesar de a perda progressiva de memória recente conjugada a alterações de outras funções cognitivas serem as principais marcas da DA, e comprometer a autonomia e independência do indivíduo, os sintomas comportamentais e psicológicos da demência (BPSD) também podem ser limitantes e frequentemente trazem mais

sobrecarga ao cuidador que os danos cognitivos. Os BPSD, entre eles os transtornos do sono (TS), têm alta prevalência no curso clínico da DA e a presença dessas manifestações está relacionada à evolução clínica desfavorável (1, 3, 23) e maior incidência de institucionalização (24, 25). Em 1901, a primeira paciente com provável DA, Auguste D, foi admitida no *Frankfurt State Asylum* por Alois Alzheimer e ilustra bem o impacto das alterações comportamentais no binômio paciente-cuidador. Auguste D apresentava um quadro de déficit grave de memória e alteração da linguagem, além de sintomas neuropsiquiátricos como agitação psicomotora, idéias delirantes do tipo perseguição, alucinação auditiva e agressividade (26, 27). Provavelmente foram os sintomas não-cognitivos que a levaram à hospitalização e pelos registros, lá ela permaneceu até sua morte.

## 2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER E TRANSTORNOS DO SONO

A insônia é o transtorno do sono mais frequente nos idosos e sua prevalência quase dobra em comparação aos adultos jovens. Além do envelhecimento, outros fatores como presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas, transtornos primários do sono e maus hábitos (má higiene do sono) contribuem para essa prevalência (4). Durante o processo de envelhecimento, além do aumento de despertares noturnos e aumento do tempo total acordado à noite, há redução do tempo gasto nos estágios mais profundos do sono (8,28).

Na DA, os TS estão presentes em até 40% dos pacientes, e são os distúrbios comportamentais que mais interferem na qualidade de vida do paciente (3). Os pacientes com DA e TS podem apresentar piora na cognição e funcionalidade, piora comportamental durante o dia e cursar com maior risco de queda (2, 21, 29, 30). Os sintomas mais comuns consistem em perambulação confusão mental noturna, aumento dos despertares noturnos (tanto em frequência quanto em duração), despertar precoce pela manhã, sono diurno excessivo e a inversão do ciclo sono-vigília (1, 5). Quanto mais grave a DA, maior a intensidade dos TS. Nos estágios iniciais da DA, os TS se apresentam como uma piora das alterações presentes no envelhecimento. Nos estágios mais avançados, o sono está alterado em 25% das noites, sendo que alterações graves ocorrem em 10% do tempo (31, 32). Outro fator

relacionado à ocorrência dos TS é a presença de outros transtornos do comportamento, particularmente a agressividade e agitação psicomotora (33).

Além das causas dos TS já mencionadas, outros fatores influenciam o ritmo circadiano dos pacientes com DA de forma mais acentuada que em idosos sem comprometimento cognitivo. Entre eles, estão: menor exposição à luz durante o dia, menor captação da luz devido a degeneração da retina e nervo óptico, menor interação social, redução da atividade física e períodos mais prolongados na cama (6, 36). Recentemente fatores genéticos, como a variação da enzima monoaminoxidase A (MAO-A), foram implicados no desenvolvimento e na determinação do grau do TS nos indivíduos com DA (34, 35).

### 2.3. DIAGNÓSTICO DOS TRANSTORNOS DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Os critérios diagnósticos do distúrbio do ciclo sono-vigília em pacientes com DA foram propostos por Yesavage e cols baseados em dados clínicos, polissonográficos ou actigráficos (40). São eles:

1. Queixa de insônia ou sonolência excessiva durante o dia manifestada pelo paciente ou cuidador. A insônia pode estar associada à confusão noturna.

2. Distúrbio do ciclo sono-vigília demonstrado por polissonografia, actigrafia ou diário do sono e caracterizado por pelo menos 2 das 4 características: *i*) aumento do tempo acordado após início do sono caracterizado pelo número frequente ou duração do despertar longo o suficiente para interferir na funcionalidade ou bem estar do paciente ou cuidador *ii*) redução do tempo total de sono em ao menos 1/4 do tempo total registrado no padrão pré-morbido, ou caso esta informação não seja conhecida, adota-se padrão de sono inferior a 6 horas de 21:00 as 06:00 horas *iii*) sono diurno aumentado com aumento do número ou duração dos cochilos durante o dia em relação ao estado pré mórbido; e *iv*) dessincronização do ciclo sono-vigília, ou seja, alteração da razão de sono dia/noite

3. O transtorno do sono está associado ao diagnóstico da DA e não estava presente antes do início da demência.

4. Fazer o diagnóstico diferencial com outras desordens médicas, especialmente delirium, depressão, dor crônica e uso de medicamentos, que podem estar presentes, mas não podem ser responsáveis pelos sintomas primários. Outros transtornos do sono como desordem do movimento periódico dos membros, pernas inquietas e síndrome da apneia obstrutiva do sono podem estar presentes, mas não responsáveis pelos sintomas primários. Caso contrário estas desordens devem ser tratadas primeiro. O distúrbio de sono não pode ser caracterizado como parasonia.

Apesar dos critérios actigráficos propostos por Yesavage e cols., não há nenhuma definição consensual acerca do diagnóstico quantitativo dos TS em DA (10). Dois ensaios clínicos conduzidos para tratar os TS em pacientes com DA utilizaram um padrão de sono inferior a 7 horas entre 20h e as 08h do dia para caracterizar indivíduos como portadores de evidência actigráfica para TS (14, 41). Este critério também foi adotado na presente investigação.

Para auxiliar o diagnóstico dos TS em pacientes com DA, a avaliação do sono pode ser feita utilizando-se escalas estruturadas, como um dos domínios do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI, do inglês *Neurosychniatric Inventory*) (36), ou por meio do uso do diário do sono. Em geral, nos pacientes com demência, a aplicação das escalas depende da avaliação do cuidador, o que pode gerar uma redução na confiabilidade e validade destes instrumentos. A baixa aderência dos cuidadores no preenchimento do diário do sono e a dificuldade em mensurar o tempo total de sono-vigília do paciente também podem reduzir a acurácia desses métodos (9).

A polissonografia e a actigrafia figuram como métodos objetivos de aferição. A polissonografia realizada em laboratório consiste no exame padrão-ouro para análise do sono. No entanto, além de ser um exame que requer a cooperação do paciente, a realização fora do ambiente domiciliar pode constituir fator limitante para pacientes com demência. Ademais, a acurácia da eletroencefalografia para identificação de períodos de sono e vigília é reduzida no paciente com demência (37). O alto custo do exame e a dificuldade em realizar a polissonografia por período prolongado favorece o uso da actigrafia para mensuração do sono nesta população.

A actigrafia é melhor adaptada aos pacientes com DA que a polissonografia, não só por ser um exame não invasivo mas pela possibilidade de realização em domicílio. Por apresentar facilidade de registro contínuo e por longo período, a actigrafia é útil na avaliação do tratamento de pacientes com insônia e também está indicada na caracterização do sono e padrões do ritmo circadiano de idosos (37). Dentre as

desvantagens da actigrafia, poder-se-ia destacar o custo relacionado à aquisição e manutenção dos aparelhos assim como intolerância do paciente ao uso continuado do dispositivo (normalmente sobre o pulso) por longos períodos.

A correlação entre a actigrafia e a PSG difere entre populações, mas ainda assim possui uma boa correlação. Em pacientes com demência, Ancoli-Israel e cols encontraram uma boa correlação entre os métodos para aferição do NTST ( $r = 0,81-0,91$ ) e da proporção do sono ( $r = 0,61-0,78$ ) (38). O mesmo foi descrito por Friedman que avaliou a actigrafia no tratamento de idosos com insônia e encontrou alta correlação da medida do NTST ( $r = 0,96$ ) com a PSG (39).

## 2.5. TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DO SONO

Existe pouca evidência quanto à eficiência e à segurança da terapia farmacológica dos TS em pacientes com DA (42). Por isso a abordagem não farmacológica, como a higiene do sono, é recomendada como abordagem inicial. Susan McCurry e cols evidenciaram que cuidadores treinados em aplicar a higiene do sono nos pacientes com DA são eficazes em mudar a rotina do paciente. Além de incentivar a prática de atividade física (30 minutos diariamente) é recomendado aumentar a exposição à luz durante o dia, particularmente no final da tarde (43-45). A terapia com luz intensa (TLI) tem sido utilizada em ILPI, porém não há evidência suficiente para avaliar o valor da TLI em pessoas com demência e não institucionalizadas (45).

O uso da melatonina tem recebido atenção nos últimos 10 anos como possibilidade terapêutica para os TS em idosos e pessoas com DA. No entanto, as revisões sistemáticas e metanálises sobre o assunto apresentam resultados heterogêneos, mesmo quando considerados apenas adultos jovens e não demenciados (46-48). Estudos que abordaram o tratamento dos TS com melatonina em pacientes com DA são contraditórios e não mostraram evidência suficiente para indicar o uso da melatonina nesta população (41, 49).

Devido ao bloqueio do receptor H1 histaminérgico e seu possível efeito na indução de sonolência, os antipsicóticos são frequentemente utilizados para tratar os

BPSD, e dentre eles as alterações do sono. No entanto, não há na literatura evidência robusta sobre o uso de antipsicóticos no tratamento de TS em DA (31). Ademais, o uso crônico de antipsicóticos em pacientes com demência está associado ao risco de evento cerebrovascular e morte (13).

Os benzodiazepínicos, apesar de muito utilizados na prática clínica, aumentam o risco de quedas, podem causar sedação diurna, contribuir para a piora cognitiva e alterar a arquitetura do sono em idosos (11, 12). Estes efeitos estão associados principalmente àqueles fármacos com maior meia-vida e com a presença de metabólitos ativos. A nova geração de hipnóticos não-benzodiazepínicos, os denominados compostos Z, como o zolpidem e zopiclone, também são agonistas dos receptores GABA e agem de forma mais seletiva no sistema nervoso central. Vários estudos têm mostrado a segurança e efetividade do uso crônico (até 12 meses) desses fármacos no idoso, mas nenhum estudo no idoso com demência (11,31).

Os inibidores de acetilcolinesterase consistem em uma das duas opções farmacológicas para o tratamento da DA e podem auxiliar no controle dos BPSD. Apesar de estudos conflitantes, dentre os três inibidores existentes (donepezil, rivastigmina e galantamina), apenas o donepezil parece modificar a arquitetura do sono e atuar favoravelmente sobre os sintomas dos TS (50,31).

O número de prescrições de antidepressivos para tratar insônia aumentou na última década. Dos quatro medicamentos mais prescritos para este fim, três (trazodona, mirtazapina e amitriptilina) são antidepressivos (51). Em idosos com TS, notadamente em idosos com demência, os antidepressivos com ação hipnótica têm sido utilizados com frequência (52). Entretanto existe pouca evidência quanto à eficácia destes medicamentos para o tratamento dos TS. O único ensaio clínico sobre o uso de antidepressivo no tratamento de TS de pacientes com DA avaliou a eficácia e segurança do uso da trazodona, comparada ao placebo, por meio de análise actigráfica. A trazodona mostrou-se segura na dose de 50mg e melhorou a proporção de sono noturno em 8% assim como o tempo total de sono noturno em 42 minutos, em média, em pacientes com DA e não institucionalizados (14).

A mirtazapina é um antidepressivo tetracíclico derivado da mianserina metabolizado pelo fígado (citocromo P450) e com excreção renal. A meia-vida do fármaco é de 20 a 40 horas e no idoso tem sua concentração estável (*steady-state*) em 6 dias após o início da administração. Em mulheres, particularmente nas idosas, a concentração plasmática da mirtazapina pode ser aumentada. Quanto a

farmacocinética a mirtazapina age tanto na via noradrenérgica, nos receptores pré-sinápticos  $\alpha_2$ , quanto na via serotoninérgica por meio do bloqueio dos receptores de 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>. A mirtazapina também tem alta afinidade por receptores histamínicos e este efeito anti-histaminérgico é o responsável pela sonolência aguda causada pelo uso deste fármaco. Efeitos no sono são sustentados pela administração contínua do fármaco principalmente pelo antagonismo dos receptores 5-HT<sub>2</sub> (15, 16).

Por estes efeitos a mirtazapina tem sido utilizada como hipnótico e poderia ser outra opção de fármaco para o tratamento dos TS e em pacientes com DA (12,31). A mirtazapina foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para utilização por idosos com depressão, mas não há aprovação para o tratamento de insônia nem evidência sobre efetividade em TS de pacientes com DA.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Comparar o efeito da mirtazapina na dose de 15 mg ao do placebo nos parâmetros do sono em pacientes com doença de Alzheimer e transtornos do sono por meio de avaliação actigráfica

#### 3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar os efeitos adversos relatados espontaneamente tanto pelo cuidador quanto pelo paciente relacionados ao uso da mirtazapina
- Avaliar o efeito na cognição relacionado ao uso da mirtazapina
- Avaliar o efeito na funcionalidade relacionado ao uso da mirtazapina

## 4. MÉTODOS

### 4.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O trabalho foi realizado no Centro de Medicina do Idoso (CMI) do Hospital Universitário de Brasília (HUB) em colaboração com o ambulatório de geriatria e gerontologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) e ambulatório de geriatria da Secretaria de Saúde do Município de Joinville de novembro de 2012 a março de 2014

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (número do registro 052/2012) da Universidade de Brasília (UnB), regulado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e respeitou as normas da resolução do Conselho Nacional de Saúde nº466 de 2012 (ANEXO 1). O estudo foi inscrito na plataforma *Clinical Trials of National Institute of Health* dos Estados Unidos sob o número NCT01867775.

Todos os pacientes ou seus cuidadores assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (ANEXO 2).

### 4.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico, duplo cego, randomizado, do tratamento dos TS de pacientes com DA com a mirtazapina utilizando-se a dose de 15 mg por dia, administrado às 21:00 horas, controlado com placebo na razão de 1:2. Foram considerados como *baseline* os dados clínicos e actigráficos colhidos na semana de recrutamento de cada paciente incluído.

## 4.3 PACIENTES

### 4.3.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de doença de Alzheimer provável segundo o DSM-IV (53) e NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (54).
- Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (65) com pontuação entre 0 e 24.
- Presença de critérios diagnósticos de distúrbio do ciclo sono/vigília sugerido por Yesavage e cols. (40), modificado.
- O paciente deve residir na comunidade e assim permanecer durante o período do estudo em convívio com familiar ou cuidador que estivesse presente durante a noite e assumisse o papel de cuidador principal.
- Presença de desgaste do cuidador, avaliado pelo NPI (55), com tradução e adaptação de Camozzato (56), com escore maior ou igual a 2 (item que varia de 0, nenhum desgaste a 5 equivalente ao desgaste extremo).
- Paciente deve permanecer com medicação estável por pelo menos 4 semanas antes da inclusão na pesquisa, devendo manter sem alterações durante a pesquisa.

### 4.3.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com média maior que 8 horas de sono noturno (NTST) medida por meio de análise actigráfica realizada no *baseline* (primeiros 7 dias)
- Pacientes com alto risco de doença cerebrovascular, identificados pelo escore isquêmico de Hachinski (57) com pontuação superior a quatro.
- Pacientes com diagnóstico de outros tipos de demência e aqueles com critérios clínicos pelo DSM IV para esquizofrenia, desordens esquizoafetivas, transtornos delirantes ou do humor com características psicóticas.

- Pacientes com transtorno do sono agudo desenvolvido nas 4 semanas antes da seleção ou com transtorno do sono associado a doença aguda ou delirium.
- Pacientes que haviam feito uso de mirtazapina para tratamento de TS ou com achados de exame clínico anormais que impediam o uso da mirtazapina.
- Pacientes com distúrbio do movimento ou paralisia do membro superior que prejudicasse a avaliação actigráfica.

## 4.4 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

### 4.4.1 Actígrafo

O actígrafo consiste em um dispositivo usado no pulso, semelhante em tamanho e aparência a um relógio digital (Figura 1). Contém sensores de aceleração e luminosidade que geram dados em resposta ao movimento realizado e quantidade de luz recebida, respectivamente. Os actígrafos guardam a informação com intervalos constantes previamente determinados (épocas ou períodos) e, a partir da aplicação de um algoritmo, faz-se a inferência do período sono-vigília. Na presente investigação foram usados actígrafos do modelo Actiwatch® (Respironics, Inc.), com o algoritmo foi gerado pelo *software* actiware® (version 5.59.0015, 2010) (Figura 2). Os participantes utilizaram o actígrafo no braço não dominante e foram instruídos quanto à necessidade de manter o aparelho no pulso mesmo durante banho ou outras atividades em água (Figura 3).

A detecção e os registros dos dados foram realizados por meio do método *wake threshold selection*. Essa estratégia cumulativamente computa a quantidade de tempo por época em que o nível do sinal gerado encontrou-se acima do limiar estabelecido (38). Na presente pesquisa, utilizamos o limiar superior a 40 para definir vigília, ou seja, se o valor gerado pelo algoritmo estivesse acima desse limiar, a época é marcada como vigília. A base utilizada para o cálculo do intervalo de sono (*sleep interval detection algorithm*) foi de 10 minutos de imobilidade para início e término do sono. Dados de iluminância (luz branca ou fotópica) e dados do diário do sono

preenchidos pelos cuidadores foram coletados para ajudar a determinar o período em que o indivíduo esteve na cama.

#### 4.4.2 Inventário Neuropsiquiátrico

O NPI é um questionário preenchido pelo cuidador designado para avaliar os transtornos neuropsiquiátricos do paciente e o grau de sobrecarga do cuidador gerado por estes sintomas. Ele avalia de modo independente 12 domínios comportamentais (delírios, alucinações, agitação/agressão, depressão/disforia, ansiedade, euforia, apatia/indiferença, desinibição, irritabilidade/labilidade, alteração motora, TS e do apetite) considerando o mês anterior à avaliação. O sub-item que avalia os TS (ANEXO 3) avalia os sintomas relacionados ao sono nas duas últimas semanas. O cuidador deve responder inicialmente a uma pergunta de rastreio e, em caso de resultado positivo, avalia-se a frequência e a intensidade de cada item. O escore total é calculado por meio do produto entre frequência (item que varia de 1, ocasional a 4, muito frequente) e intensidade (item que varia entre leve, moderado e grave).

#### 4.5 EVOLUÇÃO DO ESTUDO

Cada indivíduo foi avaliado em três encontros. No primeiro, os pacientes foram submetidos à avaliação médica, às escalas de avaliação cognitiva (MEEM e *Clinical Dementia Rating* - CDR), rastreio de depressão pela escala de depressão de Cornell (58), avaliação funcional pela escala de Katz (59) e grau de comprometimento do sono pelo sub-item do sono da NPI (36). Os pacientes que preenchiam os critérios clínicos de inclusão eram convidados a realizar a análise actigráfica por 7 dias consecutivos pelo período de 24 horas (*baseline*). Os cuidadores foram orientados a preencher o diário do sono (ANEXO 4) a cada manhã, anotando os dados da noite anterior. Durante o dia, foram instruídos a registrar dados como cochilos, hora que foi para a cama, hora que apagou a luz, hora que dormiu e tempo de retirada do actígrafo, conforme e caso ocorresse. No segundo encontro, após completado os registros

actigráficos relativos ao *baseline* era realizada análise breve dos dados e aqueles com mais de 8 horas de sono noturno eram excluídos. Os pacientes que preenchiam os critérios clínicos de TS recebiam a medicação que era fornecida para uso por 14 dias. Os testes neuropsicológicos e escala BEHAVE-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer Disease Scale) (35) eram aplicados. Era também realizada a revisão dos medicamentos consumidos, com a orientação de não se modificar a prescrição dos mesmos pelas próximas semanas. O paciente permanecia com o actígrafo pelo período subsequente (14 dias) e o diário do sono era preenchido pelo cuidador durante as duas semanas. Ainda na segunda visita, orientações sobre a higiene do sono (orientações gerais e individuais) eram realizadas para todos os cuidadores tanto do grupo placebo quanto do grupo da mirtazapina.

Na terceira visita, após os 14 dias sob intervenção (uso da medicação ou placebo), os dados do actígrafo eram resgatados e os diários do sono recolhidos. Os pacientes eram submetidos novamente aos testes neuropsicológicos realizados na segunda visita, além da avaliação funcional. Para a análise da avaliação subjetiva do cuidador quanto à intervenção realizada, foi utilizado o NPI e a seguinte pergunta: “Depois da utilização do medicamento, como está o sono do paciente? Igual, melhor, muito melhor, pior ou muito pior?”

#### 4.6 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](http://www.random.org). O modo gerador de sequências utilizado pelo investigador principal produziu 30 códigos alfa-numéricos aleatórios compostos por três dígitos cada. Os códigos foram entregues a um farmacêutico externo à pesquisa para preparação de frascos individuais contendo somente o código identificador e horário de uso. Os placebos foram preparados indistintamente em aparência com a medicação ativa, com os frascos de comprimidos de mirtazapina ou placebo em mesmo tamanho e aparência, com 15 unidades por frasco. Tanto a mirtazapina quanto o placebo foram produzidos e fornecidos pelo laboratório comercial de fórmulas magistrais Farmacotécnica® (Brasília, DF). Todos

envolvidos 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.

## 4.7 VARIÁVEIS DO DESFECHO

### 4.7.1 Variáveis do desfecho primário

- Tempo Total de Sono Noturno - NTST (do inglês, *nocturnal total sleep time*) – 12 horas, calculado por algoritmo computadorizado durante o período de 8:00h PM – 8:00h AM.
- Proporção do sono noturno- %S, porcentagem de tempo dormido nas 12 horas noturnas.
- Tempo acordado após iniciar o sono - WASO (do inglês, *wake after sleep onset*), calculado nas 12 horas, por algoritmo computadorizado durante o período de 8:00h PM – 8:00h AM.
- Número de despertares noturnos - *awakenings (wake bouts)*.
- Porcentagem de pacientes com ganho de ao menos 30 minutos no NTST.
- Sub-item da NPI - avaliação subjetiva do cuidador. Avalia a gravidade e frequência dos TS em demência. A pontuação desta escala varia de 0 a 12 e quanto maior o escore maior é o comprometimento do sono do paciente.
- Avaliação subjetiva do cuidador através da pergunta: “ Depois da utilização do medicamento como está o sono do paciente? Igual, melhor, muito melhor, pior ou muito pior?”

### 4.7.2 Variáveis do desfecho secundário

- Tempo Total de Sono Diurno - DTST (do inglês, *daytime total sleep time*) – 12 horas, calculado por algoritmo computadorizado durante o período de 8:00h AM – 8:00h PM.
- Número de cochilos diurnos - *naps (sleep bouts)*.
- Avaliação sobrecarga do cuidador pela NPI
- Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) - instrumento de rastreio que avalia o desempenho cognitivo cuja pontuação varia de 0 a 30 e quanto maior o escore melhor é o desempenho cognitivo.
- Escala de avaliação de funcionalidade KATZ (KATZ index) - escala descritiva que avalia o desempenho em atividades da vida diária (funcionalidade), cuja pontuação varia de 0 a 18. Quanto maior o escore, maior a independência.
- Relato espontâneo de efeitos adversos.

#### 4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Medidas de base nos dois grupos foram comparadas utilizando o teste do  $\chi^2$  ou teste exato de Fisher (no caso de frequência esperada menor que 5) para variáveis nominais categóricas, o teste t para variáveis numéricas contínuas com distribuição normal e o teste Mann Whitney U para variáveis com distribuição não-gaussiana.

Os valores médios dos parâmetros do sono no momento pós-tratamento foram comparados entre os grupos usando-se MANCOVA, sob a hipótese de as variáveis dependentes apresentarem interdependência. Considerou-se como variável dependente as medidas obtidas no pós-tratamento, como variável independente a intervenção (Mirtazapina ou Placebo) e os valores basais de cada parâmetro como covariáveis. Foi empregada análise *post-hoc* utilizando-se modelo ANCOVA, com médias ajustadas pelos valores do *baseline*, com ajustamento Bonferroni, para determinar se as medidas no pós tratamento diferiam entre os grupos. A hipótese nula foi rejeitada em cada método estatístico quando  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada usando SAS v.9.3 Software (SAS Institute, Inc., 1999).

#### 4.9 CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum dos membros desse ensaio clínico (pesquisador principal e colaboradores) recebeu apoio financeiro por parte de indústrias ou laboratórios, ou de qualquer outra fonte patrocinadora alheia às fontes regulares de fomento à ciência e tecnologia. O laboratório Farmacotécnica forneceu os comprimidos de placebo e de mirtazapina, sem, no entanto interferir na análise e interpretação dos resultados.



Figura 1 - Imagem representativa do dispositivo actigráfico utilizado no estudo

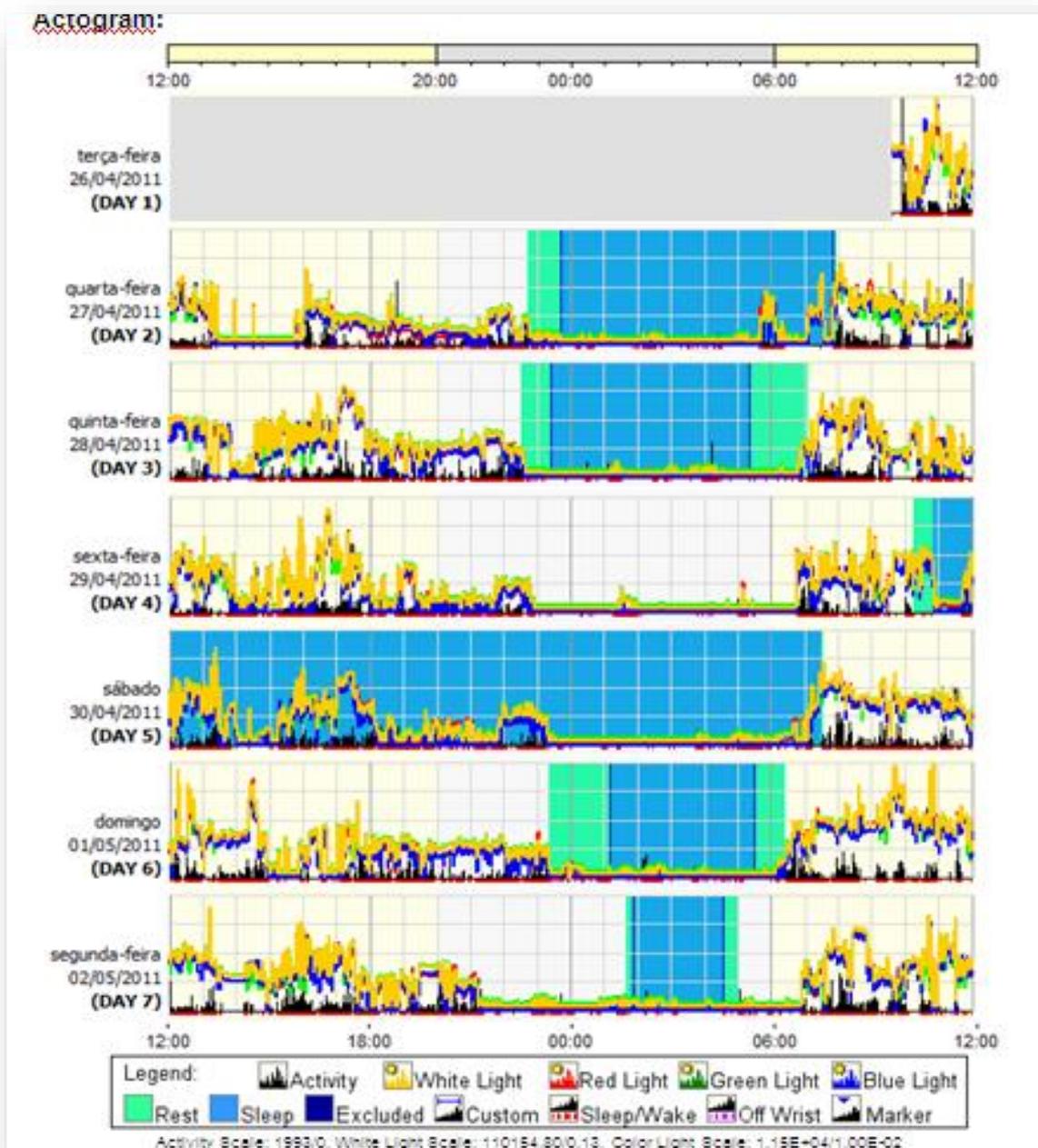


Figura 2 - Imagem representativa de actigrama bruto obtido com o estudo.

## 5. RESULTADOS

Foram selecionados 48 pacientes com diagnóstico de DA e TS para avaliação clínica e actigráfica inicial. Destes, nove indivíduos foram excluídos pelos critérios actigráficos, sete não completaram o recrutamento por intolerância ao actígrafo, um desistiu da pesquisa, um não pode ser incluído por falta de cuidador e um paciente apresentou embolia de membros inferiores seguido de óbito. Assim, foram incluídos 29 pacientes, randomizados para o grupo placebo (n= 18) e para o grupo da mirtazapina (n= 11). No grupo tratado com mirtazapina, um paciente interrompeu o uso da medicação por apresentar sedação excessiva após a primeira dose, enquanto para outros 2 pacientes ocorreu descalibração do actígrafo impossibilitando a recuperação dos dados referente às duas semanas da intervenção. No grupo placebo, um paciente teve seu seguimento interrompido por agitação excessiva, e em outro caso não foi possível recuperar os dados do actígrafo por descalibração do aparelho. Deste modo, os grupos foram formados contendo 8 pacientes sob uso de mirtazapina e 16 sob uso de placebo. A Figura 3 mostra o fluxograma com a constituição dos dois grupos segundo recomendação do CONSORT (60).

A maioria dos participantes incluídos no estudo era do sexo feminino (75%; n=18), com média de idade dos sujeitos em  $82,0 \pm 6,8$  anos. Setenta por cento da amostra (n=17) apresentava demência moderada ou grave, com desempenho médio de  $12,0 \pm 6,7$  pontos no Mini-exame do estado mental, porém ainda apresentando independência parcial para as atividades de vida diária. Uma vez que as variáveis demográficas e descritivas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de intervenção ao início do estudo, nenhuma destas variáveis foi reexaminada quando da análise final (Tabela 1).

Dentre os TS mais prevalentes, segundo dados do NPI, vinte e três pacientes (95,8%) acordavam à noite, 19 (79,1%) dos pacientes levantavam frequentemente durante a noite, 18 (75%) perambulavam à noite, 17 (56%) tinham dificuldade para iniciar o sono, 12 (50%) acordavam, se vestiam e faziam menção de sair, 18 (60%) acordavam cedo demais pela manhã, 10 (41%) dormiam demais durante o dia.

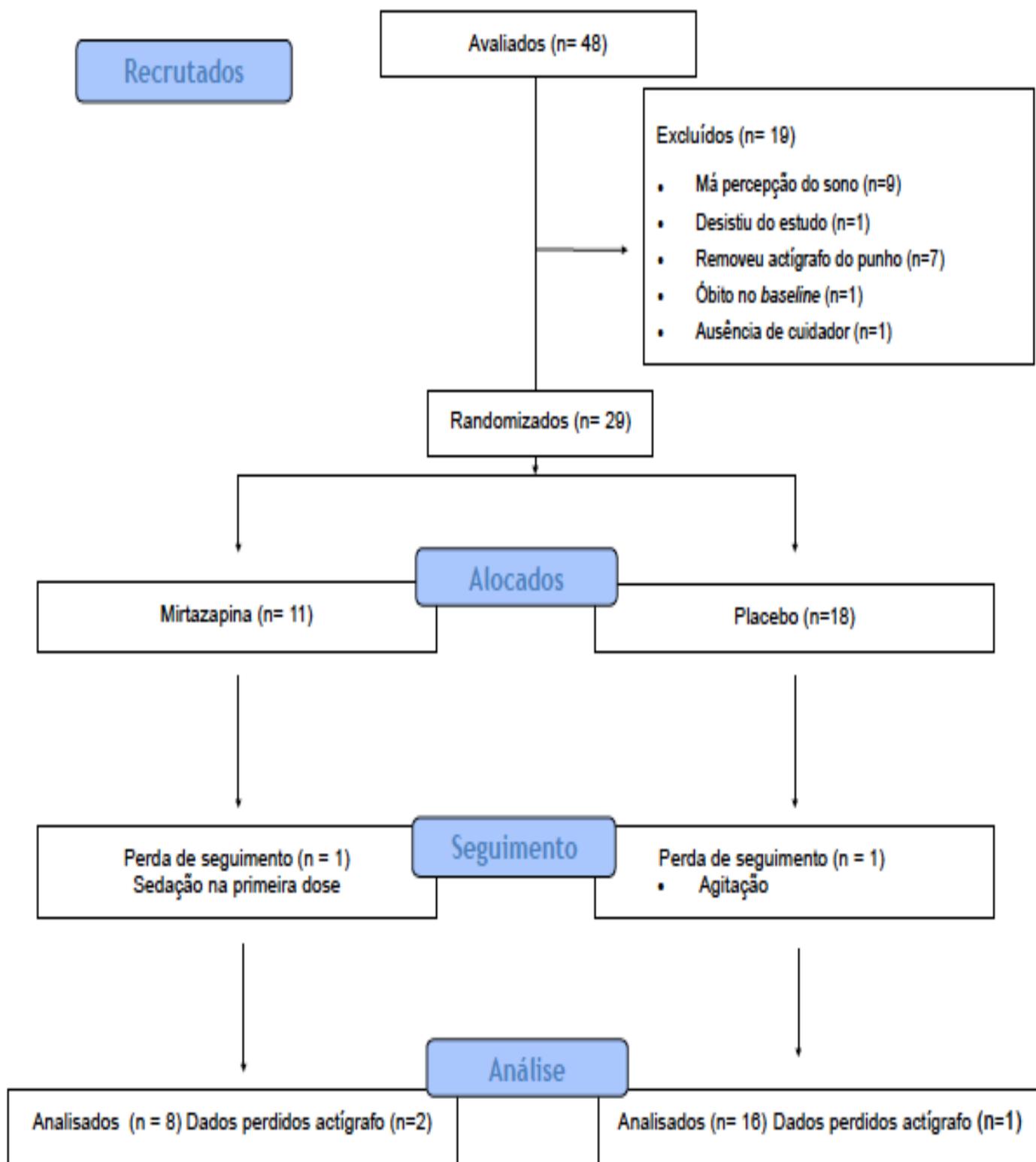


Figura 3: Fluxograma dos sujeitos ao longo da pesquisa

Tabela 1 - Variáveis demográficas e descritivas de base entre os dois grupos

Variável	Mirtazapina (n = 8)	Placebo (n = 16)	p
Idade	83,4 ± 9,1	80,8 ± 5,4	0,558*
Sexo			1,000**
Feminino	6 (75,0)	12 (75,0)	
Masculino	2 (25,0)	4 (25,0)	
Estado Civil			1,000**
Casado	3 (37,5)	7 (43,7)	
Viúvo	4 (50,0)	6 (37,5)	
Outro	1 (12,5)	3 (18,8)	
Nível Educacional			0,121**
Analfabeto	1 (12,5)	4 (25,0)	
< 4 anos	5 (62,5)	3 (18,7)	
≥ 4 anos	2 (25,0)	9 (56,3)	
CDR			0,362**
Leve	4 (50,0)	5 (31,2)	
Moderado	1 (12,5)	7 (43,8)	
Grave	3 (37,5)	4 (25,0)	
Escala de Cornell	6,5 ± 3,9	8,9 ± 6,0	0,310*
KATZ	4,1 ± 4,3	7,2 ± 4,7	0,135*
BEHAVE-AD	13,6 ± 10,7	11,8 ± 8,3	0,639*
Tratamento AD			
Anticolinesterase	3 (37,5)	11 (68,7)	0,203**
Memantina	1 (12,5)	4 (25,0)	0,631***
Antipsicótico (sim)	1 (12,5)	2 (12,5)	1,000***
Outro hipnótico (sim)	0 (0,0)	1 (6,2)	1,000***

Notas: os dados foram expressos em média ± DP ou frequência (%); p-valor calculado pelo teste \*t de Student para variáveis contínuas e \*\*qui-quadrado ou \*\*\*teste exato de Fisher para variáveis categóricas

Duas variáveis actigráficas de medida do sono (NTST e NAPS) apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de intervenção ao início do estudo (Tabela 2). Na análise final, as associações testadas com base nos valores obtidos no pós-tratamento foram ajustadas para a medida basal de cada variável. Os participantes que usaram mirtazapina apresentaram ganho de 55,3 minutos de sono noturno (NTST) comparada ao grupo placebo, apesar de uma não-significância estatística do resultado encontrado (IC 95%: -4,6-115,1;  $p=0,2$ ) (Tabela 3). Outro aspecto avaliado consistiu no ganho de pelo menos 30 minutos de sono noturno. Entre os usuários de mirtazapina, 50,0 % apresentaram ganho de pelo menos trinta minutos de sono noturno contra 31,2 % no grupo controle (Teste exato de Fisher;  $p = 0,4$ ), não sendo evidenciada uma diferença significativa entre os grupos. Apesar da redução observada no tempo acordado após iniciar o sono (WASO) em 18 min no grupo tratado com mirtazapina, essa diferença não foi estatisticamente significante (IC 95%: -54, -17,9;  $p=1,0$ ). A análise de covariância multivariada (MANCOVA) por agrupamento de dimensões com potencial de interdependência no estudo (NTST, WASO, Awakenings e %S) manteve a ausência de diferença estatística destas variáveis entre os grupos (Hotelling's Trace (4,15) = 0,237,  $F = 0,89$ ,  $p = 0,49$ ). Quanto ao sono diurno, o grupo mirtazapina demonstrou ganho estatisticamente significativo de 68,4 minutos de sono durante o dia (IC 95%:35,0-101,9;  $p=0,00$ ) sem, no entanto, apresentar alteração do número de cochilos durante o dia (IC 95%: -6,3-6,9;  $p=1,00$ ). A análise de covariância multivariada (MANCOVA) por agrupamento de dimensões com potencial de interdependência (DTST e naps) manteve a diferença estatística destas variáveis entre os grupos (Hotelling's Trace (2,19) = 0,858,  $F = 0,15$ ,  $p = 0,002$ ). A Tabela 4 demonstra que não houve interferência do tratamento com mirtazapina ou placebo nos testes cognitivos, na funcionalidade e na sobrecarga do cuidador.

Quanto à análise subjetiva do sono, 37,5% dos cuidadores do grupo mirtazapina e 25% dos cuidadores do grupo placebo afirmaram que o sono do paciente estava melhor ou muito melhor após a intervenção, porém sem significância estatística para estas diferenças frequenciais ( $p=0,64$ ).

Um usuário do fármaco mirtazapina apresentou epistaxe de leve intensidade como evento adverso (EA), enquanto cinco pacientes do grupo controle apresentaram EA de pequena intensidade, queixando-se de prurido, piora da memória, dispepsia (1 paciente cada) e ansiedade (2 pacientes). Não houve diferença estatística entre os

grupos (teste exato de Fisher,  $p = 0,62$ ). Os pacientes analisados tiveram boa adesão ao tratamento avaliada pelos questionários de Morisky-Green e Haynes-Sackett.

Tabela 2 - Comparação entre grupos das variáveis representativas da qualidade do sono obtidas por medidas actigráficas no *baseline*.

Variável*	Medicação		p-valor#
	Mirtazapina (n=8)	Placebo (n = 16)	
NTST	383,4 ± 75,8	292,5 ± 96,2	0,029
WASO	165,9 ± 75,1	190,9 ± 84,5	0,408
Awakenings	29,1 ± 13,4	22,8 ± 6,1	0,242
% S	63,9 ± 9,3	54,7 ± 15,8	0,145
DTST	163,9 ± 84,9	126,0 ± 88,2	0,333
NAPS	42,4 ± 14,7	28,5 ± 15,5	0,046

Abreviaturas: NTST: Tempo total de sono noturno; WASO:Tempo acordado após iniciar o sono; (%)S: Porcentagem de sono noturno; DTST: Tempo Total de sono diurno; Awakenings: despertares noturnos; NAPS: cochilos dutsnte o dia. Dados expressos em média ± desvio padrão; p-valor calculado pelo teste t de Student

Tabela 3 - Comparação das medidas actigráficas do sono (variáveis do desfecho primário e secundário) após a intervenção

Variável	Mirtazapina		Placebo		Diferença Mirtazapina versus placebo [95%CI]	p *
	Média [95%CI]		Média [95%CI]			
	Baseline	Pós-tratamento	Baseline	Pós-tratamento		
NTST (min)	383,4 [320,1; 446,8]	414,0 [341,0; 486,9]	292,5 [225,3; 338,6]	289,8 [241,4; 338,3]	55,3 [-4,6; 115,1]	0,274
WASO (min)	165,9 [103,1; 228,6]	159,7 [107,9; 211,4]	190,9 [145,9; 235,9]	193,6 [158,8; 228,3]	-18,2 [-54,4; 17,9]	1,000
Awakenings (nº)	29,1 [17,8; 40,3]	29,7 [20,3; 39,2]	22,8 [19,6; 26,0]	23,7 [19,8; 27,7]	1,2 [-4,1; 6,5]	1,000
(%)S	63,9 [56,1; 71,6]	66,7 [62,3; 71,1]	54,7 [46,3; 63,1]	52,9 [46,0; 60,2]	7,8 [0,9; 14,7]	0,114
DTST (min)	163,9 [92,3; 234,2]	238,7 [152,1; 325,3] †	126,0 [79,0; 173,0]	133,8 [87,7; 179,9]	68,4 [35,0; 101,9]	0,000
Naps (nº)	42,4 [30,1; 54,8]	43,0 [26,4; 59,5]	28,5 [20,2; 36,7]	28,6 [20,6; 36,6]	0,3 [-6,3; 6,9]	1,000

Abreviaturas: Min = minutos; nº = número; CI = intervalo de confiança; NTST: Tempo total de sono noturno; WASO: Tempo acordado após iniciar o sono; (%)S: Porcentagem de sono noturno; DTST: Tempo Total de sono diurno. Awakenings: despertares noturnos. Comparação intra grupo: †p< 0,01; p< 0,05; \* p foi calculado por análise *post-hoc* usando análise de covariância (ANCOVA) com médias ajustadas pelo baseline, com ajustamento de Bonferroni.

Tabela 4 - Comparação das medidas de funcionalidade, cognição e sobrecarga do cuidador (variáveis do desfecho secundário) após a intervenção

Variável	Mirtazapina		Placebo		Diferença Mirtazapina versus placebo [95%CI]	p*
	Média [95%CI]		Média [95%CI]			
	Baseline	Pós-tratamento	Baseline	Pós- tratamento		
Katz	4.1 [0.6; 7.7]	4.1 [0.6; 7.7]	7.2 [4.7; 9.7]	6.6 [4.4; 8.7]	0.1 [-1.8; 1.8]	0.968
MEEM	10.6 [4.4; 16.8]	10.7 [4.7; 16.8]	11.9 [8.3; 15.5]	11.3 [7.6; 15.0]	0.7 [-0.5; 1.8]	0.238
Sobrecarga do Cuidador	3,4 [2,6; 4,1]	2,6 [1,6; 3,6]	2,9 [2,3; 3,4]	2,2 [1,5; 3,0]‡	0,0 [-1,0; 1,1]	0,964

Abreviaturas: CI = intervalo de confiança; MEEM = mini exame do estado mental; \* p< 0,05 . As comparações foram feitas utilizando-se a análise de covariância ANCOVA com médias ajustadas pelos valores do baseline.

## 6. DISCUSSÃO

Esse é o primeiro ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado com placebo do uso da mirtzapina no tratamento dos TS em pacientes com DA. Os resultados deste estudo demonstraram que a mirtzapina não alterou os parâmetros do sono noturno de pacientes com DA e TS, a despeito de uma tendência em termos absolutos de aumento de duração de sono noturno (NTST) e de redução no tempo acordado após início do sono (WASO). Em contrapartida, houve aumento significativo do tempo total de sono diurno (DTST).

Até o momento, a maioria dos estudos publicados haviam relatado efeito benéfico sobre o sono noturno pelo uso da mirtzapina em indivíduos saudáveis (61, 62), em adultos jovens e de meia-idade deprimidos (15, 63-67-) e idosos deprimidos (68, 69). Em pacientes com DA e TS, três estudos abordaram o tratamento destes transtornos com a mirtzapina (52, 70, 71). Um relato de caso de três pacientes sugere a melhora dos sintomas dos TS, por meio da avaliação dos cuidadores, na dose de 15 a 30 mg de mirtzapina (70). Outro, um estudo retrospectivo, realizado por Camargos e cols, mostrou que 85% dos pacientes com demência e TS e que utilizaram até 30 mg de mirtzapina apresentaram melhora dos sintomas, por meio de avaliação subjetiva (52). No terceiro, Cakir e Kulaksizoglu descreveram em um estudo prospectivo, não controlado, a eficácia da mirtzapina no tratamento de 13 pacientes com DA e agitação, que ocorria principalmente à noite ( $p < 0,001$ ) (71). Apesar destes estudos sugerirem a eficácia da mirtzapina em pacientes com DA e TS, esse não utilizaram avaliação objetiva do sono, como a actigrafia, nem foram estudos randomizados ou controlados por placebo e por isso são mais susceptíveis a vieses.

Um aspecto que talvez contribua para a disparidade relatada consiste na precepção de Camargos e cols, segundo os quais um grande número de pesquisas em pacientes com demência e TS não exclui a possibilidade de recrutamento de pacientes com demências de etiologia não-DA (10). Apesar da complexidade do diagnóstico diferencial das síndromes demencias, a inclusão de pacientes exclusivamente com DA reduz a ocorrência de vieses pois tanto a fisiopatologia quanto os sintomas dos TS podem variar a depender da causa da demência e interferir na análise final. Outro fator que pode alterar os resultados consiste na inclusão tanto de pacientes institucionalizados quanto dos que residem na comunidade em uma

mesma amostra. Além dos pacientes institucionalizados não representarem a maioria dos pacientes com DA, a intervenção realizada sobre um grupo normalmente difere da realizada sobre o outro por viverem em condições distintas (10). Em uma meta-análise recente sobre o tratamento farmacológico dos TS em pacientes com DA (42), realizada pelo grupo de demência da Cochrane, apenas um estudo dos cinco estudos incluídos avaliou exclusivamente pacientes que viviam na comunidade (14). Nos demais, um estudo (42) não citou a origem dos indivíduos enquanto outro foi realizado em ILPI (72) e os dois restantes incluíram tanto sujeitos da comunidade quanto de ILPI (41,49).

O pequeno tamanho da amostra talvez constitua o principal fator determinante da ausência de significância dos resultados encontrados. Baseado em nossos resultados, estimou-se que com 37 participantes em cada grupo, o estudo teria um poder de 80 % em detectar diferença de 60 minutos no tempo total de sono noturno entre os grupos tratados com mirtazapina e placebo, para um nível de significância de 5 %. Assumindo uma diferença no NTST entre os grupos de 90 minutos, o número de participantes seria de 17 indivíduos para cada grupo, e este número cairia para 10 por grupo se esta diferença fosse estimada em 120 minutos, para um nível de significância equivalente ao descrito. Considerando que a ação sobre o sono do antidepressivo mirtazapina constitui um efeito secundário, é provável que seu efeito não ultrapasse a diferença máxima de 60 minutos no sono noturno quando comparado ao placebo. Para atingir o tamanho adequado da amostra, seria necessário maior tempo de coleta de dados, principalmente devido aos rígidos critérios de inclusão que utilizamos. Além do curto período de realização da pesquisa, as dificuldades técnicas que ocorreram com o actígrafo, tanto por intolerância ao uso do aparelho (sete pacientes) quanto por falha na recuperação dos dados (três pacientes), foram as principais dificuldades para obtenção de maior amostra. Problemas como estes foram relatados em outros estudos que utilizaram a actigrafia (10). A intolerância ao actígrafo selecionou pacientes com menos transtornos do comportamento associados aos TS. É possível que em pacientes com outros transtornos concomitantes aos TS (73-75) a mirtazapina tivesse sido mais eficaz que no grupo estudado (31,33,71).

O tempo de sono diurno foi significativamente aumentado no grupo que utilizou a mirtazapina. Estes pacientes obtiveram um ganho médio de 68 minutos de sono durante o dia. A sedação inicial causada pela mirtazapina é atribuída principalmente ao seu efeito anti-histaminérgico, e quanto menor a dose da mirtazapina, seu efeito

tende a ser maior (76). É possível que o sono diurno pudesse ser reduzido com a elevação da dose diária da mirtazapina para 30 mg. Também é possível que este aumento de dose potencializasse a duração e eficiência do sono noturno nesta população. A sonolência diurna causada pelo uso da mirtazapina foi descrita em diversos estudos (77-79). Na maioria, os pacientes relataram uma redução da sonolência diurna ao longo do tempo, mesmo com a manutenção do tratamento. Este evento é principalmente atribuído à tolerância desenvolvida ao efeito anti-histaminérgico (80). Assim, é provável que os pacientes com DA também reduzissem o sono diurno ao longo de um tratamento estendido, devido à redução do efeito anti-histaminérgico da mirtazapina. Como o tempo de seguimento da nossa pesquisa foi curto (14 dias de intervenção), não observamos a redução do sono diurno na população analisada. Outro fator que pode ter contribuído para a sonolência diurna é o aumento da concentração plasmática da mirtazapina em mulheres idosas.

Esse foi o primeiro estudo que avaliou o sono diurno como efeito do uso da mirtazapina por meio da actigrafia. Esta mensuração foi de extrema importância em pacientes com DA, já que a análise subjetiva de sonolência diurna, tanto pela informação do cuidador (por diário do sono) quanto pelo paciente, com memória recente alterada, pode ser de baixa confiabilidade (9,31).

Em estudos de intervenção com fármacos psicoativos, um dos principais receios dos pesquisadores reside sobre os efeitos da sonolência provocada por estes medicamentos sobre a cognição dos indivíduos. O uso da mirtazapina não interferiu na função cognitiva ( $p=0,96$ ) ou na funcionalidade ( $p=0,23$ ) quando comparada ao placebo. Nossos resultados com relação a estes domínios são concordantes com estudos realizados por outros grupos com indivíduos saudáveis (81) e em indivíduos com depressão que utilizaram a mirtazapina, onde os testes de atenção sustentada e de desempenho ao dirigir não apresentaram alterações após uso do fármaco, mesmo naqueles que queixaram-se de sonolência diurna (82).

Outra análise realizada consistiu na avaliação dos cuidadores em relação ao possível efeito da intervenção sobre o sono dos pacientes. Os cuidadores do grupo tratado com mirtazapina não observaram aumento do sono diurno nem melhora do sono noturno dos pacientes após a intervenção, quando comparados aos cuidadores do grupo placebo. Este achado foi semelhante ao observado por Camargos e cols em seu estudo sobre efeitos no sono pelo uso da trazodona (14). Segundo McCurry os cuidadores de pacientes com DA nem sempre são informantes confiáveis quanto à

qualidade do sono de quem cuidam. A avaliação subjetiva realizada pelo cuidador pode sofrer interferência das próprias características do cuidador como idade e humor (24). Segundo Ownby e cols, o *status* funcional e o humor do paciente também podem aumentar o risco do cuidador superestimar os TS de seus pacientes, aumentando inclusive a sobrecarga do cuidador (83). Muito embora tenhamos observado que a percepção de sobrecarga a que se sujeitaram os cuidadores do grupo da mirtazapina permaneceu alta quando comparada ao grupo placebo, é provável que o tempo de duração da intervenção tenha sido insuficiente para determinar mudanças na percepção do cuidador. A utilização do sub-item do NPI como instrumento de avaliação da sobrecarga do cuidador também pode ter influenciado esta análise. A aplicação da *Zarit Caregiver Burden Interview* (84), escala que avalia a sobrecarga do cuidador de forma mais ampla (22 itens), poderia ter aumentado a sensibilidade da análise do cuidador quanto a diferença da intensidade da sobrecarga gerada pelo paciente após a intervenção.

A despeito dos resultados aqui apresentados não corroborarem a indicação clínica do uso da mirtazapina para o tratamento dos TS em portadores da demência de Alzheimer, a baixa prevalência de EA relatados entre os usuários da mirtazapina assim como a falta de repercussões sobre a funcionalidade e a cognição podem apontar para um bom perfil de segurança do fármaco neste grupo de pacientes. Resultado semelhante foi descrito por Papakostas e cols em uma meta-análise de 10 ensaios clínicos randomizados que comparou a mirtazapina a ISRS (78). Nesta metanálise, não foi observada diferença na taxa de descontinuidade do estudo por efeitos adversos ou por efetividade entre as duas classes de antidepressivos. No grupo da mirtazapina, menos pacientes queixaram-se de insônia porém queixaram-se mais de sonolência diurna. No presente estudo, um paciente abandonou o estudo por sonolência excessiva após a primeira dose da mirtazapina. Outro EA frequentemente relatado na literatura consiste no ganho de peso. Nem o ganho de peso ou a alteração do hábito alimentar foram relatados por paciente ou cuidador nesse estudo. Além do curto período do estudo, já foi observado por Nelson e colaboradores que, particularmente em octagenários, o ganho de peso parece ser menor quando comparado a pacientes mais jovens (85). Outro efeito adverso prevalente em usuários da mirtazapina é a síndrome de pernas inquietas (86,87) que não foi referido por nenhum paciente ou cuidador durante a pesquisa.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O obstáculo mais sensível deste ensaio clínico está relacionado ao tamanho da amostra. É possível que com uma amostra maior, o uso da mirtazapina mostre eficácia na regularização do sono noturno dos pacientes com DA e TS. Outra limitação consiste no preenchimento inadequado do diário do sono. A falta de informações sobre o hábito de sono interferiu na análise da eficiência do sono e na latência do sono. A falta de adesão pelos cuidadores a este método de avaliação é frequentemente relatado em estudos de TS e pacientes com demência (9). A inclusão da PSG como instrumento de avaliação poderia descartar outros transtornos primários do sono, como a SAOS, e auxiliar no diagnóstico da síndrome das pernas inquietas, um dos efeitos adversos da mirtazapina que pode interferir na qualidade do sono (86,87). A pesquisa de EA por meio do relato espontâneo, quando comparada à busca sistematizada (42), pode ter influenciado o número de ocorrências destes sintomas nesse estudo. Por fim, o pequeno tempo de seguimento do estudo pode ter limitado a avaliação dos EA e conseqüentemente a segurança da medicação.

Baseado nos resultados desta pesquisa, sugerimos para estudos futuros a inclusão de 80 ou mais indivíduos na amostra, a progressão da dose da mirtazapina para 30 mg durante a pesquisa e a aferição dos efeitos adversos de forma sistemática. Para avaliar a sobrecarga do cuidador um período de seguimento maior que o de duas semanas e a inclusão de outro instrumento de aferição poderá auxiliar esta análise.

## **7. CONCLUSÃO**

A mirtazapina não alterou os parâmetros do sono noturno dos pacientes com DA e TS e aumentou o tempo de sono diurno nos métodos utilizados nesta pesquisa. Mais estudos para avaliar a efetividade e segurança da mirtazapina no tratamento dos TS em pacientes com DA são necessários.

## REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, Finch MD. Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 1992; 42(9):1689-96.
2. Donaldson C, Tarrier N, Burns A. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13 (4):248-56.
3. McCurry SM, Logsdon RG, Teri L, Gibbons LE, Kukull WA, Bowen JD, et al. Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 1999;12 (2):53-9.
4. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2001;15 (10):777-96.
5. Sullivan SC, Richards KC. Predictors of circadian sleep-wake rhythm maintenance in elders with dementia. *Aging Ment Health*. 2004;8 (2):143-52.
6. Montplaisir J, Petit D, Lorrain D, Gauthier S, Nielsen T. Sleep in Alzheimer's disease: further considerations on the role of brainstem and forebrain cholinergic populations in sleep-wake mechanisms. *Sleep*. 1995;18 (3):145-8.
7. Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, Liu RY, Torano JS, Van Kan HJ, et al. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88 (12):5898-906.
8. Bliwise DL. Sleep in normal aging and dementia. *Sleep*. 1993;16 (1):40-81.
9. McCurry SM, Vitiello MV, Gibbons LE, Logsdon RG, Teri L. Factors associated with caregiver reports of sleep disturbances in persons with dementia. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2006;14 (2):112-20.

10. Camargos EF, Louzada FM, Nobrega OT. Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: Application, usefulness, and challenges. *Sleep Med Rev.* 2013.
11. Ancoli-Israel S, Richardson GS, Mangano RM, Jenkins L, Hall P, Jones WS. Long-term use of sedative hypnotics in older patients with insomnia. *Sleep medicine.* 2005;6 (2):107-13.
12. Glass J, Lanctot KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ.* 2005;331 (7526):1169.
13. Ballard C, Creese B, Corbett A, Aarsland D. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. *Expert opinion on drug safety.* 2011;10(1):35-43.
14. Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Louzada FM, Nobrega OT. Trazodone Improves Sleep Parameters in Alzheimer Disease Patients: A Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry.* 2014.
15. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, Murphy GM, Jr., Mirtazapine vs. Paroxetine Study G. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry.* 2002;10 (5):541-50.
16. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Human psychopharmacology.* 2005;20 (8):533-59.
17. Carvalho JA, Rodriguez-Wong LL. [The changing age distribution of the Brazilian population in the first half of the 21st century]. *Cadernos de saude publica.* 2008;24(3):597-605.

18. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio Capunay NS, Ketzoian C, Llibre Rodriguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International psychogeriatrics / IPA*. 2009;21(4):622-30.
19. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*. 2013;9 (1):63-75 e2.
20. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366 (9503):2112-7.
21. Herrera E, Jr., Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2002;16 (2):103-8.
22. Bottino CM, Azevedo D, Jr., Tatsch M, Hototian SR, Moscoso MA, Folquitto J, et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from Sao Paulo, Brazil. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008;26 (4):291-9.
23. 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 (1):15-20.
24. Pollak CP, Perlick D. Sleep problems and institutionalization of the elderly. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 1991;4 (4):204-10.
25. Gaugler JE, Edwards AB, Femia EE, Zarit SH, Stephens MA, Townsend A, et al. Predictors of institutionalization of cognitively impaired elders: family help and the timing of placement. *The journals of gerontology Series B, Psychological sciences and social sciences*. 2000;55 (4):P247-55.
26. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1997;349 (9064):1546-9.

27. Hodges JR. Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain: a journal of neurology*. 2006;129 (Pt 11):2811-22.
28. Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, Palayew M. Sleep and aging: 1. Sleep disorders commonly found in older people. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2007;176 (9):1299-304.
29. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *The New England journal of medicine*. 1988;319 (26):1701-7.
30. Shaw FE, Kenny RA. Can falls in patients with dementia be prevented? Age and ageing. 1998;27(1):7-9.
31. Vitiello MV, Borson S. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2001;15(10):777-96.
32. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical cornerstone*. 2004;6 Suppl 1A:S16-28.(6):M303-6.
33. Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep medicine*. 2005;6(4):347-52.
34. Yesavage JA, Friedman L, Kraemer H, Tinklenberg JR, Salehi A, Noda A, et al. Sleep/wake disruption in Alzheimer's disease: APOE status and longitudinal course. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2004;17 (1):20-4.
35. Craig D, Hart DJ, Passmore AP. Genetically increased risk of sleep disruption in Alzheimer's disease. *Sleep*. 2006;29 (8):1003-7.
36. Tractenberg RE, Singer CM, Cummings JL, Thal LJ. The Sleep Disorders Inventory: an instrument for studies of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease. *Journal of sleep research*. 2003;12 (4):331-7.

37. Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, Owens J, Kapur V, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. *Sleep*. 2007;30 (4):519-29.
38. Ancoli-Israel S, Cole R, Alessi C, Chambers M, Moorcroft W, Pollak CP. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep*. 2003;26 (3):342-92.
39. Friedman L, Benson K, Noda A, Zarcone V, Wicks DA, O'Connell K, et al. An actigraphic comparison of sleep restriction and sleep hygiene treatments for insomnia in older adults. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2000;13 (1):17-27.
40. Yesavage JA, Friedman L, Ancoli-Israel S, Bliwise D, Singer C, Vitiello MV, et al. Development of diagnostic criteria for defining sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*. 2003;16(3):131-9.
41. Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, Schafer K, Gamst A, Grundman M, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep*. 2003;26(7):893-901.
42. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;3:CD009178.
43. McCurry SM, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Treatment of sleep and nighttime disturbances in Alzheimer's disease: a behavior management approach. *Sleep medicine*. 2004;5(4):373-7.
44. McCurry SM, Gibbons LE, Logsdon RG, Vitiello MV, Teri L. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(5):793-802.
45. Forbes D, Culum I, Lischka AR, Morgan DG, Peacock S, Forbes J, et al. Light therapy for managing cognitive, sleep, functional, behavioural, or psychiatric disturbances in dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(4):CD003946.

46. Brusco LI, Fainstein I, Marquez M, Cardinali DP. Effect of melatonin in selected populations of sleep-disturbed patients. *Biol Signals Recept.* 1999;8(1-2):126-31.
47. Sack RL, Brandes RW, Kendall AR, Lewy AJ. Entrainment of free-running circadian rhythms by melatonin in blind people. *The New England journal of medicine.* 2000;343(15):1070-7.
48. Brzezinski A, Vangel MG, Wurtman RJ, Norrie G, Zhdanova I, Ben-Shushan A, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2005;9(1):41-50.
49. Serfaty M, Kennell-Webb S, Warner J, Blizard R, Raven P. Double blind randomised placebo controlled trial of low dose melatonin for sleep disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17(12):1120-7.
50. Cooke JR, Loreda JS, Liu L, Marler M, Corey-Bloom J, Fiorentino L, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and sleep architecture in patients with Alzheimer's disease. *Drugs Aging.* 2006;23(6):503-11.
51. Walsh JK. Drugs used to treat insomnia in 2002: regulatory-based rather than evidence-based medicine. *Sleep.* 2004;27(8):1441-2.
52. Camargos EF, Pandolfi MB, Freitas MP, Quintas JL, Lima Jde O, Miranda LC, et al. Trazodone for the treatment of sleep disorders in dementia: an open-label, observational and review study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69(1):44-9.
53. APA. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
54. 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(7):939-44.

55. 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(12):2308-14.
56. Camozzato AL, Kochhann R, Simeoni C, Konrath CA, Pedro Franz A, Carvalho A, et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. *International psychogeriatrics / IPA*. 2008;20(2):383-93.
57. Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. *Annals of neurology*. 1980;7(5):486-8.
58. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biological psychiatry*. 1988;23(3):271-84.
59. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1983;31(12):721-7.
60. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *International journal of surgery*. 2012;10(1):28-55.
61. Ruigt GS, Kemp B, Groenhout CM, Kamphuisen HA. Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *European journal of clinical pharmacology*. 1990;38(6):551-4.
62. Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep*. 2002;25(6):677-9.
63. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. Nordic Antidepressant Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14(6):329-37.

64. Winokur A, Sateia MJ, Hayes JB, Bayles-Dazet W, MacDonald MM, Gary KA. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biological psychiatry*. 2000;48(1):75-8.
65. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology*. 2002;46(4):197-201.
66. Winokur A, DeMartinis NA, 3rd, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(10):1224-9.
67. Benkert O, Szegedi A, Philipp M, Kohnen R, Heinrich C, Heukels A, et al. Mirtazapine orally disintegrating tablets versus venlafaxine extended release: a double-blind, randomized multicenter trial comparing the onset of antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(1):75-8.
68. Roose SP, Nelson JC, Salzman C, Hollander SB, Rodrigues H, Mirtazapine in the Nursing Home Study G. Open-label study of mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed patients in the nursing home. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):737-46.
69. Gardner ME, Malone DC, Sey M, Babington MA. Mirtazapine is associated with less anxiolytic use among elderly depressed patients in long-term care facilities. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2004;5(2):101-6.
70. Raji MA, Brady SR. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother*. 2001;35(9):1024-7.
71. Cakir S, Kulaksizoglu IB. The efficacy of mirtazapine in agitated patients with Alzheimer's disease: A 12-week open-label pilot study. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2008;4(5):963-6.
72. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, Hubbard EM, Luxenberg JS, Mastick J, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in

- institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(2):239-46.
73. Rebok GW, Rovner BW, Folstein MF. Sleep disturbance and Alzheimer's disease: relationship to behavioral problems. *Aging*. 1991;3(2):193-6.
  74. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Gillin JC, Campbell SS, Hofstetter CR. Sleep in non-institutionalized Alzheimer's disease patients. *Aging*. 1994;6(6):451-8.
  75. Lam LC, Tang WK, Leung V, Chiu HF. Behavioral profile of Alzheimer's disease in Chinese elderly--a validation study of the Chinese version of the Alzheimer's disease behavioral pathology rating scale. *International journal of geriatric psychiatry*. 2001;16(4):368-73.
  76. Anttila SA, Leinonen EV. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine. *CNS Drug Rev*. 2001;7(3):249-64.
  77. Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord*. 1998;51(3):267-85.
  78. Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Journal of psychopharmacology*. 2008;22(8):843-8.
  79. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, et al. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2010;24(1):35-53.
  80. Richardson GS, Roehrs TA, Rosenthal L, Koshorek G, Roth T. Tolerance to daytime sedative effects of H1 antihistamines. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2002;22(5):511-5.

81. Ramaekers JG. Antidepressants and driver impairment: empirical evidence from a standard on-the-road test. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(1):20-9.
82. Shen J, Moller HJ, Wang X, Chung SA, Shapiro GK, Li X, et al. Mirtazapine, a sedating antidepressant, and improved driving safety in patients with major depressive disorder: a prospective, randomized trial of 28 patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(3):370-7.
83. Ownby RL, Peruyera G, Acevedo A, Loewenstein D, Sevush S. Subtypes of sleep problems in patients with Alzheimer disease. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2014;22(2):148-56.
84. Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *The Gerontologist*. 1980;20(6):649-55.
85. Nelson JC, Hollander SB, Betzel J, Smolen P, Mirtazapine Nursing Home Study G. Mirtazapine orally disintegrating tablets in depressed nursing home residents 85 years of age and older. *International journal of geriatric psychiatry*. 2006;21(9):898-901.
86. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *Journal of psychiatric research*. 2008;43(1):70-5.
87. Fulda S, Kloiber S, Dose T, Lucae S, Holsboer F, Schaaf L, et al. Mirtazapine provokes periodic leg movements during sleep in young healthy men. *Sleep*. 2013;36(5):661-9.

## 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  CEP-FM

### ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do projeto: CEP/FM 052/2012.

Título: "Ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com Placebo da Mirtazapina no tratamento do distúrbio de sono em saúde".

Pesquisador responsável: Francisca Magalhães Scoralick.

Documentos analisados: Folha de rosto, carta de encaminhamento assinada por todos os pesquisadores, projeto de pesquisa em português, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, *curriculum vitae* do pesquisador principal e dos demais pesquisadores participantes, orçamento do projeto de pesquisa, cronograma, bibliografia pertinente.

Data de entrada: 14/06/2012.

Data da primeira avaliação: 26/06/2012.

Proposição do(a) Relator(a):

Aprovação

Reencaminhar ao pesquisador responsável para atendimento de pendências

Não aprovação

Data do parecer final do(a) Relator(a): 31/10/2012.

Aprovação

Não aprovação

Data da análise pelo CEP-FM/UnB: 31/10/2012.

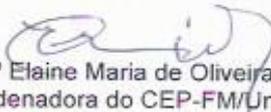
### PARECER

Com base na Resolução CNS/MS n.º 196/96 e resoluções posteriores que regulamentam a matéria, o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, em sua Reunião Ordinária, realizada em 31/10/2012, decidiu **aprovar**, de acordo com o parecer do(a) Relator(a), o projeto de pesquisa acima especificado quanto aos seus aspectos éticos.

Observações:

1. Modificações no protocolo devem ser submetidas ao CEP/FM/UnB antes de serem implementadas.
2. Os pesquisadores devem apresentar relatórios periódicos do andamento da pesquisa ao CEP-FM, estando o primeiro previsto para 05/05/2013.

Brasília-DF, 01/11/2012

  
Prof.ª Dr.ª Elaine Maria de Oliveira Alves  
Coordenadora do CEP-FM/UnB

## ANEXO 2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



### Termo de Consentimento



As informações abaixo descrevem o protocolo do 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 ( a memória) e principalmente para o bem-estar dele e de seus cuidadores. Dentre os remédios usados para o tratamento do sono estão os antidepressivos, como a mirtazapina, geralmente utilizada em dose muito abaixo da dose ideal para o tratamento da depressão. É uma droga bastante segura.

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

Para a realização deste estudo, necessitaremos que você aceite realizar uma avaliação inicial respondendo alguns questionários e usar um relógio chamado de actígrafo que deverá ser utilizado o dia todo, inclusive durante atividades com água. É um exame que não traz desconforto. Haverá dois grupos de pacientes, um grupo receberá o comprimido de mirtazapina e o outro receberá o placebo. Esta escolha é feita por sorteio. Os riscos inerentes a esta medicação são raros, principalmente na dose de 15 mg, considerada uma dose baixa.

O tempo de seguimento será de duas semanas, com duas visitas pré-estabelecidas, ou seja, uma no início e outra no final de duas semanas. O cuidador e o paciente deverão comparecer no Centro de Medicina 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 a Dra. Francisca Scoralick que pode ser contactado pelos telefones: 61- 34485269 ou 61- 84285911. Caso você precise saber qual medicamento está usando (mirtazapina ou placebo), por exemplo, em uma situação de emergência, basta ligar para o pesquisador responsável que abrirá o segredo e fornecerá a

informação necessária. Voce deve saber que ao abrir o segredo não poderá mais continuar no estudo, mas manterá seu acompanhamento de rotina normalmente na instituição.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Não há compensação financeira relacionada à sua participação. 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.

Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica/ UNB: 31071918

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo

assinado, representante (representante legal) do Sr (a)

\_\_\_\_\_, declaro que aceito participar do trabalho “ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO, DUPLO-CEGO, CONTROLADO COM PLACEBO, DA MIRTAZAPINA NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER”

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2012

\_\_\_\_\_  
Nome do representante legal

\_\_\_\_\_  
Nome do pesquisador

### ANEXO 3. FORMULÁRIO DE COLETA DADOS

<b>PESQUISA MIRTAZAPINA</b>
---------------------------------

Cód: _____
------------

1

Ficha de Screening

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  $\leq 4$ ? sim não
- Queixa de insônia e/ou distúrbio noturno no item do NPI com frequência  $\geq 2$  e intensidade  $\geq 2$ ? sim não
- Actigrafia com média do tempo total de imobilidade  $< 7$  horas por noite, entre as 8h PM. e 8h AM. durante o período de screening? 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 DISTÚRPIO DO SONO

---



---



---



---

## EXAME FÍSICO (achados alterados significativos)

PA deitado: \_\_\_\_/\_\_\_\_ mmHg PA 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: \_\_\_\_

INICIAIS:

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

**L SONO**

(NA)

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?

NÃO (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 o 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 dorme 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.

<u>Frequência</u>	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

<u>Intensidade</u>	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

<u>Desgaste</u>	Qual o grau de desgaste emocional que lhe causa este comportamento?		
	0 Nenhum	3	Moderado
	1 Mínimo	4	Acentuado
	2 Pequeno	5	Muito acentuado ou extremo

## 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

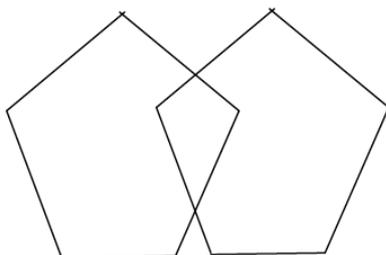
Pergunte pelas três palavras ditas anteriormente (    )

### 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)   | (    ) |

Escore: ( \_\_\_\_ /30)

### COPIE O DESENHO



### 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.

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

**CDR - ESCALA CLÍNICA DE DEMÊNCIA**

	<b>SEM DEMÊNCIA</b> <b>CDR 0</b>	<b>DEMÊNCIA QUESTIONÁVEL</b> <b>CDR 0,5</b>	<b>DEMÊNCIA LEVE</b> <b>CDR 1</b>	<b>DEMÊNCIA MODERADA</b> <b>CDR 2</b>	<b>DEMÊNCIA SEVERA</b> <b>CDR 3</b>
<b>MEMÓRIA</b>	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 intensamente vivenciados, informações novas rapidamente esquecidas	Severa perda de memória; somente fragmentos permanecem
<b>ORIENTAÇÃO</b>	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
<b>JULGAMENTO DISCERNIMENTO</b>	Resolve bem os problemas do cotidiano: bom discernimento	Alguma dificuldade na resolução de problemas, semelhanças e diferençasAlguma 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
<b>PARTICIPAÇÃO SOCIAL</b>	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
<b>AFAZERES DOMÉSTICOS E PASSATEMPOS</b>	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
<b>CUIDADOS PESSOAIS</b>	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 (3)	
		Ajuda não humana (1)	Ajuda humana (2)		
<b>BANHO</b> 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)	
<b>VESTIMENTA</b> 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.	
<b>USO DO BANHEIRO</b> 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	
<b>TRANSFERÊNCIA</b> 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	
<b>CONTROLE ESFINCTERIANO</b> (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
<b>ALIMENTAÇÃO</b> 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 : \_\_\_\_\_

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 = \_\_\_\_\_

## 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
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

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

Nome do medicamento	descrição

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. Rer ler 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 ( ) Duas vezes ( ) Quatro vezes

( ) Uma vez ( ) Três 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 \_\_\_\_\_

## **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 pulso.

#### **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 pulso, 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 deve ser limpo com tecido levemente umedecido com detergente e água para remover sujeira. **Não use álcool ou produtos abrasivos.**

#### **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.

<b>Dia da semana</b>							
<b>Data</b>							

Outros:

---

---

## ANEXO 5. ARTIGOS SUBMETIDOS



Francisca M Scoralick <franciscascoralick@gmail.com>

---

### Submission Confirmation for Use of mirtazapine to treat insomnia: we need more research

1 mensagem

---

Journal of Clinical Psychopharmacology <barbara.kern@tufts.edu>  
Para: Francisca Scoralick <franciscascoralick@gmail.com>

6 de abril de 2014 22:55

Dear Mrs Scoralick,

Your submission entitled "Use of mirtazapine to treat insomnia: we need more research" has been received by the Journal of Clinical Psychopharmacology. We assume that the paper contains new material that has not been published previously or is not currently under consideration by another publication. Sources of support/funding and full disclosure of conflicts of interest must be stated on the Title Page.

Please NOTE: The Copyright/Author Disclosure Form that is required must be completed and signed by EACH Author online when a Revised manuscript is submitted (if a revision is requested). You will not be able to submit a Revised manuscript without the completed forms.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author. The URL is <http://jcp.edmgr.com/>.

Your manuscript will be given a reference number, and you will be notified of that number. Your paper will be reviewed, and we will be in touch with you when that is complete.

Thank you for submitting your manuscript.

Sincerely,

Editorial Office  
Journal of Clinical Psychopharmacology  
Tufts University School of Medicine  
Boston, MA 02111



Francisca M Scoralick <franciscascoralick@gmail.com>

## RES: Mensagem do Fale Conosco do site da Revista einstein

1 mensagem

**Einstein - Revista do Instituto de Ensino e Pesquisa** <revista@einstein.br> 23 de abril de 2014 14:43  
Para: "franciscascoralick@gmail.com" <franciscascoralick@gmail.com>  
Cc: Joao Egidio de Alvarenga Junior <joao.alvarenga@einstein.br>, Janaina Freire Antunes <janaina.antunes@einstein.br>, Francislaine Cristina da Silva Soriani <francislaine.soriani@einstein.br>

Prezada autora,

Segue protocolo:

### Detalhe do artigo

Protocolo:	<b>RW-3021</b>
Título em português:	Tratamento ambulatorial dos transtornos do sono em pacientes com doença de Alzheimer
Título em inglês:	Treatment of sleep disorders in community-dwelling patients with Alzheimer's disease
Autores:	Francisca Magalhães Scoralick <sup>1</sup> , Einstein Francisco Camargos <sup>2</sup> , Marco Polo Dias Freitas <sup>3</sup> , Otávio Toledo Nóbrega <sup>4</sup>
Status:	Aguardando aceite dos revisores

Atenciosamente,

Revista einstein

-----Mensagem original-----

De: revista@einstein.br [mailto:revista@einstein.br]  
Enviada em: quarta-feira, 23 de abril de 2014 07:21  
Para: Einstein - Revista do Instituto de Ensino e Pesquisa  
Assunto: Mensagem do Fale Conosco do site da Revista einstein

Nome: Francisca Magalhaes Scoralick  
E-mail: franciscascoralick@gmail.com  
Telefone : 47 -91703009  
Assunto : Outros  
Mensagem: Solicito comprovante de submissão de artigo

Esta mensagem contém informação confidencial e/ou privilegiada. Se você não for o destinatário ou a pessoa autorizada a receber esta mensagem, não pode usar, copiar ou divulgar as informações nela contidas ou tomar qualquer ação baseada nessas informações. Se você recebeu esta mensagem por engano, por favor avise imediatamente o remetente, respondendo o e-mail e em seguida apague-o. Comunicações pela Internet não podem ser garantidas quanto à pontualidade, segurança ou inexistência de erros ou vírus. O remetente por esta razão não se responsabiliza por qualquer erro, omissão ou mesmo opiniões e declarações contidas no conteúdo desta mensagem.

This E-mail is confidential. It may also be legally privileged. If you are not the addressee you may not copy, forward, disclose or use any part of it. If you have received this message in error, please delete it and all copies from your system and notify the sender immediately by return E-mail. Internet communications cannot be guaranteed to be timely, secure, error or virus-free. The sender does not accept liability for any errors, omissions, opinions or declarations contained in this E-mail.