



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

MARCELA FREITAS FERNANDES DE ABREU

**ANÁLISE DOS ASPECTOS BIOMÉDICOS GERAIS E BUCAIS EM
PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

MARCELA FREITAS FERNANDES DE ABREU

**ANÁLISE DOS ASPECTOS BIOMÉDICOS GERAIS E BUCAIS EM PACIENTES
COM DOENÇA DE ALZHEIMER**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE, pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA E TECNOLOGIA APLICADA À ODONTOLOGIA.

Área: Inovação tecnológica multidisciplinar com ênfase em odontologia. Linha de pesquisa: Inovação tecnológica.

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Fernandes Gomes

São José dos Campos

2019

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2019]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Abreu, Marcela Freitas Fernandes de

Análise dos aspectos biomédicos gerais e bucais em pacientes com doença de Alzheimer / Marcela Freitas Fernandes de Abreu. - São José dos Campos : [s.n.], 2019.

68 f. : il.

Dissertação (Mestrado Profissional) - Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia Aplicada à Odontologia - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2019.

Orientadora: Mônica Fernandes Gomes.

1. Doença de Alzheimer. 2. Saúde bucal. 3. Saliva. 4. Apneia obstrutiva do sono. 5. Atividades cotidianas. I. Gomes, Mônica Fernandes, orient. II. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. III. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. IV. Universidade Estadual Paulista (Unesp). V. Título.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Mônica Fernandes Gomes (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. Albano Porto Cunha Júnior

Universidade do Vale do Paraíba – Univap

Faculdade de Ciências da Saúde - FCS

Prof. Dr. José Benedito Oliveira Amorim

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 02 de agosto de 2019.

DEDICATÓRIA

A Deus que esteve mais presente em minha vida nestes últimos dois anos e ter mudado o sentido de tudo.

Ao meu marido, Dirceu, por me apoiar, me ouvir e estar sempre ao meu lado, principalmente quando eu não aguentava mais. Obrigada pela paciência e pelo amor. Sem você, sem dúvidas, isso não seria possível.

À minha mãe, Izabel, por ter sido tão forte e ter entendido quando não consegui estar 100% presente, mesmo precisando de mim.

Ao meu pai, Fernando, por desde sempre me incentivar a buscar novos objetivos e desafios e tentar me mostrar, de forma racional, o lado bom de cada escolha.

À minha avó Kada, por ser inspiração e exemplo de como viver com qualidade de vida na terceira idade.

E principalmente à minha Bidinha, que, infelizmente, me fez conhecer de perto a doença de Alzheimer. Meu eterno amor e gratidão! Um dia estaremos juntas de novo.

AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Ciência e Tecnologia da UNESP, pela oportunidade de cursar o Programa de Mestrado Profissional.

À Divisão Odontológica do ES-SJ, por ter permitido que eu realizasse esta pós-graduação.

À minha orientadora, Profa. Dra. Mônica Fernandes Gomes, pela confiança em mim depositada, por todo conhecimento transmitido e por ser exemplo de dedicação aos pacientes especiais.

Ao Prof. Dr. José Benedito Amorim, por ser uma pessoa tão acessível e humana. Agradeço pelo carinho e suporte.

Ao Prof. Dr. Ivan Balducci, por toda disponibilidade e ajuda na realização da análise estatística.

Aos amigos do mestrado que tive oportunidade de conhecer e conviver, principalmente Vanessa, Milena e Juliana.

À Clélia, que nunca hesitou em me ajudar, sempre sorrindo. Sou muito grata por toda a sua disponibilidade e suporte durante esses dois anos.

Ao aluno de graduação Danilo Babinskas, que esteve presente em todas as coletas e foi essencial para a realização deste trabalho, além de ter compartilhado inúmeros momentos de descontração, o que tornou tudo mais leve e divertido.

Ao prof. Dr. Miguel Angel Castillo Salgado, por ter participado da banca do meu EGQ e ter contribuído para o enriquecimento desta dissertação.

À profa. Dra. Cristiane Yumi Koga-Ito, por toda ajuda na metodologia do trabalho e na sua execução. Além da participação no EGQ.

Ao prof. Dr. Albano Porto Cunha Júnior, por participar da minha banca da dissertação. Agradeço toda atenção, empatia e gentileza, além das contribuições pertinentes.

Aos responsáveis e funcionários das instituições de longa permanência, que nos abriram as portas.

Aos cuidadores dos pacientes, pela contribuição e pelo fornecimento das informações necessárias para realização deste estudo.

Aos pacientes, que tornaram esta pesquisa possível e por me tornarem uma pessoa e profissional mais humana.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	7
RESUMO.....	8
ABSTRACT	9
1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVO	17
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 MATERIAL E MÉTODOS	18
3.1 Sujeito da pesquisa	18
3.2 Critérios de inclusão e exclusão	18
3.3 Condições geral e bucal	19
3.4 Protocolo clínico-laboratorial.....	19
3.4.1 Coleta de amostras de saliva.....	19
3.4.2 Determinação da taxa de fluxo salivar, valor de pH e capacidade tampã	21
3.4.3 Determinação de níveis de cortisol diurno	21
3.5 Avaliação da presença de distúrbios do sono.....	23
3.6 Avaliação das atividades básicas de vida diária (ABVD)	23
3.7 Análise estatística	24
4 RESULTADO	25
4.1 Resultados das condições geral e bucal.....	25
4.2 Resultados da avaliação dos parâmetros salivares	31
4.2.1 Determinação de taxa de fluxo salivar, valor de pH e capacidade tampã	31
4.2.2. Concentração de cortisol salivar diurno	31
4.3 Resultados da avaliação da presença de distúrbios do sono	33
4.4 Resultados das atividades básicas de vida diária (ABVD)	33
5 DISCUSSÃO	35
6 CONCLUSÃO	43
REFERÊNCIAS	44
APÊNDICES.....	51
ANEXO.....	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABVD	Atividades Básicas de Vida Diária
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
APOE	Apolipoproteína E
APP	Proteína Precursora da Amiloide
CSd	Cortisol Salivar Diurno
CT	Capacidade Tampão
DA	Doença de Alzheimer
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
IBM	Índice de Barthel Modificado
SNC	Sistema Nervoso Central
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TFS	Taxa de Fluxo Salivar

Abreu MFF. Análise dos aspectos biomédicos gerais e bucais em pacientes com doença de Alzheimer [dissertação]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2019.

RESUMO

Objetivo: Esta pesquisa analisou os aspectos biomédicos da doença de Alzheimer, considerando as condições gerais e bucais, conduta terapêutica, propriedades físico-químicas da saliva, presença de distúrbios do sono e capacidade funcional em relação aos cuidados pessoais e mobilidade. **Metodologia:** Trinta e nove (39) pacientes com doença de Alzheimer, entre 62 e 100 anos, sexo masculino e feminino, participaram deste estudo. As manifestações clínicas gerais e bucais foram investigadas. As propriedades físico-químicas da saliva, incluindo a taxa de fluxo salivar, valor de pH e a capacidade tampão, e a os níveis de cortisol salivar diurno foram determinadas. Em adição, a sonolência excessiva diurna, o risco de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) e o desempenho das atividades básicas da vida diária (ABVD) foram analisadas a partir da aplicação dos questionários Escala de Sonolência de Epworth (ESE), STOP-BANG e Índice de Barthel Modificado (IBM), respectivamente. Os resultados obtidos foram submetidos à uma análise exploratória, utilizando estatística descritiva e inferencial. O nível de significância adotado foi de 5%. **Conclusão:** os transtornos mentais e os distúrbios circulatórios foram as patologias sistêmicas mais encontradas nos pacientes com DA, sendo os homens mais comprometidos. A maioria dos pacientes eram dentados (com presença de doença periodontal, raízes residuais e cárie). Todos os pacientes com alto risco para AOS apresentaram distúrbios circulatórios. O uso de medicamentos não influenciou as propriedades físico-químicas de saliva. A perda da autonomia foi um fator determinante na institucionalização dos pacientes com DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Saúde do idoso. Saúde bucal. Saliva. Transtornos do sono-vigília. Apneia obstrutiva do sono. Atividades cotidianas.

Abreu MFF. Analysis of general and oral biomedical aspects in patients with Alzheimer's disease [dissertation]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2019.

ABSTRACT

Objective: This study analyzed the biomedical aspects of Alzheimer's disease, considering general and oral conditions, therapeutic conduct, physical-chemical properties of saliva, presence of sleep disorders and functional capacity in relation to personal care and mobility. **Methodology:** Thirty-nine (39) patients with Alzheimer's disease, between 62 and 100 years old, male and female, participated in this study. General and oral clinical manifestations were investigated. The physicochemical properties of saliva, including salivary flow rate, pH value and buffer capacity, and daytime salivary cortisol levels were determined. In addition, excessive daytime sleepiness, the risk of obstructive sleep apnea (OSA) and the performance of the activities of daily living (ADL) were analyzed using the Epworth Sleepiness Scale (ESE), STOP-BANG and Modified Barthel Index (MBI), respectively. The results were submitted to an exploratory analysis using descriptive and inferential statistics. The level of significance was 5%. **Conclusion:** Mental disorders and circulatory disorders were the most common systemic pathologies in AD patients, and men were more compromised. Most of the patients were not edentulous (and had periodontal disease, residual roots and cavities). All patients at high risk for OSA had circulatory disorders. The use of drugs did not influence the physicochemical properties of saliva. The loss of autonomy was a determining factor in the institutionalization of patients with AD.

Keywords: Alzheimer Disease. Health of the elderly. Oral health. Saliva. Sleep wake disorders. Obstructive sleep apnea. Activities of daily living.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem neurodegenerativa crônica e progressiva, caracterizada pela perda gradual de funções cerebrais, transtornos mentais (ansiedade, depressão, distúrbios psicóticos), além de dificuldade em realizar as atividades básicas da vida diária (ABVD) (World Health Organization, 2016). Em 2018, estima-se que 50 milhões de pessoas em todo o mundo tinham algum tipo de demência, sendo a DA, aproximadamente, dois terços destes casos. Prevê-se que esses números poderão aumentar para cerca 152 milhões em 2050 (Patterson, 2018). Essa desordem neurológica, que é o tipo de demência mais comum em idosos, causa perdas de autonomia e eventualmente leva ao óbito (Van Cauwenberghe et al., 2016; World Health Organization, 2016). A sua etiologia é, ainda, desconhecida; embora existam vários fatores que parecem influenciar o desenvolvimento dessa patologia, incluindo fatores genéticos, ambientais e fisiológicos (Duthey, 2013). Em nível genético, com uma prevalência estimada de 1%, raras heranças autossômicas dominantes em pacientes com DA, principalmente DA de início precoce (sintomas antes dos 65 anos), podem existir; no entanto, muitos desses indivíduos não apresentam um padrão autossômico claro. Mutações de alta penetrância foram identificadas nos genes: APP (proteína precursora da amiloide), PS1 (Presenilina 1) e PS2 (Presenilina 2). A presença do alelo 4 da APOE (Apolipoproteína E ϵ 4) configura como importante fator de risco tanto para a DA de início precoce quanto o tardio. Esses genes codificam proteínas que exibem as seguintes funções: transporte de colesterol e reparo de danos excessivos aos neurônios (APOE), crescimento neuronal (APP), processo inflamatório e processo de apoptose celular (PS1) e processo de neurodegeneração cerebral (PS2) (Lucatelli et al., 2009; Van Cauwenberghe et al., 2016). O gene APOE ϵ 4 está presente em aproximadamente 10 a 15% da população sendo o fator de risco genético mais significativo para a DA. O fato de apresentar este gene aumenta consideravelmente as chances de desenvolver DA, porém não é 100% preditivo (Patterson, 2018).

Considerando os fatores ambientais e fisiológicos, estudos têm associado o desenvolvimento da DA com toxinas, vírus, hipertensão, diabetes, hiperlipidemia,

tabagismo, elitismo, sedentarismo, trauma severo ou repetido, acidente vascular encefálico e, apesar de existir algumas controvérsias, baixo estímulo neurofuncional resultando em um menor metabolismo cerebral e, como uma consequência, deposição de material amiloide (Balin, Hudson, 2014; Duthey, 2013; Patterson, 2018; Prince et al., 2014; World Health Organization, 2016).

Macroscopicamente, há uma redução da espessura cortical e o cérebro apresenta atrofia parenquimatosa em algumas regiões cerebrais associadas ao comprometimento cognitivo (Yang et al., 2019). Para confirmar o diagnóstico de DA, os aspectos histopatológicos imprescindíveis no sistema nervoso central (SNC) são: presença de placas amiloides extracelulares compostas de peptídeo β -amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares formados por agregados de proteína Tau hiperfosforilada. A degeneração granulovacuolar e corpos de Hirano no citoplasma de neurônios e astrocitose reativa são, também, encontrados. Essas estruturas são difusamente distribuídas no tecido cerebral atrofiado, particularmente no hipocampo, córtex entorrinal, amígdalas cerebelosas e córtex cerebral, e detectadas por meio de necropsia (Ashraf et al., 2018; Cicciù et al., 2013; Duthey, 2013; Fridman et al., 2004; Jagust et al., 2019; Li et al., 2018).

Recentes estudos têm descrito que a proteína β -amiloide das placas neuríticas apresenta atividade antimicrobiana, a qual sua formação teria sido induzida a partir de infecções em tecido neural. Alguns vírus neurotrópicos, originados da família Herpesviridae, particularmente herpes-vírus humano 1 (HHV-1), herpes-vírus humano 2 (HHV-2) e citomegalovírus e podem estar associadas com o desenvolvimento e progressão da neurodegeneração na DA (Sochocka et al., 2017). Bactérias anaeróbicas Gram-negativas que causam gastrites (i.e: *Helicobacter pylori*) e doenças periodontais (i.e: *Porphyromonas gingivalis*) foram, também, relacionadas com essa desordem (Dominy et al., 2019; Gaur, Agnihotri, 2015; Teixeira, et al., 2017). Dominy et al. (2019) hipotetizaram que infecções por *Porphyromonas gingivalis* podem atuar na patogênese da DA por meio de secreção das proteases de cisteínas, conhecidas como gingipains, promovendo danos neuronais. Essas gingipains são produzidas por três genes: gingipain-lysine (Kgp), arginine-specific gingipain A (Rgp A) e arginine-specific gingipain B (Kgp B). Cabe destacar que o mecanismo responsável por esta correlação, ainda, não foi encontrado (Lathe et al., 2019; Sochocka et al., 2017; Tzeng et al., 2018).

Entretanto, sugere-se que a eclosão das placas amiloides e emaranhados neurofibrilares induzem a ativação da microglia que ganham mobilidade e se tornam fagocitárias em resposta a uma infecção. Essas células pequenas eliminam tecido necrótico, microrganismos e substâncias estranhas do SNC, gerando a produção e liberação de citocinas pro-inflamatórias como interleucina-1 β (Il-1 β), fator de necrose tumoral (TNF- α) e interferon gama (IFN- γ). Esse processo inflamatório irá produzir um feedback positivo na formação da placa amiloide, causando lesões neuronais e diminuição ou interrupção da transmissão sináptica (Bruxo, 2016; Passamonti et al., 2019).

O diagnóstico da DA é feito a partir de história clínica e exame neurológico. Exames complementares devem ser solicitados, de forma a afastar causas de demência secundária a outras doenças clínicas ou neurológicas (Waldemar et al., 2007). Com relação às avaliações médico-psicológicas, história médica completa e testes psicológicos, incluindo as análises de perda de memória, estado mental, grau de atenção e concentração, déficit cognitivo e desorientação espacial e temporal, são indicados. No tocante aos exames de neuroimagens cerebrais, a tomografia computadorizada, a ressonância nuclear magnética, a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT - Single Photon Emission Computer Tomography) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET – Positron Emission Tomography) são, concomitantemente, recomendados (Ferreira et al., 2018). Estes exames são capazes de identificar redução da massa cerebral, presença de depósitos amiloides e alterações inflamatórias, além de excluirmos outras causas cerebrais de demência, como doença vascular e tumor cerebral (Patterson, 2018). Entretanto, o diagnóstico final de DA é, somente, confirmado nos exames histopatológicos (Ferreira et al., 2018). Esforços estão sendo feitos em busca de ferramentas acessíveis que permitam o diagnóstico correto ainda em vida e de um maior número de pacientes, o que proporcionará pesquisas mais confiáveis (Duthey, 2013; Patterson, 2018).

Nenhum tratamento efetivo foi, ainda, encontrado para reverter e/ou estacionar esse processo neurodegenerativo (Christensen, White, 2007). Desde 1998, mais de 100 drogas foram testadas e apenas 4 delas foram liberadas para uso; estas ajudam a melhorar os sintomas da demência, mas apenas em alguns pacientes. Há apenas 2 tipos de drogas para a DA, os inibidores de colinesterase

(Donepezila, Rivastigmina e Galantamina) e um antagonista do receptor NMDA (N-methyl-D-aspartato), a Memantina (Patterson, 2018). O manejo desses pacientes envolve cuidados relacionados às suas alterações cognitivas, funcionais, emocionais e comportamentais, buscando a estabilização dos sintomas apresentados, retardo do declínio das funções motoras e cognitivas e proporcionar melhorias na qualidade de vida, por isso outras classes medicamentosas são usadas concomitantemente (Christensen, White, 2007). Apesar da cura ainda não ter sido descoberta, já foi comprovado cientificamente que a prática de hábitos saudáveis é capaz de ao menos retardar o início da DA (Patterson, 2018).

A DA pode ser classificada em 3 estágios: leve, moderado e severo. No estágio leve, o paciente apresenta déficits no desempenho de algumas ABVD (como alimentação, uso do banheiro, higiene pessoal), declínio da memória, desordem de personalidade, leve afasia (distúrbio de linguagem que afeta a capacidade de comunicação), alteração do aprendizado, raciocínio e concentração, apatia e desorientação no tempo e espaço. No estágio moderado, há um maior comprometimento intelectual com o surgimento de apraxia (incapacidade de realizar um movimento ou tarefa), afasia, agnosia (incapacidade de reconhecer pessoas e objetos) e anomia (impossibilidade de nomear ou recordar os nomes dos objetos), necessitando de uma assistência parcial para auxiliar em suas ABVD. Finalmente, no estágio severo, o paciente necessita de assistência integral, uma vez que apresenta acentuada perda cognitiva, disfunção neuromuscular, disfagia (dificuldade de deglutição), dificuldade de locomoção e incontinências urinária e fecal (Tiberio, 2015).

A arcada dentária, a força muscular e a saliva são determinantes para uma efetiva mastigação, formação do bolo alimentar e deglutição adequada. Então, condição bucal insatisfatória, hipotonia muscular e alterações salivares, as quais são comumente encontradas em pacientes com DA, prejudicam as funções do sistema estomatognático, aumentando o risco de desnutrição e aspiração (Peyron et al., 2017).

Em detrimento das alterações neuropsicomotoras a partir do estágio leve da DA, do déficit de autocuidado na higienização bucal e dos efeitos deletérios de medicações utilizadas no tratamento da DA, cáries, perdas dentárias, doença periodontal, alterações da quantidade e qualidade da saliva, disfunção dos músculos

mastigatórios e aparecimento de infecção oportunista podem ocorrer, comprometendo significativamente a saúde bucal e geral desses indivíduos. Cabe ressaltar que esses processos patológicos progridem, exponencialmente, com a severidade da DA (Campos et al., 2017a; Delwel et al., 2017; Sato et al., 2014; Tavares, Carvalho, 2012; Weijenberg et al., 2015).

A saliva é um fluido complexo que apresenta diversas funções importantes para a manutenção da cavidade oral: lubrifica, auxilia na mastigação, fonação e deglutição e protege os tecidos moles e os dentes (Proctor, 2016). Entretanto para o desempenho adequado destas funções, é necessário que a sua quantidade e qualidade sejam preservadas. Estudos comprovam que o fluxo salivar diminui com o avanço da idade, mesmo em idosos saudáveis e que não fazem uso de remédios (Affoo et al., 2015; Nagler, Hershkovich, 2005; Vandenberghe-Descamps et al., 2016) e que a secreção salivar é influenciada pelo número de desordens sistêmicas e uso de medicamentos com potencial xerostômico (Liu et al., 2012; Navazesh et al., 1996). Alguns estudos têm descrito que a redução do fluxo salivar pode causar disartria (dificuldade em articular as palavras de maneira correta), disfagia, disgeusia (distorção ou diminuição do paladar), irritação e ressecamento da mucosa oral e infecções bucais (Tavares, Carvalho, 2012; Tiberio, 2015). Cabe destacar que pacientes com DA e disfagia severa são susceptíveis a desenvolver a pneumonia aspirativa, que em muitos casos o conduzirão a óbito (Sato et al., 2014).

Considerando o uso de várias medicações pelos pacientes com DA e/ou as interações medicamentosas, além das comorbidades frequentemente apresentadas por esses pacientes, as propriedades físico-químicas da saliva podem ser modificadas. A saliva influencia diretamente na preservação da saúde bucal desses indivíduos; por isso, tem sido reconhecida como um veículo biológico importante para essa investigação. É válido reforçar que a coleta de amostras saliva é um procedimento não-invasivo e de fácil obtenção, sendo recomendado para este perfil de paciente (Humphrey, Williamson, 2001).

A presença do estresse psicológico e/ou físico pode ser, também, avaliada a partir da determinação de níveis de cortisol na saliva. Esse biomarcador é, fortemente, utilizado para estudar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Bella et al., 2011; Šupe-Domić et al., 2018). É importante enfatizar que a secreção de cortisol segue um ritmo circadiano forte para pessoas saudáveis, sendo

detectada em maior concentração no período da manhã com declínio ao longo do dia (Šupe-Domić et al., 2018). As alterações no nível do cortisol normalmente seguem um ritmo circadiano que envolve 3 componentes, tais como: (1) a primeira fase do ritmo circadiano do cortisol é a resposta ao despertar do cortisol (RDC), a qual é definida como um aumento acentuado dos níveis de cortisol 30 minutos após o despertar e um acentuado declínio nas próximas 3 horas; (2) um gradual declínio do cortisol durante o resto do dia apresentando a menor concentração na primeira metade do sono e (3) um aumento gradual nos níveis de cortisol até o despertar (Elder et al., 2014; Fekedulegn et al., 2018). A mensuração do cortisol salivar pode ser realizada com segurança e reprodutibilidade, uma vez que é um procedimento clínico não-invasivo e apresenta níveis semelhantes aos níveis séricos. Este tem sido utilizado como um dos principais testes de diagnóstico para avaliar a susceptibilidade ao estresse (Garcia, 2008).

Os distúrbios do sono, como a apneia obstrutiva do sono (AOS), têm grande impacto na vida de pacientes com demência. Tais distúrbios aumentam o risco de institucionalização, pioram a gravidade da doença de Alzheimer (DA) e afetam a saúde dos cuidadores (Lee et al., 2007). A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio cada vez mais comum. É caracterizada pela ocorrência de episódios repetitivos de obstrução das vias aéreas superiores levando a eventos de apneia e hipopneia, hipóxia intermitente, dessaturações de oxigênio e despertares. A apneia é definida como a redução > 90% do fluxo aéreo respiratório por 10 segundos ou mais, enquanto a hipopnéia é determinada pela redução > 30% do fluxo aéreo respiratório por 10 ou mais segundos associada a uma dessaturação de oxigênio de $\geq 3\%$. A gravidade da AOS é determinada pela frequência de apnéias e hipopnéias, que constitui o Índice de Apneia-Hipopnéia (soma de todas as apnéias e hipopnéias por hora de sono) (Ligouri et al., 2017). A AOS tem recebido atenção significativa na literatura, uma vez que representa um fator de risco para várias morbidades. Em particular, a hipertensão é a comorbidade mais frequente em pacientes acometidos pela AOS, uma vez que a hipóxia intermitente pode alterar a pressão arterial e a regulação vascular, induzindo doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Entretanto, também distúrbios metabólicos, diabetes e disfunção endotelial podem ser diagnosticados em pacientes com AOS e que são afetados por várias consequências metabólicas associadas à hipóxia. Dentre eles, a hipóxia também

perturba o funcionamento celular, aumentando o estresse oxidativo e produzindo alterações metabólicas e disfunção, condições comprovadamente promotoras de processos neurodegenerativos, como a DA (Daulatzai, 2015).

A busca de conhecimento referente à etiopatogenia, às manifestações clínicas e às medidas adequadas para promoção da saúde em pacientes com DA deve ser contínua. Assim, consideramos importante investigar as condições de saúde geral e bucal, determinar as propriedades físico-químicas da saliva e analisar a qualidade do sono e capacidade funcional, com intuito de evitar cuidados fragmentados e oferecer alternativas terapêuticas de suporte integradas para minimizar a comorbidade na DA e proporcionar melhorias na qualidade de vida destes pacientes.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo foi analisar os aspectos biomédicos da doença de Alzheimer, considerando as condições gerais e bucais, conduta terapêutica, propriedades físico-químicas da saliva, presença de distúrbios do sono e capacidade funcional em relação aos cuidados pessoais e mobilidade.

2.2 Objetivos específicos

As análises dos aspectos biomédicos de pacientes com DA tiveram como finalidade:

- a) investigar as manifestações clínicas gerais e bucais;
- b) determinar a taxa de fluxo salivar, o valor de pH, a capacidade tampão e níveis de cortisol no período diurno;
- c) avaliar a sonolência excessiva diurna e o risco de Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) a partir da aplicação dos questionários Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e STOP-BANG, respectivamente;
- d) mensurar o desempenho das atividades básicas de vida diária (ABVD) através do Índice de Barthel Modificado (IBM).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Sujeito da pesquisa

Esta proposta de pesquisa está vinculada ao projeto principal, intitulado “*Avaliação da função dos músculos mastigatórios, das variáveis fisiológicas do sono e das propriedades físico-químicas e microbiológicas da saliva em pacientes com Doença de Alzheimer: eletromiografia, polissonografia e salivograma*”. Em adição, o projeto principal foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPh) do Instituto de Ciência e Tecnologia, Campus de São José dos Campos, UNESP (CEPH-ICTCSJC-UNESP/ CAAE: nº 82559818.3.0000.0077 - Parecer nº 2.598.475 de 13/04/2018). Trinta e nove (39) pacientes com doença de Alzheimer, entre 62 e 100 anos, sexos masculino e feminino, foram selecionados aleatoriamente para participar deste estudo. A amostra foi composta por pacientes residentes em instituições de longa permanência que foram previamente diagnosticados com DA por médicos, clinicamente e com auxílio de exames de imagens.

3.2. Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram saúde geral e bucal satisfatória, dentro das condições dos pacientes comprometidos, e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo responsável legal, concordando com a participação voluntária no estudo proposto. Não foram incluídos os pacientes cujo os responsáveis não assinaram o TCLE.

3.3 Condições geral e bucal

As análises das condições geral e bucal foram realizadas em cada participante voluntário com DA. As patologias e os medicamentos usados foram registrados através dos dados obtidos nos prontuários. O status da condição bucal foi determinado por exame clínico intrabucal. A quantidade de dentes presentes, cárie, raízes residuais, doenças periodontais, desdentados totais e necessidade de reabilitação protética foram avaliados.

3.4 Protocolo clínico-laboratorial

3.4.1 Coleta de amostras de saliva

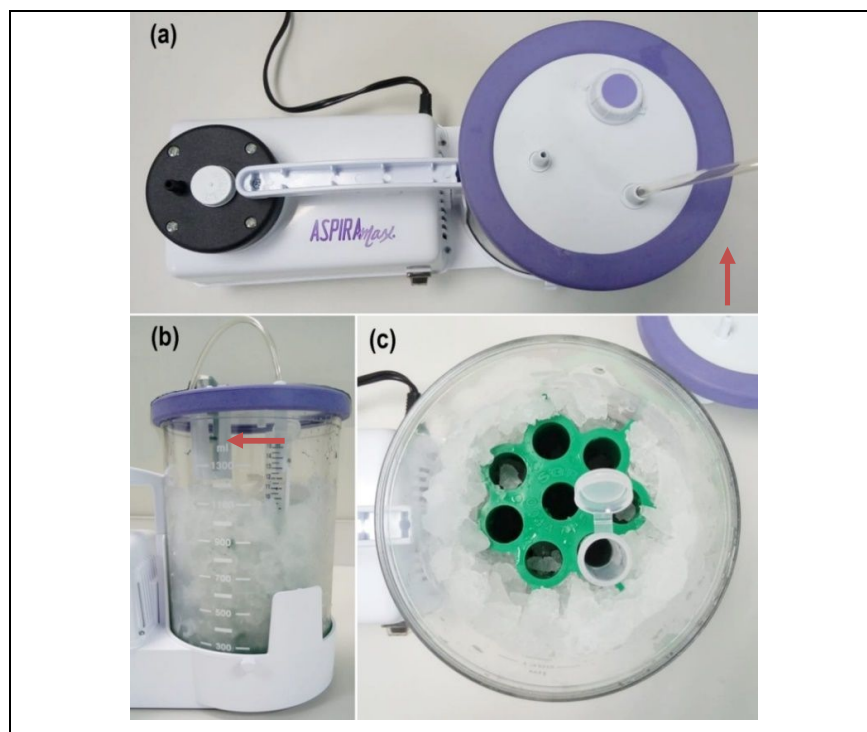
As amostras de saliva foram coletadas em uma única sessão, entre 8hs e 10hs, para realizar as análises de taxa de fluxo salivar (TFS), valor do pH, capacidade tampão (CT) e nível de cortisol salivar diurno (CSd) respeitando as especificações técnicas sugeridas pelo fabricante do Kit.

Inicialmente, o sujeito da pesquisa foi posicionado, confortavelmente, com a cabeça levemente para frente. A saliva formada, sem estímulos mecânicos e/ou químicos, foi coletada com o auxílio de uma bomba aspiradora para secreção salivar, de baixa potência (Aspiramax MA 520, NS, São Paulo, Brasil), a qual foi devidamente adaptada para este estudo. Uma sonda de aspiração traqueal estéril número 14 (CPL Medical's produto médicos LTDA, São Paulo, Brasil) foi acoplada na bomba aspiradora e introduzida no tubo de centrifuga, cônico, graduado e estéril, tipo Falcon 15mL. Esse tubo foi colocado dentro do recipiente coletor da unidade de aspiração (Figura 1). O referido equipamento foi adaptado para o uso em pacientes com DA. Essa técnica de coleta de amostras de saliva em pacientes com alterações cognitivas e/ou com dificuldade de cuspir a saliva foi, também, utilizada nos estudos de Domingues et al. (2017).

Para assegurar a fidelidade dos resultados da análise, alguns critérios foram estabelecidos e descritos a seguir:

- a) o paciente não ingeriu quaisquer alimentos e/ou bebidas 2 horas antes da coleta da saliva;
- b) o paciente não realizou higienização bucal antes da coleta de saliva para evitar a presença de sangue nas amostras;
- c) o material biológico foi transportado à temperatura de 4°C, em gelo, até o momento de sua análise no laboratório do Centro de Biociências Aplicadas a Pacientes com Necessidades Especiais (CEBAPE) do ICT-CSJC/UNESP;
- d) as amostras de saliva para análise de cortisol foram colocadas em criotubos de 2 mL e congeladas em nitrogênio líquido.

Figura 1 – Bomba de aspiração adaptada



Legenda: Adaptação da bomba aspiradora para secreção salivar contendo uma unidade de aspiração, uma sonda aspiradora traqueal estéril, nº 14 (setas), um tubo de centrifuga, cônico, graduado e estéril e um recipiente coletor. O material biológico foi mantido e armazenado para transporte a temperatura de 4°C, em gelo, até o laboratório do CEBAPE para posterior análise.

Fonte: Elaborada pelo autor.

3.4.2 Determinação da taxa de fluxo salivar, valor de pH e capacidade tampão

A taxa do fluxo salivar (TFS) foi calculada pela seguinte fórmula: $TFS = \text{volume total de saliva coletada (mL)} / \text{tempo de coleta (min)}$, seguindo as recomendações dos estudos de Gomes et al. (2018). Nesse estudo, a coleta de saliva foi realizada no tempo padronizado de 5 minutos, utilizando uma bomba de aspiração para a coleta da saliva não estimulada.

Para realizar as análises de valor de pH e capacidade tampão, 1 mL de saliva foi coletado. O valor do pH foi aferido utilizando um pHmetro portátil digital (modelo DM-22, DIGICROM Analítica Ltda, São Paulo, Brazil), o qual foi previamente calibrado com soluções padrões de pH 6,86 e 4,01. Nessa mesma amostra, 1 mL de saliva foi misturado a 2 mL de ácido clorídrico 0,005 N e 1 mL de água destilada em um tubo tipo Falcon estéril para obter os valores da capacidade tampão. Esse tubo foi agitado levemente, deixado em repouso e aberto durante 20 minutos. Em seguida, o pH final da mistura foi mensurado com auxílio de um pHmetro (modelo DM-22, DIGICROM Analítica Ltda, São Paulo, Brazil). Essa técnica está de acordo com o estudo de Ericsson (1959).

3.4.3 Determinação de níveis de cortisol diurno

A análise do cortisol salivar foi realizada, em duplicata, pelo método de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) a temperatura ambiente (25°C), utilizando o kit Imunoensaio Enzimático Cortisol Salivar de Alta Sensibilidade de Escala Expandida (Expanded Range High Sensitivity Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit; produto nº 1 -1102; Salimetrics, StateCollege, PA, EUA). Amostras de saliva de 25µL, os controles e padrões foram dosados em uma mesma microplaca, com tempo de incubação de 60 minutos. Os procedimentos laboratoriais seguem o princípio básico de enzima imunoensaio, onde existe uma competição entre um antígeno não marcado e um antígeno marcado com enzima, por um

número determinado de sítios de ligação no anticorpo. O jogo de teste foi realizado em uma microplaca revestida com anticorpos monoclonais para o cortisol. As amostras de controles positivo e negativo e as amostras dos pacientes competem com o cortisol ligado à peroxidase. Após a incubação, as proteínas inespecíficas foram removidas por lavagem. O cortisol ligado à peroxidase é, então, medido pela reação da enzima peroxidase no substrato tetrametilbenzidina (TMB). Esta reação produz uma cor azul. A cor amarela é formada após finalizada da reação com ácido sulfúrico. A análise da densidade óptica foi realizada por meio de leitura da absorbância da solução no filtro de 450nm (filtro de correção de 490nm e 630nm; EON, Biotek Instruments, Inc., Winooski, VT, USA). A quantidade do cortisol peroxidase detectado por meio da intensidade de cor é inversamente proporcional à quantidade do cortisol presente na microplaca.

O protocolo clínico-laboratorial e valores de referência das análises de saliva (taxa de fluxo, valor de pH, capacidade tampão e níveis de cortisol diurno) estão descritos no quadro 1.

Quadro 1- Protocolo clínico-laboratorial e valores de referência

Método de coleta	Análises	Quantidade e Tempo	Temperatura de armazenamento	Valores de referência
Saliva não estimulada e coletada com auxílio de uma bomba aspiradora adaptada	TFS (mL/min)	Coletar a quantidade máxima de produção de saliva/5min	Temperatura ambiente	Normal $\geq 0,3$ Reduzido: $>0,1$ e $<0,3$ Xerostomia: $\leq 0,1$
	Valor de pH	1 mL/tempo de indeterminado	Temperatura ambiente	Normal: 5,3 a 7,8*
	CT			Normal: 5,1 a 7,0 Valor limítrofe: 4,0 a 5,0 Baixo: $< 4,0$
	Cortisol salivar diurno ($\mu\text{g/dL}$)		-10°C	Adultos homens (> 50 anos): 0,112 a 0,812 Adultos mulheres (> 50 anos): 0,149 a 0,739

Nota: TFS: taxa de fluxo salivar; CT: capacidade tampão; CSd: cortisol salivar diurno. Os valores de referência de taxa de fluxo salivar, valor de pH e capacidade tampão foram descritos nos estudos de Gomes et al. (2018) e Humphrey e Williamson (2001); enquanto que, a determinação dos níveis de normalidade do cortisol salivar foi estipulada pela Empresa Salimetrics.

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.5 Avaliação da presença de distúrbios do sono

Os questionários Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e STOP-BANG foram aplicados para avaliar a sonolência excessiva diurna e o risco de ocorrência para Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), respectivamente. Esses questionários foram aplicados aos cuidadores/responsáveis, já que a DA pode interferir na compreensão do conteúdo das perguntas e na confiabilidade das respostas.

O questionário ESE é composto de oito questões para avaliação de propensão ao sono ou sonolência diurna. Cada item deve ser pontuado de 0 a 3 para identificar a probabilidade de cochilar em situações cotidianas. A soma de todos os itens varia de 0 a 24 pontos. Quando o valor encontrado for acima de 10 pontos deve-se investigar a sonolência, por essa ser considerada excessiva (Johns, 1991; Bertolazi et al., 2009). O questionário STOP-BANG consiste de quatro itens subjetivos (STOP: ronco, cansaço, apneia observada e pressão alta) e quatro itens demográficos (BANG: índice de massa corporal, idade, circunferência do pescoço e sexo). Já é considerado alto risco de AOS a partir de 3 respostas positivas (Chung, Elsaid, 2009; Duarte et al., 2017; Fonseca et al., 2016) (Apêndice A).

3.6 Avaliação das atividades básicas de vida diária (ABVD)

O Índice de Barthel Modificado (IBM) foi utilizado para avaliar as atividades básicas de vida diária e determinar o grau de dependência ou independência funcional em relação aos cuidados pessoais e mobilidade dos voluntários com DA. Esse índice também foi aplicado aos cuidadores/responsáveis.

O IBM contém 10 itens, os quais estão relacionadas aos seguintes aspectos cotidianos: alimentação (1), higiene pessoal (2), uso de banheiro (3), banho (4), continência do esfíncter anal (5), continência do esfíncter vesical (6), vestuário (7), transferência cadeira-cama (8), escada (9) e deambulação ou manuseio da cadeira de roda (10). Cada item apresenta 5 opções de resposta, sendo 1 totalmente

dependente e 5 totalmente independente (Apêndice D). Entretanto os itens apresentam pesos diferentes, então o número da resposta escolhida deve ser convertido numa tabela em um escore, conforme demonstrado no apêndice E. A somatória dos escores de todos os itens é o IBM, o qual permite identificar o grau de dependência ou independência funcional. Os valores do IBM variam de 0 a 100, sendo < 20 para dependência total, 21-60 para dependência severa, 61-90 para dependência moderada, 91-99 para dependência leve e 100 para independência funcional. Esse método de análise foi utilizado em diversos estudos (Minosso et al., 2010; Ohura et al., 2017; Shah et al., 1989).

3.7 Análise estatística

Os dados obtidos em cada uma das quatro variáveis em estudo (condição geral e bucal; taxa de fluxo salivar, pH, capacidade tampão e concentração de cortisol salivar; qualidade do sono; atividades básicas de vida diária) foram submetidos a uma análise exploratória.

A estatística descritiva dos dados consistiu na medição do valor de média e desvio padrão.

A estatística inferencial consistiu: (i) em estimação do intervalo de confiança de prevalência obtida para pacientes: edêntulos; com necessidade de reabilitação protética; que apresentaram sonolência diurna desordenada e com alto risco para AOS e (ii) na comparação de médias entre o grupo dos sexos masculino e feminino, por meio do teste t-Student de amostras independentes, em cada uma das quatro variáveis em análise.

O nível de significância adotado foi o valor convencional de 5%.

4 RESULTADO

Os resultados das condições geral e bucal, determinação de taxa de fluxo salivar, valor de pH, capacidade tampão, concentração de cortisol salivar, presença de distúrbios do sono e atividades básicas de vida diária estão descritos a seguir.

4.1 Resultados das condições geral e bucal

Dentre os 39 pacientes com DA, os dados demográficos mostraram 25 (64,10%) mulheres e 14 (35,90%) homens, variando com as idades de 62 a 100 anos ($83,24 \pm 9,51$) e 68 a 94 anos ($79,29 \pm 8,39$), respectivamente. O número de pacientes em relação às faixas etárias são 5 ou 12,82% (60 a 70 anos), 11 ou 28,21% (71 a 80 anos), 15 ou 38,46% (81 a 90 anos) e 8 ou 20,51% (91 a 100 anos).

Em relação as condições gerais, as patologias associadas aos pacientes com DA foram transtornos mentais (32; 82,05%), distúrbios do sono (2; 5,12%), distúrbios circulatórios (27; 69,23%), distúrbios endócrinos (17; 43,59%), insuficiência renal (1; 2,56%), neoplasia (1; 2,56%), lesão proliferativa não neoplásica (3; 7,69%) e distúrbios gastrointestinais (9; 23,07%) (Quadro 2).

A distribuição das patologias mais frequentes associadas à DA em mulheres e homens está descrita na tabela 1.

Tabela 1 – Patologias mais frequentes encontradas entre homens e mulheres com DA

Gênero	Patologias mais frequentes	n ^{os} pacientes/total	(%)
Mulheres	1. Transtornos Mentais	20/25	80%
	2. Distúrbios circulatórios	15/25	60%
	3. Distúrbios endócrinos	9/25	36%
	3.1. Diabetes melito	4/25	16%
	3.2. Hipotireoidismo	8/25	32%
	3.3 Ambos	3/25	12%
Homens	1. Transtornos Mentais	12/14	85,7%
	2. Distúrbios circulatórios	12/14	85,7%
	3. Distúrbios endócrinos	8/14	57,1%
	3.1. Diabetes melito	5/14	35,7%
	3.2. Hipotireoidismo	3/14	21,4%
	3.3 Ambos	0/14	0%

Fonte: Elaborada pelo autor.

A média das patologias associadas (n=8) por paciente foi de 2,36 ($\pm 1,22$), sendo nos sexos feminino 2 ($\pm 1,22$) e masculino 3 ($\pm 0,96$). Houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($t = 2,63$; $gl = 37$; $p = 0,012 < 0,05$).

Em termos de fármacos, pode-se verificar, ainda, por meio das informações contidas na tabela 2, que as principais medicações utilizadas foram ansiolítico, anticonvulsivante, psicotrópico (benzodiazepínico) (8), antidepressivos (16), antipsicóticos (24), anti-hipertensivos (29), antilipêmicos (9), antidiabéticos (9), hormônio tireoidiano (11) e antiulcerosos (9), além das drogas específicas para tratamento da doença de Alzheimer (35).

A média de fármacos utilizados por paciente foi de 4,72 ($\pm 2,49$), sendo 5,86 ($\pm 2,14$) e 4,08 ($\pm 2,48$) nos sexos masculino e feminino, respectivamente. Houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($t = 2,25$; $gl = 37$; $p = 0,030 < 0,05$). A prevalência de polifarmácia (uso de 5 ou mais medicamentos) neste estudo foi de 53,85% (21/39).

Na avaliação intrabucal, 7 (17,94%) pacientes apresentaram condição bucal

satisfatória, sem necessidade de quaisquer intervenções odontológicas. Vinte e dois pacientes eram dentados, exibindo uma média de 9,23 ($\pm$ 9,83) dentes/pessoa. A médias de dentes presentes nos homens e mulheres foram de 9,93 ($\pm$ 11,17) e 8,84 ($\pm$ 9,22), respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os sexos ($t = 0,33$; $gl = 37$; $p = 0,745 > 0,05$). Em relação as lesões bucais, 8 (36,36%), 11 (50%) e 11 (50%) pacientes apresentavam cárie, raiz residual e doença periodontal, respectivamente. Dezesete pacientes eram desdentados totais, exibindo uma prevalência de 43,59% [IC: (95%): 27,81 a 60,38%]. Dentre esses indivíduos, 4 (23,52%) pacientes desdentados totais não necessitavam de reabilitação, uma vez que eram usuários de próteses totais superior e inferior. Finalmente, 19 pacientes [48,72% - IC (95%): 32,42 a 65,21%] apresentaram alguma necessidade de reabilitação protética. As informações relativas ao *status* bucal dos pacientes encontram-se na tabela 3.

Quadro 2 - Medicamentos utilizados para tratamento das patologias presentes nos pacientes com DA

PATOLOGIAS		GRUPOS DE MEDICAMENTOS		FÁRMACOS
1. Doença de Alzheimer (antidemência)		1.1. Antagonista dos receptores da NMDA (N-methyl d-aspartate)		Memantina 10 mg
		1.2. Inibidores da acetilcolinesterase		Donepezila 10 mg; Rivastigmina 3 mg
2. Transtornos Mentais	Transtornos de Ansiedade e Humor	2.1. Ansiolítico, anticonvulsivante, psicotrópicos	benzodiazepínicos	Diazepam 10 mg; Alprazolam 0,5 mg; Lorazepam 1 e 2mg; Clonazepam 2mg; Valproato de sódio 300 e 500mg
	Depressão	2.2. Antidepressivos	antidepressivos tricíclicos	Mirtazapina 30 mg; Amitriptilina 25 mg
			inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Citalopram 20 mg; Escitalopram 20 mg; Fluoxetina 20mg; Sertralina 50 mg
	Crises Convulsivas	2.3. Barbitúricos	Depressores do Sistema Nervoso Central	Fenobarbital 50 e 100mg
	Distúrbios Psicóticos (Delírios)	2.4. Antipsicóticos		Clorpromazina 100 mg; Periciazina 10 mg; Quetiapina 100mg; Risperidona 1 mg; Olanzapina 5 mg
3. Distúrbios do Sono	Insônia	3.1. Indutor de sono		Zolpidem 5 mg
4. Distúrbios Circulatórios	Doença Arterial Coronariana; Acidente Vascular Cerebral; Tromboembolia	4.1. Antitrombóticos	Antiagregantes plaquetários	Ácido acetilsalicílico 100 mg; Clopidogrel 75 mg
			Anticoagulantes	Dabigatrana 150mg; Varfarina 5mg
	Arritmia Cardíaca	4.2. Antiarrítmico		Amiodarona 200 mg
	Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS); Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)	4.3. Anti-hipertensivos	Antagonistas dos receptores da angiotensina II	Losartana
			β-bloqueador de canais de cálcio	Cloridrato de verapamil 80 mg; Nifedipino 20 mg
			Bloqueador seletivo β1	Bisoprolol 5 e 10mg; Metoprolol 25 mg
			Inibidores da ECA (Enzima Conversora da Angiotensina)	Enalapril 10 mg; Captopril 25 mg
	Edema e HAS	4.4. Diuréticos		Furosemida 40 mg; Hidroclorotiazida 25 mg
	Doença Vascular Crônica (Varizes)	4.5. Doença venosa crônica		Diosmina 450mg
	Hiperlipidemia	4.6. Antilipêmicos		Atorvastatina 10 mg; Sinvastatina 20 mg
5. Distúrbios Endócrinos	Diabetes melito - Tipo 2	5.1. Antidiabéticos		Glimepirida 1 mg; Metformina 500 mg
	Hipotireoidismo	5.2. Hormônio tireoidiano		Levotiroxina 25 mg
6. Insuficiência Renal	Redução de Ácido Úrico / tratamento de GOTA (Doença Reumática Inflamatória)	6.1. Anti-hiperuricêmico		Benzbromarona 100 mg
7. Neoplasia	Pós-Tratamento de Carcinoma de Mamas	7.1. Antineoplásico	Inibidor de aromatase (drogas que diminuem os níveis de estrogênio)	Letrozol 2,5 mg
8. Lesão proliferativa não-neoplásica	Hiperplasia Prostática Benigna	8.1. Bloqueador α-1 adrenérgico seletivo		Cloridrato de tansulosina 0,4mg
9. Distúrbios Gastrointestinais	Refluxo gástrico, Gastrite e Esofagite	9.1. Antiulcerosos		Ranitidina 150 mg; Omeprazol 20 mg

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 2 - Grupos de medicamentos associados às patologias encontradas em pacientes com DA

Paciente	Idade	Sexo	DOENÇA DE ALZHEIMER		TRANSTORNOS MENTAIS				DISTÚRBIOS DO SONO	DISTÚRBIOS CIRCULATORÍOS						DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS		INSUFICIÊNCIA RENAL	NEOPLASIA	LESÃO PROLIFERATIVA NÃO-NEOPLÁSICA	DISTÚRBIOS GASTROINTESTINAIS	Total de medicamentos utilizados/paciente
			Antagonista dos receptores da NMDA	Inibidores da acetilcolinesterase	Ansiolítico, anticonvulsivante, psicotrópico (Benzodiazepínico)	Antidepressivos	Barbitúricos	Antipsicóticos		Antitrombóticos	Antiarritmico	Anti-hipertensivos	Diuréticos	Doença Venosa Crônica	Antilipêmicos	Antidiabéticos	Hormônio Tireoideano	Anti-hipertensivo	Antineoplásico	Bloqueador α-1 adrenérgico seletivo	Anticancerosos	
1	84	F		1	1	1													1			4
2	84	F	1			1		1	1			2		1			1				1	9
3	76	F	1		1	2		1									1					6
4	88	M	1					2				1	1									5
5	100	F																				0
6	82	F			1	1				1		1			1		1					6
7	85	M		1		1						1				1					1	5
8	68	M		1				1		1		1			1	1					1	7
9	68	M		1		1				2			1	1							1	7
10	67	F					1					1										2
11	68	M	1	1				1			1	1	1		1		1					8
12	82	M	1		1			1			1	2									1	7
13	78	F		1		1						1					1					4
14	83	M	1				1			1		2		1		1					1	8
15	91	F			1					1												2
16	90	F		1		1		2				1			1							6
17	83	F		1												1	1					3
18	93	F				1						1										2
19	90	F	1																			1
20	74	M	1	1				2					1									5
21	62	F			1			1														2
22	94	M						1					1							1	1	4
23	77	F	1	1				1		1					1	1	1				1	8
24	93	F				1		1														2
25	76	M															1					1
26	89	M		1				1				1										3
27	78	F	1	1								2										4
28	89	F	1	1								2			1		1					6
29	73	M	1							2		2		1			1	1				8
30	76	F						1	1			1										3
31	94	F		1		1				1		1			1	1	1					7
32	82	F	1			1		1														3
33	83	M	1			2		1								1				1		6
34	91	F	1	1				1		1				1	1							6
35	81	F		1		1																2
36	73	F		1				2				1	1									5
37	71	F		1	2							3				1					1	8
38	96	F						1														1
39	79	M	1	1				1		1		1			1	1				1		8
Total de medicamentos utilizados			16	19	8	16	2	24	2	12	2	29	6	5	9	9	11	1	1	3	9	184
			35		50					63						20						

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 3 - Status da condição bucal

Paciente	Idade	Sexo	Quantidade de Dentes	Dentados			Desdentados totais	Reabilitação protética
				Cárie	Raiz residual	Doenças periodontais		
1	84	F	11					
2	84	F	21					
3	76	F	0					
4	88	M	21					
5	100	F	18					
6	82	F	8					
7	85	M	0					
8	68	M	23					
9	68	M	20					
10	67	F	19					
11	68	M	0					
12	82	M	23					
13	78	F	11					
14	83	M	16					
15	91	F	7					
16	90	F	0					
17	83	F	0					
18	93	F	0					
19	90	F	0					
20	74	M	0					
21	62	F	3					
22	94	M	8					
23	77	F	22					
24	93	F	0					
25	76	M	0					
26	89	M	0					
27	78	F	27					
28	89	F	0					
29	73	M	0					
30	76	F	13					
31	94	F	0					
32	82	F	0					
33	83	M	0					
34	91	F	9					
35	81	F	8					
36	73	F	20					
37	71	F	24					
38	96	F	0					
39	79	M	28					

Legenda:



Necessidade



Presença



Ausência

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2 Resultados da avaliação dos parâmetros salivares

Amostras de saliva foram obtidas em 34 pacientes para a realização de todas as análises propostas. Três pacientes foram submetidos apenas à análise de TFS e 2 pacientes foram excluídos, um devido ao óbito e outro por conta da intensa viscosidade da saliva que não permitiu a coleta adequada.

4.2.1. Determinação de taxa de fluxo salivar, valor de pH e capacidade tampão

Dos 37 pacientes, 25 (67,56%), 7 (18,91%) e 5 (13,51%) apresentaram TFS normal, reduzida e hipossalivação, respectivamente, com média de TFS de 0,45 ml/min ($\pm 0,43$). Em relação ao sexo, a média TFS foi de 0,52 ml/min ($\pm 0,39$) e 0,42 ml/min ($\pm 0,51$) para homens e mulheres, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa ($t = 0,67$; $gl = 35$; $p = 0,505 > 0,05$). No tocante ao valor de pH, 25 (64,10%) e 9 (23,08%) mostraram valores normais e altos, respectivamente, sendo a média de 7,36 ($\pm 0,58$). Além disso, os achados laboratoriais para CT foram 19 (55,88%), 10 (29,41%) e 5 (14,70%) pacientes com valores normal, limítrofe e baixo, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os sexos com relação à capacidade de tamponamento: média de $5,11 \pm 0,76$ pH nas mulheres e $5,92 \pm 1,28$ pH nos homens ($t = 0,50$; $gl = 31$; $p = 0,622 > 0,05$).

4.2.2. Concentração de cortisol salivar diurno

Trinta e dois pacientes (94,11%) apresentaram padrão de normalidade nos níveis de cortisol salivar; entretanto, dois pacientes mostraram níveis de cortisol alterados: alto e baixo. A média da concentração do cortisol foi 0,41 $\mu\text{g/dL}$ ($\pm 0,16$) por paciente, sendo 0,42 $\mu\text{g/dL}$ ($\pm 0,16$) e 0,38 $\mu\text{g/dL}$ ($\pm 0,18$) nos sexos feminino e masculino, respectivamente. Nenhuma diferença estatística foi evidenciada entre os sexos ($t = 0,68$; $gl = 32$; $p = 0,504 > 0,05$).

Tabela 4 – Resultados dos valores de taxa de fluxo salivar (TFS), valor de pH, capacidade tampão (CP) e níveis de cortisol salivar diurno (CSd)

Paciente	Idade	Gênero	Taxa de Fluxo Salivar (TFS)		pH		Capacidade Tampão (CT)		Cortisol salivar diurno (CSd)	
1	84	F	0,300		7,300		4,972	Limítrofe	0,435	
2	84	F	0,300		6,740		3,567	Baixa	0,43	
3	76	F	0,320		7,396		4,436	Limítrofe	0,352	
4	88	M	0,580		7,971	Alto	6,633		0,411	
5	100	F	0,180	Reduzida	6,650		3,765	Baixa	0,862	Alto
6	82	F	0,220	Reduzida	7,714		5,786		0,35	
7	85	M	1,000		7,490		4,890	Limítrofe	0,331	
8	68	M	2,000		8,339	Alto	6,760		0,617	
9	68	M	0,300		7,794		6,877		0,213	
10	67	F	0,060	Hiposalivação	*	*	*	*	*	*
11	68	M	**	**	**	**	**	**	**	**
12	82	M	0,290		8,600	Alto	5,622		0,622	
13	78	F	1,640		7,931	Alto	5,614		0,352	
14	83	M	0,280		7,345		4,992	Limítrofe	0,190	
15	91	F	0,440		6,491		6,012		0,224	
16	90	F	0,080	Hiposalivação	*	*	*	*	*	*
17	83	F	0,190	Reduzida	6,854		5,955		0,529	
18	93	F	0,760		7,935	Alto	5,857		0,278	
19	90	F	0,380		7,081		3,707	Baixa	0,325	
20	74	M	0,340		7,395		6,144		0,583	
21	62	F	0,230	Reduzida	6,129		4,636	Limítrofe	0,393	
22	94	M	0,240	Reduzida	7,325		6,010		0,270	
23	77	F	0,200	Reduzida	7,508		4,976	Limítrofe	0,361	
24	93	F	0,260		6,445		4,474	Limítrofe	0,240	
25	76	M	0,380		7,614		3,323	Baixa	0,440	
26	89	M	0,270		7,823	Alto	4,151	Limítrofe	0,087	Baixo
27	78	F	1,100		7,593		6,165		0,622	
28	89	F	0,250		8,091	Alto	5,805		0,550	
29	73	M	0,260		7,022		3,100	Baixa	0,254	
30	76	F	0,060	Hiposalivação	*	*	*	*	*	*
31	94	F	0,230	Reduzida	7,820	Alto	5,346		0,501	
32	82	F	0,620		7,125		5,273		0,218	
33	83	M	***	***	***	***	***	***	***	***
34	91	F	1,200		7,876	Alto	4,862	Limítrofe	0,631	
35	81	F	0,600		6,901		5,161		0,377	
36	73	F	0,060	Hiposalivação	6,742		5,630		0,552	
37	71	F	0,090	Hiposalivação	6,732		5,380		0,394	
38	96	F	0,620		7,721		5,146		0,319	
39	79	M	0,300		6,788		5,000	Limítrofe	0,568	

Valores de referência:

TFS:		Normal: $\geq 0,3$		Reduzida: $> 0,1$ e $< 0,3$		Hiposalivação: $\leq 0,1$
pH:		Normal: 5,3 a 7,8		Baixo: $< 5,3$		Alto: $> 7,8$
CT:		Normal: 5,1 a 7,0		Limítrofe: 4,0 a 5,0		Baixa: $< 4,0$
CSd:		Normal: homens = 0,112 a 0,812		Baixo: $< 1,112$		Alto: $> 0,812$
		Normal: mulheres: 0,149 a 0,739		Baixo: $< 1,149$		Alto: $> 0,739$

* Amostra de saliva insuficiente. ** Óbito. *** Dificuldade de coleta devido à alta viscosidade da saliva.

Fonte: Elaborada pelo autor.

4.3 Resultados avaliação da presença de distúrbios do sono

Na avaliação da qualidade do sono, 21 [53,85% - IC (95%): 37,18 a 69,91%] e 16 [41,03% - IC (95%): 25,57 a 57,90%] apresentaram sonolência diurna desordenada e alto risco para AOS, respectivamente. Dez pacientes (25,64%) mostravam ambas as anormalidades enquanto que 27 (69,23%) apresentaram uma ou outra.

Em relação ao sexo, 9 homens (64,29%) e 12 mulheres (48%) apresentavam sonolência diurna desordenada; enquanto que, 12 homens (85,71%) e 4 mulheres (16%) mostraram alto risco de AOS. Em adição, 8 homens (57,14%) e 2 mulheres (8%) exibiam ambas as anormalidades.

4.4 Resultados das atividades básicas de vida diária (ABVD)

Em relação ao desempenho das ABVD, a maioria dos pacientes com DA mostraram grande dependência em sua capacidade funcional e, como uma consequência, comprometimento de sua autonomia e independência na vida diária. Dezesseis (41,03%), 12 (30,77%), 8 (20,51%) e 3 (7,69%) pacientes mostraram total, severa, moderada e leve dependência funcional em suas atividades cotidianas, respectivamente. Neste estudo, nenhum participante voluntário com DA mostrou total autonomia e independência funcional. Cabe destacar que, em relação ao sexo, 7 e 4 homens (50% e 28,6%) e 9 e 8 mulheres (36% e 32%) apresentavam dependência total e severa.

Os resultados dos dados demográficos e dos questionários específicos, incluindo a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e o STOP-BANG e o Índice de Barthel modificado (IBM), de cada paciente com DA estão demonstrados na tabela 5.

Tabela 5 - Resultados dos dados demográficos, da Escala de Sonolência de Epworth (ESE), do STOP-BANG e do Índice de Barthel Modificado (IBM) para avaliação da qualidade do sono e do desempenho da atividade básicas de vida diária de cada participante com DA

Pacientes	Idade	Gênero	ESE	STOP-BANG	IBM	
			Escore $\sum_{1-8}$	Escore $\sum_{1-8}$	Escore $\sum_{1-10}$	Grau de dependência
1	84	F	5	1	97	Leve
2	84	F	17	2	71	Moderada
3	76	F	16	1	3	Total
4	88	M	7	3	82	Moderada
5	100	F	24	1	0	Total
6	82	F	13	2	30	Severa
7	85	M	24	5	0	Total
8	68	M	24	5	5	Total
9	68	M	11	4	5	Total
10	67	F	24	3	0	Total
11	68	M	8	4	55	Severa
12	82	M	24	5	0	Total
13	78	F	5	3	83	Moderada
14	83	M	21	4	50	Severa
15	91	F	18	2	15	Total
16	90	F	8	2	0	Total
17	83	F	3	1	58	Severa
18	93	F	5	2	97	Leve
19	90	F	7	2	40	Severa
20	74	M	24	4	94	Leve
21	62	F	19	1	0	Total
22	94	M	5	5	14	Total
23	77	F	3	1	79	Moderada
24	93	F	14	2	65	Moderada
25	76	M	18	2	13	Total
26	89	M	24	5	0	Total
27	78	F	6	4	28	Severa
28	89	F	20	2	54	Severa
29	73	M	5	5	57	Severa
30	76	F	7	2	54	Severa
31	94	F	8	2	69	Moderada
32	82	F	15	1	57	Severa
33	83	M	3	2	51	Severa
34	91	F	23	3	3	Total
35	81	F	2	1	82	Moderada
36	73	F	6	2	55	Severa
37	71	F	11	2	8	Total
38	96	F	6	2	10	Total
39	79	M	18	5	40	Moderada

ESE: valor ≥ 10 (sonolência diurna desordenada e alto risco para AOS); STOP-BANG: valor ≥ 3 (grande risco para AOS); IBM (escores e grau da deficiência ou independência funcional): < 20 pontos (total), 21-60 pontos (Severa), 61-90 (Moderada), 91-99 (Leve) e 100 pontos (Independência funcional).

Fonte: Elaborada pelo autor.

5 DISCUSSÃO

Com o envelhecimento da população mundial, o número de pessoas com DA cresce exponencialmente, tornando-se necessário a criação e implementação de políticas públicas para melhoria da qualidade de vida desses indivíduos. Ademais, recursos financeiros têm sido designados em prol das terapias de suporte pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para controle dos sinais e sintomas da doença e de suas comorbidades. Essa condição requer, ainda, o recrutamento de uma equipe de multiprofissionais na área da saúde, uma vez que há um comprometimento e/ou falência de órgãos múltiplos durante o processo de evolução dessa doença. Em relação ao impacto sociopolítico-econômico, essa doença promove ampliação do mercado de trabalho em saúde, aumento de serviços de saúde domiciliares, déficit na renda familiar e morbidades psicológicas para os familiares.

Nossos resultados mostraram que a maioria dos pacientes com DA eram do sexo feminino (64,1%), estando de acordo com outros os estudos de Aragón et al. (2018) e Machado et al. (2012). Esse fato pode ter ocorrido devido a maior expectativa de vida das mulheres do que os homens (World Health Organization, 2015). No tocante à idade dos pacientes, as mulheres (n=25) desenvolveram a DA mais precocemente do que homens (n=14). Em adição, a prevalência da faixa etária foi de 81 a 90 anos (38,46%).

Dentre as patologias sistêmicas associadas à DA, transtornos mentais, distúrbios circulatórios e distúrbios endócrinos foram mais encontrados em homens do que em mulheres, com exceção do hipotireoidismo. É importante ressaltar que os transtornos mentais foram os transtornos de ansiedade e humor, depressão, crises convulsivas e distúrbios psicóticos; enquanto que, os distúrbios circulatórios foram doença coronariana, acidente vascular cerebral, tromboembolia, arritmia cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca congestiva, edema, doença vascular crônica em membros inferiores (varizes), hiperlipidemia. Os distúrbios endócrinos foram diabetes melito (9/17), hipotireoidismo (11/17). Esses achados estão em concordância com os estudos de Friedlander et al. (2006) e Leelakanok e D'Cunha (2019). Segundo Friedlander et al. (2006), as patologias sistêmicas

encontradas em idosos independem da presença ou ausência da DA.

Ainda nesta pesquisa, 17 indivíduos com DA (43,59%) apresentavam três ou mais patologias sistêmicas; adicionalmente, a quantidade de patologias foi estatisticamente mais evidenciada em homens do que em mulheres. Assim, podemos inferir que a saúde geral dos homens era mais insatisfatória, comprometendo a sua qualidade de vida.

Frente a essas manifestações clínicas, o uso contínuo de medicamentos foi uma condição *sine qua non* na maioria de nossos pacientes, mostrando uma média de 4,72 por paciente (homens - 5,86 e mulheres - 4,08). Cabe destacar que 21 (53,85%) pacientes com DA utilizavam cinco ou mais medicamentos, caracterizando um quadro de polifarmácia. Dentre esses pacientes, 11 (52,38%) e 10 (47,62%) eram homens e mulheres, respectivamente. Esse fato comprova a maior prevalência de número de patologias encontradas em homens em nossos estudos. Segundo a Masnoon et al. (2017), a polifarmácia é mais comumente definida como o uso de cinco ou mais medicamentos por paciente.

No que concerne aos medicamentos utilizados na terapia da DA, inibidores da colinesterase (Donepezila, Galantamina e Rivastigmina) e antagonista do receptor da NMDA (N-methyl-D-aspartato; Memantina) são recomendados para melhorar o desempenho cognitivo, retardar o comprometimento das atividades básicas de vida diária (ABVD) e melhorar os sintomas comportamentais da DA. Estes resultados não são observados em todos os pacientes, sendo indicada a descontinuação do uso (Friedlander et al., 2006; Patterson, 2018). Em casos de efeitos colaterais acentuados, essas medicações também devem ser interrompidas (Daltin, 2016). Neste estudo, 11 (28,2%) pacientes com DA não utilizavam esses medicamentos. Na DA, a síntese do neurotransmissor acetilcolina é reduzida, interferindo na função colinérgica e, conseqüentemente, resultando em perda cognitiva. Os inibidores da colinesterase impedem a degradação da acetilcolina, aumentando a ação sináptica das células neurais e retardando a progressão dessa doença (Epperly et al., 2017). Um outro neurotransmissor coadjuvante é o glutamato que se liga aos receptores da N-metil D-Aspartato (NMDA, N-methyl D-aspartate), permitindo a abertura de canais de Ca^{++} . A entrada de Ca^{++} nas células neurais causam graves danos celulares, conduzindo a efeitos deletérios para o indivíduo

com DA. Assim, o medicamento antagonista do receptor de NMDA tem sido frequentemente utilizado na terapia da DA, nos estágios moderado e severo (Matsunaga et al., 2015).

Sobre os fármacos de patologias associadas à DA, anti-hipertensivos (29), antipsicóticos (24) e antidepressivos (16) foram os mais encontrados. A literatura tem descrito que o uso prolongado de antipsicóticos pode desencadear movimentos orais involuntários e/ou espasmos dos músculos mastigatórios, denominado discinesia tardia. Esse efeito colateral pode limitar as funções orais e a indicação de próteses totais e parciais removíveis (Forlenza et al. 2017; Friedlander et al., 2006; Kocaelli et al, 2002).

Referente às condições bucais, nossos estudos mostraram maior prevalência de pacientes dentados do que desdentados, o que não foi evidenciado nos estudos de Campos et al. (2016) e Machado et al. (2012). Em relação aos pacientes dentados, as patologias bucais em ordem de ocorrência foram raiz residual, doença periodontal e cárie. Assim, a maioria dos nossos pacientes necessitavam de tratamento odontológico curativo e reabilitação protética, sendo de extrema importância a inserção de odontólogos na equipe transdisciplinar de assistência aos pacientes com DA.

Alguns estudos têm afirmado que pacientes com DA apresentam maior perda dentária, mais doenças periodontais e menor força mastigatória do que pacientes sem alterações neurodegenerativas (Aragón et al., 2018; Campos et al., 2017b). Esses achados podem ocorrer devido aos seguintes aspectos: higiene oral insatisfatória causada pela apraxia e apatia na DA, alteração salivar resultante dos efeitos colaterais de medicamentos (Ortega-Martínez et al., 2014) e hipotonia muscular (Friedlander et al., 2006). Sugere-se ainda que o uso de próteses dentárias em pacientes com demência deve ser criterioso e vigiado pelos cuidadores para evitar acidentes e complicações adversas. Recentemente, Saunders (2015) relatou a ingestão de uma prótese parcial removível de aproximadamente 5 cm de diâmetro em um paciente com demência, instalando-se nas vias aéreas. Esse fato só foi identificado no quarto dia, resultando em graves complicações em sua saúde geral.

Para melhor compreensão da fisiologia e patologias orais dos pacientes com DA, a análise dos parâmetros sialométricos e sialoquímicos foi realizada, incluindo a

TFS, o valor de pH, a capacidade tampão (CT) e níveis de cortisol diurno. Neste estudo, a coleta de amostras foi de saliva não estimulada. Segundo Humphrey e Williamson (2001), 65%, 20% e 7% a 8% de saliva não estimulada são produzidas pelas glândulas submandibulares, parótidas e sublinguais/glândulas salivares menores, respectivamente. Considerando as dificuldades de manuseio e comando de voz nos pacientes com deficiência neuropsicomotoras, o uso de uma bomba de aspiração para coleta de saliva não estimulada foi necessário para a obtenção adequada das amostras.

A literatura descreve que a alta viscosidade da saliva pode estar relacionada com a atividade predominante das glândulas salivares sublinguais, submandibulares e as glândulas salivares menores. Estas estruturas apresentam maior número de células secretoras mucosas, em particular, as glândulas salivares menores, conferindo a característica da viscosidade salivar (Edgar et al., 2012; Navazesh, Kumar, 2008). Em nossos estudos, 5 pacientes foram excluídos ou submetidos parcialmente às análises salivares em detrimento das variações das suas propriedades físicas (n=4) e óbito do paciente (n=1). Dentre essas variações, intensa hipossalivação foi a mais evidenciada (n=3), seguida de hiperviscosidade associada à hipossalivação (n=1). Sugerimos que a hipossalivação poderia ter ocorrido devido ao déficit das atividades do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, responsáveis pela produção de saliva, sendo as glândulas salivares maiores mais afetadas. O uso prolongado de drogas antidepressivas e antipsicóticas pelos pacientes com DA poderia ter, também, potencializado esse aspecto clínico.

Para investigar os efeitos dos diferentes fármacos sobre as propriedades físico-químicas da saliva, nenhum paciente com DA foi excluído desta pesquisa a fim de analisar fidedignamente a realidade das condições bucais desses indivíduos. Estudos têm descrito que ansiolíticos, antidepressivos, antipsicóticos, anticolinérgicos, antiespasmódicos, anti-histamínicos, anti-hipertensivos, diuréticos e broncodilatadores causam sensação subjetiva de boca seca (xerostomia) e/ou redução variável de fluxo salivar (Leal et al., 2010; Liu et al., 2012; Navazesh et al., 1996). A maioria de nossos pacientes (35/39) utilizavam ansiolíticos (7 pacientes), antidepressivos (14 pacientes), antipsicóticos (20 pacientes), anti-hipertensivos (21 pacientes) e diuréticos (6 pacientes), apesar disso apenas 5 dos nossos pacientes

apresentaram hipossalivação. Acreditamos que este resultado foi decorrente do uso por 19 dos nossos pacientes de inibidores da colinesterase que elevam os níveis da acetilcolina aumentando assim a secreção salivar.

Tabela 6 – Medicamentos usados pelos pacientes com potencial interferência na produção salivar

MEDICAMENTOS COM POTENCIAL INFLUÊNCIA NA SALIVA	QUANTIDADE DE PACIENTES	USUÁRIOS TAMBÉM DE INIBIDORES DE COLINESTERASE
anti-hipertensivos	21	12
antipsicóticos	20	9
antidepressivos	14	7
diuréticos	9	4
ansiolíticos, anticonvulsivantes, psicotrópicos (benzodiazepínicos)	7	2
	TOTAL DE USUÁRIOS = 35	TOTAL DE USUÁRIOS = 19

Fonte: Elaborada pelo autor.

De acordo com Bergdahl e Bergdahl (2000) e Humphrey e Williamson (2001), a hipossalivação e xerostomia podem estar associadas à idade avançada, ao sexo feminino e ao uso de drogas psicotrópicas, antiasmáticas e diuréticas; enquanto que, hipossalivação isolado pode estar associada à idade avançada e ao uso de anti-hipertensivos e analgésicos. Nossos achados confirmam os estudos desses autores, visto que, todos os pacientes com hipossalivação mostravam idade avançada e usuários de anti-hipertensivos.

Muitos estudos relataram que o tamanho das glândulas salivares é maior em homens do que em mulheres, resultando, provavelmente, em uma maior produção de saliva. Em contrapartida, as mulheres são mais afetadas em relação à hipofunção das glândulas salivares quando comparada com os homens (Fenoll-Palomares et al., 2004; Liu et al., 2012). Neste estudo, todos os pacientes com hipossalivação eram do sexo feminino.

Considerando os valores de pH, verificamos que 9 pacientes mostravam pH alto, sendo 5 dentados e 4 desdentados. Todos os pacientes dentados apresentavam doença periodontal. Segundo Andrade et al. (2015) e Baliga et al.

(2013), pH alto indica pacientes com propensão à formação de cálculo salivar que poderia influenciar negativamente para o desenvolvimento de doenças periodontias.

Para a CT, 5 pacientes exibiam CT baixa, sendo 3 desdentados e 2 dentados com presença de cárie. Segundo Gomes et al. (2018), a CT promove a neutralização da placa ácida e remineralização de lesões de cárie em esmalte. Em nossos estudos, a CT não foi determinante para o desenvolvimento do processo de cárie, uma vez que 6 pacientes com cárie apresentavam CT dentro dos valores de normalidade.

A respeito do cortisol, esse hormônio esteroide é produzido pela parte superior da glândula suprarrenal, sendo diretamente envolvido na resposta ao estresse psicológico e/ou físico (Elder et al., 2014; Granger et al., 2009). Noventa por cento do cortisol plasmático está ligado à globulina ligadora do cortisol (CBG; cortisol-binding globulin), 5% está ligado às proteínas de ligação genéricas, como albumina e α -1 glicoproteína, e 5% está sem ligação ou livre. Segundo Blair et al. (2017), a atividade biológica de um hormônio é determinada pela concentração de hormônio livre. Portanto, a mensuração de níveis de cortisol é mais recomendada na saliva do que no sangue, visto que, o cortisol livre encontra-se mais disponível no fluido salivar.

Nossos estudos mostraram 2 pacientes com níveis de CS diurno alterados, alto e baixo. O paciente com CS diurno alto apresentava os seguintes aspectos: 100 anos de idade, não usuário de quaisquer medicações, dentado com lesões bucais (cárie, raiz residual e doenças periodontal), excessiva sonolência diurna desordenada e grau de dependência total. Provavelmente, esses aspectos clínicos corroboraram para a elevação dos níveis de CS. Diante desse fato, acreditamos que a paciente encontrava-se em estado de sofrimento devido à falta de terapias medicamentosa. Em relação ao paciente com CS diurno baixo, a droga antipsicótica utilizada pelo paciente poderia ter influenciado na produção desse hormônio. Segundo Chaumette et al. (2016), os distúrbios psicóticos são capazes de desregular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumentando os níveis de cortisol salivar; em contrapartida, Walker et al. (2008) afirmam que drogas antipsicóticas podem promover a redução deste hormônio.

A prevalência de AOS na população geral é de 24% nos homens e 9% nas

mulheres (Chung, Elsaid, 2009). Já, em instituições de longa permanência, esse distúrbio respiratório pode ocorrer em 40% dos pacientes com DA (Cooke et al., 2009).

Em nossos estudos, 69,2% (27/39) dos pacientes com DA mostraram algum distúrbio do sono. Além disso, 25,6% (10/39) desses pacientes apresentavam, concomitantemente, sonolência diurna desorganizada e grande risco para AOS, sendo os homens (80%) mais acometidos que as mulheres (20%). Dentre os 10 indivíduos, 100% apresentaram transtornos mentais e distúrbios circulatórios, 50% distúrbios gastrointestinais e 40% distúrbios endócrinos, em particular, Diabetes melito. Esses achados estão de acordo com os estudos de Dincer e O'Neil (2006) e Ing et al. (2000). Segundo Cooke et al. (2009), a AOS é comum em pacientes com DA e, quando não tratada, as perdas cognitivas e funcionais podem ser exacerbadas nesses indivíduos. Quanto à terapia do AOS, o CPAP (pressão positiva contínua em vias aéreas) tem sido recomendado pelos médicos especialistas. Essa terapia pode ser utilizada em pacientes com DA, obtendo resultados satisfatórios (Cook et al., 2009; Troussière et al., 2014).

Quanto ao grau de dependência funcional, houve maior prevalência de dependência total e severa (71,8%), sendo esta maior em homens (78,6%) do que em mulheres (68%); adicionalmente, constatamos que os homens exibiam maior número de patologias sistêmicas associadas do que as mulheres em ambos os graus de dependência. Dentre essas patologias, o transtorno mental e distúrbios circulatórios eram as mais frequentes em todos os graus de dependência e em ambos os sexos. Ambos os sexos mostravam proporção semelhantes em relação à ausência de dentes, especialmente nos graus de dependência total e severa. Raízes residuais foram bem evidenciadas, especialmente em mulheres em todos os graus de dependência funcional. Portanto, podemos inferir que a grande dependência funcional ocorreu, especialmente, em homens devido ao maior número de patologias sistêmicas associadas. Perdas dentárias foram encontradas, especialmente, nos pacientes intensamente comprometidos em suas atividades funcionais.

Com a evolução contínua e progressiva da DA, esses indivíduos tornam-se mais dependentes, resultando em grandes limitações no autocuidado para prevenção e manutenção da saúde geral e bucal. Portanto, é de extrema

importância que os familiares e/ou cuidadores sejam continuamente orientados e motivados pela equipe multiprofissional para melhor controle das patologias preexistentes e evitar o aparecimento de novas doenças ou comorbidades.

6 CONCLUSÃO

Em nossos estudos, pudemos concluir que:

- os transtornos mentais e distúrbios circulatórios foram as patologias sistêmicas mais encontradas nos pacientes com DA, em particular, os homens foram os mais comprometidos;
- a maioria dos pacientes eram dentados (22/39), destes, 11 apresentaram raízes residuais, 11 doença periodontal e 8 cárie;
- o uso de inibidores de colinesterase atuou de forma antagônica aos medicamentos que interferem negativamente na produção de saliva, não havendo alterações significativas nas propriedades físico-químicas de saliva nesses indivíduos;
- todos os pacientes com alto risco para AOS apresentaram distúrbios circulatórios; e
- a perda da autonomia (graus de dependência funcional total e severo), foi um fator determinante na internação dos pacientes com DA em instituições de longa permanência, implicando na longevidade desses indivíduos.

REFERÊNCIAS*

Affoo RH, Foley N, Garrick R, Siqueira WL, Martin RE. Meta-analysis of salivary flow rates in young and older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(10):2142–51. doi: 10.1111/jgs.13652

Andrade MRTC, Salazar SLA, Sá LFR, Portela M, Ferreira-Pereira A, Soares MRA, et al. Role of saliva in the caries experience and calculus formation of young patients undergoing hemodialysis. *Clin Oral Invest*. 2015;19:1973-80. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1441-4>

Aragón F, Zea-Sevilla MA, Montero J, Sancho P, Corral R, Tejedor C, et al. Oral health in Alzheimer's disease: a multicenter case-control study. *Clin Oral Invest* (2018) 22:3061–3070. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2396-z>

Ashraf GM, Tarasov VV, Makhmutova A, Chubarev VN, Avila-Rodriguez M, Bachurin SO, et al. The Possibility of an infectious etiology of Alzheimer Disease. *Mol Neurobiol*. 2018. doi: 10.1007/s12035-018-1388-y. PMID: 3840.

Baliga S, Muglikar S, Kale R. Salivary pH - A biomarker. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17:461-5. doi:10.4103/0972-124X.118317

Balin BJ, Hudson AP. Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014;14(3). doi: 10.1007/s11882-013-0417-1. PMID: 24429902.

Bella GP, Garcia MC, Spadari-Bratfisch RC. Salivary cortisol, stress, and health in primary caregivers (mothers) of children with cerebral palsy. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(6):834–42. doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.11.005. PMID: 21146316.

Bergdahl M, Bergdahl J. Low Unstimulated salivary flow and subjective oral dryness: association with medication, anxiety, depression, and stress. *J Dent Res*. 2000;79(9):1652-8.

Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877–83. doi: 10.1093/annonc/mdp346. PMID: 19820814.

Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24:161–8. doi:10.1097/MED.0000000000000328

Bruxo CDA. Novas abordagens no diagnóstico precoce da Doença de Alzheimer. [dissertação]. Algarve: Universidade do Algarve. Faculdade de Ciência e Tecnologia; 2016

* Baseado em: International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [cited 2019 Jan 20]. U.S. National Library of Medicine; [about 6 p.]. Available from: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Campos CH, Ribeiro GR, Rodrigues Garcia RCM. Oral health-related quality of life in mild Alzheimer: patient versus caregiver perceptions. *Spec Care Dentist*. 2016;36(5):271-6.

Campos CH, Ribeiro GR, Costa JLR, Rodrigues Garcia RCM. Correlation of cognitive and masticatory function in Alzheimer's disease and dental management. *Clin Oral Investig*. 2017a;21(2):573–8.

Campos CH, Ribeiro GR, Stella F, Rodrigues Garcia RCM. Mandibular movements and bite force in Alzheimer's disease before and after new denture insertion. *J Oral Rehabil*. 2017b;44(3):178–86.

Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C, Morvan Y, Bourgin J, Godsil BP et al. Salivary cortisol in early psychosis: new findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:262-70. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.007.

Christensen MD, White HK. Dementia assessment and management. *J Am Med Dir Assoc*. 2007;8:89–98. doi: 10.1016/j.jamda.2006.12.011.

Chung F, Elsaid H. Screening for obstructive sleep apnea before surgery: why is it important? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(3):405–11. doi: 10.1097/ACO.0b013e32832a96e2. PMID: 19412094.

Cooke JR, Ayalon L, Palmer BW, Loreda JS, Corey-Bloom J, Natarajan L et al. Sustained use of CPAP slows deterioration of cognition, sleep, and mood in patients with Alzheimer's disease and obstructive sleep apnea: a preliminary study. *J Clin Sleep Med* 2009;5(4):305-9.

Cicciù M, Maticena G, Signorino F, Brugaletta A, Cicciù A, Bramanti E. Relationship between oral health and its impact on the quality life of Alzheimer's disease patients: a supportive care trial. *Int J Clin Exp Med*. 2013;6(9):766–72. doi: 10.1111/j.1741-2358.2012.00664.x. PMID: 24179569.

Daltin JB. Uso de medicamentos em pacientes idosos portadores de doença de Alzheimer. [dissertação]. Botucatu (SP): Universidade Estadual Paulista (UNESP). Faculdade de Medicina; 2016.

Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res*. 2015;93(12):1778–94. doi: 10.1002/jnr.23634.

Delwel S, Binnekade TT, Perez RSGM, Hertogh CPM, Scherder EJA, Lobbezoo F. Oral health and orofacial pain in older people with dementia: a systematic review with focus on dental hard tissues. *Clin Oral Investig*. 2017;21(1):17–32. doi: 10.1007/s00784-016-1934-9. PMID: 27631597.

Dincer HE, O'Neill W. Deleterious effects of sleep-disordered breathing on the heart and vascular system. *Respiration* 2006;73:124–30.

Domingues NB, Mariusso MR, Tanaka MH, Scarel-Caminaga RM, Mayer MPA, Brighenti FL, et al. Reduced salivary flow rate and high levels of oxidative stress in whole saliva of children with Down Syndrome. *Spec Care Dentist*. 2017;37(6):269-76.

Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors *Sci. Adv.* 2019;5(1):1–21. doi: 10.1126/sciadv.aau3333.

Duarte RLM, Fonseca LBM, Magalhães-da-Silveira FJ, Silveira EA, Rabahi MF. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a means of screening for obstructive sleep apnea in adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):456–63. doi: 10.1590/s1806-37562017000000139. PMID: 29340495.

Duthey B. Alzheimer Disease and other dementias, update on 2004 background paper 6.11. *World Heal Organ*. 2013;1–74.

Edgar M, Dawes C, O'Mullane D. *Saliva and oral health*. 4th ed. London: Stephen Hancocks Limited; 2012.

Elder GJ, Wetherell MA, Barclay NL, Ellis JG. The cortisol awakening response - Applications and implications for sleep medicine. *Sleep Med Rev*. 2014;18(3):195–204. doi: 10.1016/j.smrv.2013.05.001. PMID: 23835138.

Epperly P, Dunay AM, Boice JL. Alzheimer Disease: pharmacologic and nonpharmacologic therapies for cognitive and functional symptoms. *Am Fam Physician*. 2017;95(11):771-8.

Ericsson Y. Clinical investigations of the salivary buffering action. *Acta Odontol Scand*. 1959;17(2):131–65.

Fekedulegn D, Innes K, Andrew ME, Tinney-Zara C, Charles LE, Allison P, et al. Sleep quality and the cortisol awakening response (CAR) among law enforcement officers: The moderating role of leisure time physical activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2018;95:158–69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.034>.

Fenoll-Palomares C, Muñoz-Montagud JV, Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Mínguez, et al. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96:773-83.

Ferreira LK, Rondina JM, Kubo R, Ono CR, Leite CC, Smid J, et al. Support vector machine-based classification of neuroimages in Alzheimer's disease: direct comparison of FDG-PET, rCBF-SPECT and MRI data acquired from the same individuals. *Rev Bras Psiquiatr*. 2018;40(2):181–91. doi: 10.1590/1516-4446-2016-2083. PMID: 28977066.

- Fonseca LBM, Silveira EA, Lima NM, Rabahi MF. STOP-Bang questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):266–72. doi: 10.1590/s1806-37562015000000243. PMID: 25029643.
- Forlenza OV, Loureiro JC, Paisa MV, Stella F. Recent advances in the management of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Curr Opin Psychiatry* 2017, 30:151–8. doi:10.1097/YCO.0000000000000309.
- Fridman C, Gregório SP, Dias Neto E, Ojopi EPB. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev Psiquiatr Clínic*. 2004;3(1):19–25.
- Friedlander AH, Norman DC, Mahler ME, Norman KM. Alzheimer's disease: psychopathology, medical management and dental implications. *JADA*. 2006;137(9):1240-51.
- Garcia MC. Cortisol sanguíneo e salivar como indicadores de estresse [tese]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia; 2008.
- Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(4):391–404. doi: 10.1111/ggi.12425. PMID: 25511390.
- Gomes MF, Sichi LGB, Giannasi LC, Amorim JBO, Rocha JC Da, Koga-Ito CY, et al. Phenotypic features and salivary parameters in patients with ectodermal dysplasia: report of three cases. *Case Rep Dent*. 2018;1-8. doi: 10.1155/2018/2409212.
- Granger DA, Hibbel LC, Fortunato CK, Kapelewski CH. Medication effects on salivary cortisol: tactics and strategy to minimize impact in behavioral and developmental science. *Psychoneuroendocrinology* (2009);34:1437—48. doi:10.1016/j.psyneuen.2009.06.017
- Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*. 2001;85:162-9. doi: 10.1067/mpr.2001.113778. PMID: 11208206.
- Ing AJ, Ngu MC, Breslin ABX. Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med*. 2000;108:120–5.
- Jagust W, Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Haeblerlein SB, Holtzman DM, et al. "Alzheimer's disease" is neither "Alzheimer's clinical syndrome" nor "dementia." *Alzheimer's Dement*. 2019;15(1):153–7. doi: 10.1016/j.jalz.2018.11.002.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
- Kocaelli H, Yaltirik M, Yargic LI, Özbas H. Alzheimer's disease and dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2002;93:521-4. doi:10.1067/moe.2002.123538
- Lathe R, Tzeng NS, Itzhaki R. Herpes infections and dementia: rebutting alternative fact. *Neurotherapeutics*. 2019;16:176–9. doi: 10.1007/s13311-018-00700-5.

- Leal SC, Bittar J, Portugal A, Falcão DP, Faber J, Zanotta P. Medication in elderly people: its influence on salivary pattern, signs and symptoms of dry mouth. *Gerodontology*. 2010;27:129–33. doi:10.1111/j.1741-2358.2009.00293.x
- Lee D, Morgan K, Lindesay J. Effect of institutional respite care on the sleep of people with dementia and their primary caregivers. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(2):252-8
- Leelakanok N, D'Cunha RR. Association between polypharmacy and dementia – A systematic review and metaanalysis. *Aging & Mental Health*. 2019;23(8):932-41. doi: 10.1080/13607863.2018.1468411
- Li H, Liu CC, Zheng H, Huang TY. Amyloid , tau , pathogen infection and antimicrobial protection in Alzheimer's disease – conformist, nonconformist, and realistic prospects for AD pathogenesis. *Translational Neurodegeneration*. 2018;7(34):1–16. doi: 10.1186/s40035-018-0139-3. PMID: 30603085.
- Liguori C, Mercuri NB, Izzi F, Romigi A, Cordella A, Sancesario G et al. Obstructive sleep apnea is associated with early but possibly modifiable Alzheimer's Disease biomarkers changes. *Sleep*. 2017;40(5). doi:10.1093/sleep/zsx011
- Liu B, Dion MR, Jurasic M, Gibson G, Jones JA. Xerostomia and salivary hypofunction in vulnerable elders: prevalence and etiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(1):52-60. doi: 10.1016/j.oooo.2011.11.014.
- Lucatelli JF, Barros AC, Maluf SW, Andrade FM. Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. *Rev Psiq Clín*. 2009;36(1):25-30.
- Machado MC, Lopes GH, Marchini L. Oral health of Alzheimer's patients in São José dos Campos, Brazil. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12:265–70. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00763.x.
- Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*. 2017;17(230):1-10. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2
- Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's Disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(4):1-16. doi:10.1371/journal.pone.0123289
- Minosso JSM, Amendola F, Alvarenga MRM, Oliveira MAC. Validação, no Brasil, do Índice de Barthel em idosos atendidos em ambulatorios. *Acta Paul Enferm*. 2010;23(2):218–23.
- Nagler RM, HersHKovich O. Relationships between age, drugs, oral sensorial complaints and salivary profile. *Arch Oral Biol*. 2005;50:7-16. doi:10.1016/j.archoralbio.2004.07.012.
- Navazesh M, Brightman VJ, Pogoda JM. Relationship of medical status, medications, and salivary flow rates in adults of different ages. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1996;81:172-6

Navazesh M, Kumar SKS. Measuring salivary flow: challenges and opportunities. *JADA* 2008;139(5 suppl):35S-40S.

Ohura T, Hase K, Nakajima Y, Nakayama T. Validity and reliability of a performance evaluation tool based on the modified Barthel Index for stroke patients. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17(1):1–8. doi: 10.1186/s12874-017-0409-2. PMID: 28841846.

Ortega-Martínez J, Cedeño-Salazar R, Requena C, Tost M, Lluch A. Alzheimer's disease: oral manifestations, treatment and preventive measures. *J Oral Res* 2014;3(3):184-9.

Passamonti L, Tsvetanov KA, Jones PS, Bevan-Jones WR, Arnold R, Borchert RJ, et al. Neuroinflammation and functional connectivity in Alzheimer's disease: interactive influences on cognitive performance. *bioRxiv*. 2019. doi: 10.1101/532291.

Patterson C. World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. *Alzheimer's Dis. Int.* 2018;1-48.

Peyron MA, Woda A, Bourdiol P, Hennequin M. Age-related changes in mastication. *J Oral Rehabil*. 2017;44(4):299–312. doi: 10.1111/joor.12478. PMID: 28199780.

Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M. World Alzheimer Report 2014 dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors. *Alzheimer's Dis. Int.* 2014;1-104.

Proctor B. The physiology of salivar secretion. *Periodontology* 2000. 2016;70:11–25

Sato E, Hirano H, Watanabe Y, Edahiro A, Sato K, Yamane G, et al. Detecting signs of dysphagia in patients with Alzheimer's disease with oral feeding in daily life. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(3):549–55. doi: 10.1111/ggi.12131. PMID: 23992204.

Saunders R. Partial denture swallowed by patient with dementia. *Spec Care Dentist*. 2015;35(5):258-60. doi: 10.1111/scd.12121

Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703–9. doi: 10.1016/0895-4356(89)90065-6. PMID: 2760661.

Sochocka M, Zwolińska K, Leszek J. The infectious etiology of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):996–1009. doi: 10.2174/1570159X15666170313122937. PMID: 28294067.

Šupe-Domić D, Milas G, Stanišić L, Hofman ID, Klarić IM. Reference intervals for six salivary cortisol measures based on the Croatian Late Adolescence Stress Study (CLASS). *Biochem Med*. 2018;28(1):1–4. doi: 10.11604/pamj.2018.30.170.15333.

Tavares TE, Carvalho CMRG. Características de mastigação e deglutição na doença de Alzheimer. *Rev CEFAC*. 2012;14(1):122-137.

Teixeira FB, Saito MT, Matheus FC, Prediger RD, Yamada ES, Maia CSF et al. Periodontitis and Alzheimer's Disease: a possible comorbidity between oral chronic inflammatory condition and neuroinflammation. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:1–9. doi: 10.3389/fnagi.2017.00327. PMID: 29085294.

Tiberio D. Alzheimer na clínica odontológica. Curitiba. APPRIS; 2015.

Troussière AC, Charley CM, Salleron J, Richard F, Delbeuck X, Derambure P et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85:1405–8. doi:10.1136/jnnp-2013-307544

Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, Chiang CP, Yeh C Bin, Huang SY, et al. Anti-herpetic medications and reduced risk of dementia in patients with herpes simplex virus infections—a nationwide, population-based cohort study in taiwan. *Neurotherapeutics.* 2018;417-29. doi: 10.1007/s13311-018-0611-x. PMID: 29488144.

Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet Med.* 2016;18(5):421–30. doi: 10.1038/gim.2015.117. PMID: 26312828.

Vandenberghe-Descamps M, Labouré H, Prot A, Septier C, Tournier C, Feron G et al. Salivary flow decreases in healthy elderly people Independently of dental status and drug intake. *J Texture Studies.* 2016;47:353–60. doi:10.1111/jtxs.12191

Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georgesd J, McKeith G, Rossorf M et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *J Neurol* 2007; 14:e1-e26.

Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol.* 2008;4:189-216.

Weijenberg RAF, Lobbezoo F, Visscher CM, Scherder EJA. Oral mixing ability and cognition in elderly persons with dementia: a cross-sectional study. *J Oral Rehabil.* 2015;42(7):481–6.

World Health Organization. World Report on Aging and Health. 2015:1-246.

World Health Organization. Mental Health Gap Action Programme. WHO Ment Heal Gap Action Program. 2016:1-173.

Yang H, Xu H, Li Q, Jin Y, Jiang W, Wang J et al. Study of brain morphology change in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment compared with normal controls. *Gen Psychiatr.* 2019; 32(2). doi: 10.1136/gpsych-2018-100005

APÊNDICE A – Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e STOP-BANG:

Questionário de Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

Questões	
Atividades: Quais as chances de cochilar?	Pontos
1. Sentado e lendo	
2. Assistindo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, igreja, dentre outros.	
4. Como passageiro de carro, trem, metrô ou qualquer meio de locomoção, andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado à tarde para descansar	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. Sentado no carro durante alguns minutos no trânsito	
Nota: Escores: (0) nenhuma chance de cochilar, (1) pequena chance de cochilar, (2) moderada chance de cochilar e (3) alta chance de cochilar; pontuação ≥ 10 (sonolência diária desordenada e risco para AOS). Fonte: Johns, 1991.	
Σ_{1-8} dos escores	

Questionário mnemônico STOP-BANG

Tópicos	Questões	Pontos	
		Sim	Não
1. Snoring	Você ronca alto? Pode ser ouvido de outro cômodo com portas fechadas?		
2. Tiredness	Você se sente frequentemente cansado ao longo do dia?		
3. Observed apnoea	Alguém já disse que você para de respirar quando está dormindo		
4. Pressure (blood)	Você trata ou já realizou tratamento para Hipertensão Arterial?		
5. Body Mass Index	Possui um Índice de Massa Corporal $\geq$ a 35 kg/m ² ?		
6. Age	Possui idade superior a 50 anos?		
7. Neck Circunference	Possui circunferência cervical superior a 40 centímetros?		
8. Gender	É do sexo masculino?		
Nota: Alto risco de AOS para ≥ 3 itens de “sim”. Fonte: Duarte et al., 2017.		Σ_{1-8} dos escores	

APÊNDICE B – Escores e média da Escala de Sonolência de Epworth (ESE) de cada participante com DA (n=39)

Pacientes	Idade	Gênero	Questões ⁽⁸⁾								Escore $\sum_{1-8}$
			1	2	3	4	5	6	7	8	
1	84	F	1	0	0	1	1	0	1	1	5
2	84	F	3	3	2	2	3	0	2	2	17
3	76	F	2	2	2	2	3	1	2	2	16
4	88	M	2	1	1	0	1	0	1	1	7
5	100	F	3	3	3	3	3	3	3	3	24
6	82	F	2	2	1	1	2	2	2	1	13
7	85	M	3	3	3	3	3	3	3	3	24
8	68	M	3	3	3	3	3	3	3	3	24
9	68	M	1	1	1	1	2	2	2	1	11
10	67	F	3	3	3	3	3	3	3	3	24
11	68	M	1	1	1	1	1	1	1	1	8
12	82	M	3	3	3	3	3	3	3	3	24
13	78	F	1	1	0	1	0	0	0	2	5
14	83	M	3	3	2	2	3	3	3	2	21
15	91	F	3	3	3	2	3	1	2	1	18
16	90	F	1	0	1	1	2	0	2	1	8
17	83	F	0	0	0	0	2	0	1	0	3
18	93	F	0	1	0	0	2	0	2	0	5
19	90	F	0	3	0	0	2	0	2	0	7
20	74	M	3	3	3	3	3	3	3	3	24
21	62	F	2	3	2	2	3	1	3	3	19
22	94	M	0	0	1	1	2	0	1	0	5
23	77	F	0	0	0	0	2	0	1	0	3
24	93	F	2	2	2	2	2	0	2	2	14
25	76	M	2	3	2	2	3	1	3	2	18
26	89	M	3	3	3	3	3	3	3	3	24
27	78	F	1	2	0	0	2	0	1	0	6
28	89	F	3	3	2	2	3	2	3	2	20
29	73	M	1	1	1	0	1	0	1	0	5
30	76	F	0	2	0	0	3	0	2	0	7
31	94	F	1	2	0	0	3	0	2	0	8
32	82	F	2	2	2	2	3	0	2	2	15
33	83	M	0	0	0	0	2	0	1	0	3
34	91	F	3	3	3	3	3	2	3	3	23
35	81	F	0	0	0	0	2	0	0	0	2
36	73	F	0	1	0	0	3	0	2	0	6
37	71	F	1	3	1	0	3	0	3	0	11
38	96	F	1	2	0	0	2	0	1	0	6
39	79	M	3	2	2	3	3	1	2	2	18

Nota: (0) nenhuma chance de cochilar; (1) pequena chance de cochilar; (2) moderada chance de cochilar; (3) alta chance de cochilar; e escore total ESE ≥ 10 (sonolência diária desordenado e um grande risco para AOS).

Fonte: Elaborada pelo autor.

APÊNDICE C - Dados demográficos, escores e média do questionário mnemônico STOP-BANG de cada participante com DA (n=39).

Pacientes	Idade	Gênero	Questões								Escores $\sum_{1-8}$
			1	2	3	4	5	6	7	8	
1	84	F	0	0	0	0	0	1	0	0	1
2	84	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
3	76	F	0	0	0	0	0	1	0	0	1
4	88	M	0	0	0	1	0	1	0	1	3
5	100	F	0	0	0	0	0	1	0	0	1
6	82	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
7	85	M	1	1	0	1	0	1	0	1	5
8	68	M	1	1	0	1	0	1	0	1	5
9	68	M	1	0	0	1	0	1	0	1	4
10	67	F	1	0	0	1	0	1	0	0	3
11	68	M	1	0	0	1	0	1	0	1	4
12	82	M	1	1	0	1	0	1	0	1	5
13	78	F	1	0	0	1	0	1	0	0	3
14	83	M	1	0	0	1	0	1	0	1	4
15	91	F	1	0	0	0	0	1	0	0	2
16	90	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
17	83	F	0	0	0	0	0	1	0	0	1
18	93	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
19	90	F	1	0	0	0	0	1	0	0	2
20	74	M	1	0	0	1	0	1	0	1	4
21	62	F	0	0	0	0	0	1	0	0	1
22	94	M	1	0	0	1	0	1	1	1	5
23	77	F	0	0	0	0	0	1	0	0	1
24	93	F	1	0	0	0	0	1	0	0	2
25	76	M	0	0	0	0	0	1	0	1	2
26	89	M	1	0	0	1	0	1	1	1	5
27	78	F	1	0	0	1	0	1	1	0	4
28	89	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
29	73	M	1	0	0	1	0	1	1	1	5
30	76	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
31	94	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
32	82	F	0	0	0	0	0	1	0	0	1
33	83	M	0	0	0	0	0	1	0	1	2
34	91	F	1	1	0	0	0	1	0	0	3
35	81	F	0	0	0	0	0	1	0	0	1
36	73	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
37	71	F	0	0	0	1	0	1	0	0	2
38	96	F	1	0	0	0	0	1	0	0	2
39	79	M	0	1	1	1	0	1	0	1	5

Nota: Questões respondidas Sim (1) e Não (0); critério de alto risco de SAOS = ≥ 3 itens para "Sim".

Fonte: Elaborada pelo autor.

APÊNDICE D - Itens e questões do Índice de Bathel Modificado

Item	Questão	Resposta	Escore
1. Alimentação	1. Dependente. Precisa ser alimentado.		
	2. Assistência ativa durante toda tarefa.		
	Supervisão na refeição e assistência para 3. tarefas associadas (sal, manteiga, fazer o prato).		
	4. Independente, exceto para tarefas complexas como cortar a carne e abrir leite.		
	5. Independente. Come sozinho, quando se põe a comida ao seu alcance. Deve ser capaz de fazer as ajudas técnicas quando necessário.		
2. Higiene pessoal	1. Dependente. Incapaz de encarregar-se da higiene pessoal.		
	2. Alguma assistência em todos os passos das tarefas.		
	3. Alguma assistência em um ou mais passos das tarefas.		
	4. Assistência mínima antes e/ou depois das tarefas.		
	5. Independente para todas as tarefas como lavar seu rosto e mãos, pentear-se, escovar os dentes, e fazer a barba. Inclusive usar um barbeador elétrico ou de lâmina, colocar a lâmina ou ligar o barbeador, assim como alcançá-las do armário. As mulheres devem conseguir se maquiar e fazer penteados, se usar.		

3. Uso do banheiro	1. Dependente. Incapaz de realizar esta tarefa. Não participa.		
	2. Assistência em todos os aspectos das tarefas.		
	Assistência em alguns aspectos como nas		
	3. transferências, manuseio das roupas, limpar-se, lavar as mãos.		
	Independente com supervisão. Pode utilizar qualquer barra na parede ou qualquer		
4. Banho	4. suporte se o necessitar. Uso de urinol à noite, mas não é capaz de esvaziá-lo e limpá-lo.		
	Independente em todos os passos. Se for		
	5. necessário o uso de urinol, deve ser capaz de colocá-lo, esvaziá-lo e limpá-lo.		
	1. Dependente em todos os passos. Não participa.		
	2. Assistência em todos os aspectos.		
	Assistência em alguns passos como a		
	3. transferência, para lavar ou entagar ou para completar algumas tarefas.		
	4. Supervisão para segurança, ajustar temperatura ou na transferência.		
	Independente. Deve ser capaz de executar		
	5. todos os passos necessários sem que nenhuma outra pessoa esteja presente.		

5. Continência do esfíncter anal	1. Incontinente		
	Assistência para assumir a posição		
	2. apropriada e para as técnicas facilitatórias de evacuação.		
	Assistência para uso das técnicas facilitatórias e para limpar-se.		
	3. Frequentemente, tem evacuações acidentais.		
6. Continência do esfíncter vesical	4. Supervisão ou ajuda para pôr o supositório ou enema. Tem algum acidente ocasional.		
	O paciente é capaz de controlar o esfíncter anal sem acidentes. Pode usar um supositório ou enemas quando for necessário.		
	1. Incontinente. Uso de caráter interno.		
	2. Incontinente, mas capaz de ajudar com um dispositivo interno ou externo.		
	Permanece seco durante o dia, mas não à noite, necessitando de assistência de dispositivos.		
7. Vestuário	4. Tem apenas acidentes ocasionais. Necessita de ajuda para manusear o dispositivo interno ou externo (sonda ou cateter).		
	Capaz de controlar seu esfíncter de dia e de noite. Independente no manejo dos dispositivos internos e externos.		
	1. Incapaz de vestir-se sozinho. Não participa da tarefa.		
	2. Assistência em todos os aspectos, mas participa de alguma forma.		
	3. Assistência é requerida para colocar e/ou remover alguma roupa.		
	4. Assistência apenas para fechar botões, zíperes, amarras sapatos, sutiã, etc.		

	O paciente pode vestir-se, ajustar-se e abotoar toda a poupa e dar laço (inclui o uso de adaptações). Esta atividade inclui o colocar de órteses. Podem usar suspensórios, calçadeiras ou roupas abertas. 5.		
8. Transferência da cama-cadeira	1. Dependente. Não participa da transferência. Necessita de ajuda (duas pessoas).		
	Participa da transferência, mas necessita de ajuda máxima em todos os aspectos da transferência. 2.		
	Assistência em algum dos passos desta atividade. 3.		
	Precisa ser supervisionado ou recordado de um ou mais passos. 4.		
	Independente em todas as fases desta atividade. o paciente pode aproximar da cama (com sua cadeira de rodas), bloquear a cadeira, levantar os pedais, passar de forma segura para a cama, virar-se, sentar-se na cama, mudar de posição a cadeira de rodas, se for necessário para voltar e sentar-se nela e voltar à cadeira de rodas. 5.		
9. Escada	1. Incapaz de usar degraus.		
	2. Assistência em todos os aspectos.		
	3. Sobe e desce, mas precisa de assistência durante alguns passos desta tarefa.		
	4. Necessita de supervisão para segurança ou em situações de risco.		
	Capaz de subir e descer escadas de forma segura e sem supervisão. Pode usar corrimão, bengalas e muletas, se for necessário. Deve ser capaz de levar o auxílio tanto ao subir quanto ao descer. 5.		
10. Deambulação	1. Dependente na deambulação. Não participa.		
	2. Assistência por uma ou mais pessoas durante toda a deambulação.		

Manuseio da cadeira de rodas (alternativo para paciente que não deambula)	3.	Assistência necessária para alcançar apoio e deambular.	
	4.	Assistência mínima ou supervisão nas situações de risco ou período durante o percurso de 50 metros.	
	5.	Independente. Pode caminhar, ao menos 50 metros, sem ajuda ou supervisão. Pode usar órtese, bengalas, andadores ou muletas. Deve ser capaz de bloquear e desbloquear as órteses, levantar-se e sentar-se utilizando as correspondentes ajudas técnicas e colocar os auxílios necessários na posição de uso.	
	1.	Dependente na ambulação em cadeira de rodas.	
	2.	Propulsiona a cadeira por curtas distâncias, superfícies planas. Assistência em todo o manejo da cadeira.	
	3.	Assistência para manipular a cadeira para a mesa, cama, banheiro, etc.	
	4.	Propulsiona em terrenos irregulares. Assistência mínima em subir e descer degraus, guias.	
	5.	Independente no uso de cadeira de rodas. Faz as manobras necessárias para se deslocar e propulsiona a cadeira por pelo menos 50 metros.	
Σ₁₋₁₀ dos escores			

Fonte: Centro de Estudos e Atendimentos em Fisioterapia e Reabilitação (CEAFIR – UNESP Presidente Prudente).

APÊNDICE E - Escore para o Índice de Barthel Modificado

Itens		Capacidade Funcional				
		Respostas				
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
		Escore correspondente				
1	Alimentação	0	2	5	8	10
2	Higiene pessoal	0	1	3	4	5
3	Uso do banheiro	0	2	5	8	10
4	Banho	0	1	3	4	5
5	Continência do esfíncter anal	0	2	5	8	10
6	Continência do esfíncter vesical	0	2	5	8	10
7	Vestuário	0	2	5	8	10
8	Transferências (cama e cadeira)	0	3	8	12	15
9	Subir e descer escadas	0	2	5	8	10
	Deambulação	0	3	8	12	15
10	Manuseio da cadeira de rodas (alternativo para paciente que não deambula)	0	1	3	4	5

(1) Dependência total; (2) dependência severa; (3) dependência moderada; (4) dependência leve; (5) Independência.

Valores de referência: dependência total (<20), dependência severa (21-60), dependência moderada (61-90), dependência leve (91-99) e independência (100).

Fonte: Shah et al., 1989.

APÊNDICE F - Dados demográficos e resultados do IBM de cada participante com DA (n=39).

Pacientes	Idade	Gênero	Escore dos itens										$\sum_{1-10}$ escores	Grau de dependência	Condição
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
1	84	F	10	4	8	5	10	10	10	15	10	15	97	Leve	Anda sozinho (a)
2	84	F	10	3	10	4	5	8	2	15	2	12	71	Moderada	Anda sozinho (a)
3	76	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	Total	Anda com assistência
4	88	M	8	4	8	4	10	8	5	15	5	15	82	Moderada	Anda sozinho (a)
5	100	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Total	Acamado (a)
6	82	F	5	0	0	0	0	0	0	8	5	12	30	Severa	Anda sozinho (a)
7	85	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Total	Cadeirante
8	68	M	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5	Total	Cadeirante
9	68	M	2	1	2	0	0	0	0	0	0	0	5	Total	Cadeirante
10	67	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Total	Acamado (a)
11	68	M	10	3	8	3	8	5	5	3	2	8	55	Severa	Anda com assistência
12	82	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Total	Acamado (a)
13	78	F	10	0	8	0	10	10	5	15	10	15	83	Moderada	Anda sozinho (a)
14	83	M	10	0	0	0	0	0	0	15	10	15	50	Severa	Anda sozinho (a)
15	91	F	10	0	0	0	0	0	0	0	2	3	15	Total	Anda com assistência
16	90	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Total	Cadeirante
17	83	F	10	0	0	0	0	0	8	15	10	15	58	Severa	Anda sozinho (a)
18	93	F	10	4	10	3	10	10	10	15	10	15	97	Leve	Anda sozinho (a)
19	90	F	0	0	0	0	0	0	0	15	10	15	40	Severa	Anda sozinho (a)
20	74	M	10	4	10	4	8	8	10	15	10	15	94	Leve	Anda sozinho (a)
21	62	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Total	Cadeirante
22	94	M	8	3	0	1	0	0	2	0	0	0	14	Total	Cadeirante
23	77	F	8	4	5	1	8	8	5	15	10	15	79	Moderada	Anda sozinho (a)
24	93	F	8	4	8	3	8	8	5	8	5	8	65	Moderada	Anda com assistência
25	76	M	0	0	0	0	0	0	0	8	2	3	13	Total	Anda com assistência
26	89	M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Total	Acamado (a)
27	78	F	8	5	0	1	0	0	2	2	2	8	28	Severa	Anda com assistência
28	89	F	5	0	5	0	2	2	0	15	10	15	54	Severa	Anda sozinho (a)
29	73	M	8	4	8	3	8	8	5	8	2	3	57	Severa	Anda com assistência
30	76	F	8	0	2	0	0	2	2	15	10	15	54	Severa	Anda sozinho (a)
31	94	F	10	3	5	3	8	0	5	15	5	15	69	Moderada	Anda sozinho (a)
32	82	F	10	0	2	0	0	0	5	15	10	15	57	Severa	Anda sozinho (a)
33	83	M	10	1	0	0	0	0	0	15	10	15	51	Severa	Anda sozinho (a)
34	91	F	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	Total	Anda com assistência
35	81	F	10	3	8	3	8	0	10	15	10	15	82	Moderada	Anda sozinho (a)
36	73	F	10	0	2	1	0	0	2	15	10	15	55	Severa	Anda sozinho (a)
37	71	F	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	Total	Cadeirante
38	96	F	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	Total	Cadeirante
39	79	M	5	0	2	0	2	8	0	3	8	12	40	Moderada	Anda sozinho (a)

Nota: IBM (escores e grau da deficiência ou independência funcional): < 20 pontos (total), 21-60 pontos (Severa), 61-90 pontos (Moderada), 91-99 (Leve) e 100 pontos (Independência funcional).

Fonte: Elaborada pelo autor.

APÊNDICE G – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A pesquisadora Profa. Dra. Mônica Fernandes Gomes e pesquisadores colaboradores convidam o (a) Senhor(a) para participar do Projeto de Pesquisa: **Avaliação das propriedades físico-químicas da saliva e susceptibilidade ao estresse, em pacientes com doença de Alzheimer** que será realizado no Instituto de Ciência e Tecnologia-Campus de São José dos Campos – Curso de Odontologia, no Centro de Biociências Aplicado a Pacientes com Necessidades Especiais (CEBAPE-UNESP).

Por que é importante este projeto? Considerando que pode haver alterações salivares e disfagia nas pessoas com doença de Alzheimer (DA), esta pesquisa pretende investigar de forma acurada esses aspectos fisiológicos que são muito importantes para a manutenção da saúde bucal e geral, melhor qualidade de vida e, conseqüentemente, inclusão desses indivíduos na sociedade.

Objetivo da pesquisa: Avaliar as propriedades físico-químicas da saliva e susceptibilidade ao estresse de pacientes com doença de Alzheimer.

Descrição crítica dos desconfortos e riscos previsíveis: o método de análise dos parâmetros salivares não oferece quaisquer riscos previsíveis para o paciente. Além disso, qualquer ônus associado à pesquisa será de responsabilidade dos pesquisadores deste estudo.

Descrição dos benefícios e vantagens diretas ao voluntário: Haverá benefício direto ao sujeito de pesquisa. O diagnóstico de alterações salivares permitirá a indicação de medidas preventivas de promoção de saúde adequadas. Além disso, o benefício dar-se-á pela oportunidade de atenção e interação com o sujeito de pesquisa e seus responsáveis, valorizando suas limitações e motivando-o no cuidado com a sua saúde bucal.

Forma de acompanhamento e assistência ao sujeito: Para participar deste estudo, o sujeito da pesquisa necessita apresentar saúde bucal satisfatória. Caso haja necessidade de assistência odontológica curativa no decorrer da pesquisa, esses pacientes terão atendimento odontológico na Clínica Odontológica do ICT-CSJC-UNESP, ou estes serão encaminhados para atendimento odontológico na rede pública de saúde. Caso ocorra algum problema relacionado com esta pesquisa, durante os procedimentos propostos, o voluntário e seu cuidador terão toda a assistência dos pesquisadores, pois a equipe está preparada para lidar com o paciente com doença de Alzheimer. Se for necessário, numa situação emergencial, o paciente será encaminhado e assistido pela pesquisadora responsável e orientadora Profa. Dra. Mônica Fernandes

Gomes para o pronto atendimento mais próximo desta Instituição. Em adição, se houver necessidade de mais esclarecimentos, os sujeitos envolvidos no projeto poderão entrar em contato com a pesquisadora responsável Profa. Dra. Mônica Fernandes Gomes, através do telefone deixado no final deste termo.

Análise salivar: As coletas de saliva serão realizadas na residência do paciente. O sujeito da pesquisa (voluntário) deverá cuspir em recipiente apropriado ou a saliva será sugada por um sugador. As análises da saliva serão realizadas em laboratório, sem a presença do paciente.

Garantia de esclarecimentos: Os responsáveis ou cuidadores e os pacientes terão a garantia que receberão respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos assuntos relacionados à pesquisa, sem qualquer penalidade ou perda dos benefícios. Além disso, pesquisadora responsável assume o compromisso de fornecer informações atualizadas obtidas durante o estudo. A pesquisadora principal Profa. Dra. Mônica Fernandes Gomes pode ser encontrada no endereço à Av. Eng. Francisco José Longo, 777, no telefone: (12) 3947-9086. Ainda, se o responsável ou paciente tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) na Av. Eng. Francisco José Longo, 777, telefone: 3947-9076, e-mail: ceph@ict.unesp.br e denise@ict.unesp.br

Garantia de recusa à participação ou saída do estudo: Os responsáveis e/ou cuidadores têm a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, que será mantido sem penalização e sem quaisquer prejuízos dos benefícios da pesquisa.

Garantia de sigilo: Os responsáveis assinarão o termo de consentimento, para que os resultados obtidos possam ser apresentados em congressos ou em publicações. Os voluntários terão direito à privacidade e a identidade do participante não será divulgada.

Garantia de ressarcimento: A participação nesta pesquisa não acarretará custos para o voluntário e seu responsável e/ou cuidador, bem como não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Garantia de indenização e/ou reparação de danos: Cabe destacar que os procedimentos propostos não apresentam quaisquer riscos de danos às pessoas, um vez que os métodos utilizados são temporários e não invasivos.

Garantia de acesso aos cuidados de saúde: no final do estudo, os pacientes serão devidamente orientados e encaminhados para um tratamento apropriado na rede pública de saúde, sem quaisquer responsabilidades do pesquisador responsável.

Nome do paciente: _____
 SUS: _____
 CPF ou RG: _____
 Nome do responsável: _____
 CPF: _____
 Endereço: _____
 CEP: _____ / Telefone: _____
 Cidade: _____ Estado: _____

CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO:

Eu, _____, responsável pelo paciente: _____, certifico que tendo lido as informações acima, tendo pleno entendimento do que ocorrerá durante a pesquisa e estando suficientemente esclarecido(a) de todos os itens, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim autorizo a execução do trabalho de pesquisa exposto acima.

São José dos Campos, _____ de _____ de 20 ____.

Nome da paciente (por extenso): _____

Nome do responsável (por extenso): _____

Assinatura: _____

ATENÇÃO: A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa do ICT-CSJCAMPOS-UNESP. Endereço: Av. Francisco José Longo, 777 – CEP/UNESP: **12245-000** São José dos Campos – SP. Fone-Fax: (12) 3947-9076. e-mail: ceph@fosjc.unesp.br e denise@ict.unesp.br / site: www.ict.unesp.br/cep

Forma de contato com a pesquisadora:

Fone: (12) 3947-9086 ou (12) 3947-9029 (a/c de Mônica Fernandes Gomes)

e-mail: mfgomes@ict.unesp.br

Endereço:

Instituto de Ciência e Tecnologia – Campus de São José dos Campos – UNESP
 Centro de Biociências Aplicado a Pacientes com Necessidades Especiais – CEBAPE
 Av. Eng. Francisco José Longo, 777 – Cep: 12.245-000
 São José dos Campos - SP

ANEXO A – Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.

UNESP - INSTITUTO DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA -
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da função dos músculos mastigatórios, das variáveis fisiológicas do sono e das propriedades físico-químicas e microbiológicas da saliva em pacientes com Doença de Alzheimer: eletromiografia, polissonografia e salivograma

Pesquisador: Mônica Fernandes Gomes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 82559818.3.0000.0077

Instituição Proponente: Instituto de Ciência e Tecnologia de São José dos Campos - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.598.475

Apresentação do Projeto:

O Projeto propõe estudar condições de participantes com Doença de Alzheimer (DA), tendo em vista que esta patologia tem aumentado a sua incidência de maneira progressiva com o envelhecimento da população mundial, tornando-se um problema de saúde pública. Esta condição caracteriza-se por alterações neurodegenerativas que geram prejuízo das funções cognitivas, especialmente a perda de memória recente, alterações comportamentais, distúrbios de linguagem e raciocínio, apatia, desorientação no tempo e no espaço, diminuição de habilidades motoras e do autocuidado. Por ser um processo de contínua deterioração, a evolução do quadro resulta em grave comprometimento da atividade de vida diária do paciente, chegando à sua completa dependência. Dentre essas complicações estão desordens associadas aos músculos mastigatórios, resultando em problemas na mastigação e deglutição, com consequente má nutrição, desidratação, perda de peso e pneumonias aspirativas recorrentes, que podem levar o indivíduo a óbito.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo geral do estudo será avaliar as funções dos músculos mastigatórios, as variáveis fisiológicas do sono e as propriedades físico-químicas e microbiológicas da saliva em pacientes com doença de Alzheimer, por meio de eletromiografia, polissonografia, salivograma e aplicação

Endereço: Av. Engº Francisco José Longo 777
Bairro: Jardim São Dimas **CEP:** 12.245-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DOS CAMPOS
Telefone: (12)3947-9078 **Fax:** (12)3947-9010 **E-mail:** ceph@fosjc.unesp.br

UNESP - INSTITUTO DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA -
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS



Continuação do Parecer: 2.598.475

de questionários específicos para avaliar o risco para SAOS e a qualidade do sono.

O estudo tem como objetivos específicos:

- Obter os padrões da atividade elétrica dos músculos masseter direito e esquerdo (porção superficial) e temporal direito e esquerdo (porção anterior) em pacientes com doença de Alzheimer, por meio da eletromiografia de superfície;
- Obter os padrões das variáveis fisiológicas do sono em pacientes com doença de Alzheimer, por meio de polissonografia;
- Avaliar a quantidade de fluxo salivar, níveis de pH, as características da viscosidade e coloração da saliva em pacientes com doença de Alzheimer;
- Determinar os níveis de concentração de cortisol na saliva para verificar a susceptibilidade ao estresse em pacientes com doença de Alzheimer;
- Avaliar o risco para ocorrência de pneumonia aspirativa em pacientes com doença de Alzheimer, utilizando como indicador a espécie bacteriana *Pseudomonas aeruginosa*;
- Avaliar a sonolência, o risco de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), a qualidades do sono do paciente com Doença de Alzheimer, mediante aplicação e análise de questionários específicos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O Projeto descreve baixo risco podendo causar algum desconforto, uma vez que os métodos de análises (eletromiografia, polissonografia e análise dos parâmetros salivares) não oferecem quaisquer riscos previsíveis para o paciente. Os exames clínicos seguirão os passos da rotina clínica, utilizando-se de instrumental e materiais adequados e esterilizados.

Benefícios:

O Projeto descreve como benefícios e vantagens diretas ao voluntário a indicação de medidas preventivas de promoção de saúde e o encaminhamento para terapias de suporte adequadas com intuito de mitigar as comorbidades dos pacientes com DA que apresentam distúrbios fisiológicos da mastigação, da deglutição e do sono, além da susceptibilidade à pneumonia aspirativa e ao estresse. Além disso, o benefício dar-se-á pela oportunidade de atenção e interação com o sujeito de pesquisa e seus responsáveis, valorizando suas limitações e motivando-o no cuidado com a sua saúde bucal. Outros benefícios seriam novos conhecimentos adquiridos sobre as disfunções mastigatórias, disfagia e distúrbios do sono em pacientes com DA e a correlação entre essa

Endereço: Av. Engº Francisco José Longo 777
Bairro: Jardim São Dimas **CEP:** 12.245-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DOS CAMPOS
Telefone: (12)3947-9078 **Fax:** (12)3947-9010 **E-mail:** ceph@fosjc.unesp.br

UNESP - INSTITUTO DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA -
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS



Continuação do Parecer: 2.598.475

doença, o estresse emocional e a pneumonia aspirativa. Adicionalmente, este projeto mantém vínculo educacional, abordando temas como “Correlação entre a doença de Alzheimer e a fisiologia mastigatória, de deglutição e do sono”, em palestras previamente programadas com os sujeitos da pesquisa e seus responsáveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto relevante que propõe a participação de 30 voluntários com Doença de Alzheimer, com cálculo do poder da amostra baseado no estudo de Giannasi et al. (2015), sendo que os sujeitos da pesquisa, com diagnóstico estabelecido, contarão com acompanhamento odontológico com aprofundamento anamnésico para verificação da saúde geral e bucal. Os cuidadores do paciente portador de DA terão a oportunidade de adquirir novos conhecimentos que auxiliam no manejo adequado das dificuldades mastigatórias.

Ressalva-se que para participar do projeto, em questão, o sujeito deverá apresentar saúde bucal. A aquisição dos dados será feita de acordo com o número de registro no Centro de Biociências Aplicado a Pacientes com Necessidades Especiais (CEBAPE) do Instituto de Ciência e Tecnologia – Campus de São José dos Campos – UNESP (ICT-CSJC-UNESP). o Projeto conta com uma equipe de cinco profissionais, além do pesquisador responsável, sendo que todas as atividades de coleta de dados serão realizadas por alunos de pós-graduação e pesquisadores voluntários do CEBAPE previamente treinados e calibrados, auxiliados, por vezes, por alunos de graduação do ICT-CSJC-UNESP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE reformulado apresentado conta com palavrado mais simplificado, com vocabulário não técnico, explicando detalhadamente a metodologia de coleta dos exames de eletromiografia, polissonografia e análise dos parâmetros salivares e onde serão coletados.

Os documentos apresentados descrevem claramente para o participante da pesquisa como se dará a assistência odontológica curativa, sendo que: “Caso haja necessidade de assistência odontológica curativa no decorrer da pesquisa, esses pacientes terão atendimento odontológico domiciliar (homecare) pelos alunos de pós-graduação e pesquisadores voluntários e profissionais do PROAC, vinculado ao CEBAPE/ICT-CSJC-UNESP. Outras alternativas de assistência à saúde bucal serão na Clínica Odontológica do ICT-CSJC-UNESP, ou se não for possível, por conta da complexidade do caso, estes serão encaminhados para atendimento odontológico na rede pública de saúde.

Esta pesquisa conta com o TCLE adequado para pacientes portadores de DA estágio leve; o TCLE adequado para pacientes portadores de DA estágio moderado e avançado, direcionando a

Endereço: Av.Engº Francisco José Longo 777
Bairro: Jardim São Dimas **CEP:** 12.245-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DOS CAMPOS
Telefone: (12)3947-9078 **Fax:** (12)3947-9010 **E-mail:** cep@fosjc.unesp.br

**UNESP - INSTITUTO DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA -
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS**



Continuação do Parecer: 2.598.475

autorização de participação do sujeito ao seu responsável legal, e conta também com o Termo de Assentimento.

Os Termos apresentados esclarecem ao participante da pesquisa e aos seus responsáveis legais, de forma adequada, sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades.

Recomendações:

ND

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram adequadas conforme descrito no Formulário de Resposta às Pendências do CEP/H-ICT-CSJC-UNESP.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Colegiado acata o parecer do(a) Relator(a).

O (a) pesquisador(a) irá receber e-mail da Secretaria do CEPH-ICT-CAMPUS DE SJCAMPOS-UNESP, para envio de relatórios parciais/final, para não incorrer na penalidade de não o fazendo, em não ter novas submissões avaliada pelo Comitê de Ética, até que sane a pendência de envio do relatório, na forma de notificação através do sistema da Plataforma Brasil. Obs:- No site do www.ict.unesp.br – Comitê de Ética Envolvendo Seres Humanos, encontrará o formulário para envio do Relatório parcial/final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1069267.pdf	07/03/2018 11:00:25		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_reformulado.docx	07/03/2018 10:31:45	Mônica Fernandes Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_reformulado_leve.docx	07/03/2018 10:31:17	Mônica Fernandes Gomes	Aceito
TCLE / Termos de	tcle_reformulado_moderado_severo.	07/03/2018	Mônica Fernandes	Aceito

Endereço: Av.Engº Francisco José Longo 777

Bairro: Jardim São Dimas

CEP: 12.245-000

UF: SP

Município: SÃO JOSE DOS CAMPOS

Telefone: (12)3947-9078

Fax: (12)3947-9010

E-mail: ceph@fosjc.unesp.br

UNESP - INSTITUTO DE
CIÊNCIA E TECNOLOGIA -
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS



Continuação do Parecer: 2.598.475

Assentimento / Justificativa de Ausência	docx	10:29:01	Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	termo_assentimento.docx	07/03/2018 10:28:21	Mônica Fernandes Gomes	Aceito
Outros	formulario_resp_pendencia.doc	07/03/2018 10:27:56	Mônica Fernandes Gomes	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	29/01/2018 17:29:49	Mônica Fernandes Gomes	Aceito
Outros	QUESTIONARIO.docx	29/01/2018 17:06:37	Mônica Fernandes Gomes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	29/01/2018 17:06:22	Mônica Fernandes Gomes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	29/01/2018 17:06:02	Mônica Fernandes Gomes	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO JOSE DOS CAMPOS, 13 de Abril de 2018

Assinado por:
Denise Nicodemo
(Coordenador)

Endereço: Av.Engº Francisco José Longo 777

Bairro: Jardim São Dimas

CEP: 12.245-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DOS CAMPOS

Telefone: (12)3947-9078

Fax: (12)3947-9010

E-mail: ceph@fosjc.unesp.br