

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA ATIVIDADE FÍSICA

ELISANGELA MACEDO GARA DA SILVA

**Aspectos cognitivos e polimorfismo da apolipoproteína E
em indivíduos sedentários no lazer com apneia obstrutiva do sono**

São Paulo

2022

ELISANGELA MACEDO GARA DA SILVA

**Aspectos cognitivos, polimorfismo da apolipoproteína E
em indivíduos sedentários no lazer com apneia obstrutiva do sono**

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física.

Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 09 de novembro de 2022.

A versão original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca da EACH/USP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD), de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

Área de Concentração:
Atividade Física, Saúde e Lazer.

Orientadora:
Prof^a. Dr^a. Linda Massako Ueno Pardi

São Paulo

2022

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

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Escola de Artes, Ciências e Humanidades,
com os dados inseridos pelo(a) autor(a)
Brenda Fontes Malheiros de Castro CRB 8-7012; Sandra Tokarevicz CRB 8-4936

Macedo Gara da Silva, Elisangela
Aspectos cognitivos, polimorfismo da
apolipoproteína E em indivíduos sedentários no lazer
com apneia obstrutiva do sono / Elisangela Macedo
Gara da Silva; orientador, Linda Massako Ueno
Pardi. -- São Paulo, 2022.
77 p.

Dissertacao (Mestrado em Ciencias) - Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física, Escola
de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de
São Paulo, 2022.
Versão corrigida

1. Apneia do sono. 2. Funcionamento cognitivo.
3. Apolipoproteína épsilon 4. I. Pardi, Linda
Massako Ueno, orient. II. Título.

Nome: SILVA, Elisangela Macedo Gara da

Título: Aspectos cognitivos, polimorfismo da apolipoproteína E em indivíduos sedentários no lazer com apneia obstrutiva do sono

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Atividade Física.

Área de Concentração:
Atividade Física, Saúde e Lazer.

Aprovado em: 09 / 11 / 2022

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a Ana Amelia Benedito Silva

Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades

Prof. Dr. Felipe Xerez Cepêda Fonseca

Instituto do Coração. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Prof^a. Dr^a Linda Massako Ueno Pardi

Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades

Dedico este trabalho a meus pais Maria Helena (*in memory*) e Claudio por ter me ensinado a importância do estudo, meu esposo Ricardo e meu filho Guilherme, por todo amor e apoio que sempre dedicaram a mim, e nunca me deixar desistir dos meus sonhos. Aos meus irmãos Ricardo e Elizabete, aos meus familiares por me incentivar e torcer pelo meu sucesso. Aos meus amigos mais chegados que irmãos: Vasti e Luís Carlos por sempre me apoiar e dar exemplo para continuar a perseverar mesmo que o caminho seja difícil e árduo. Enfim, todos vocês que me ajudaram a ter paciência e resiliência ao longo dessa trajetória, por isso, cheguei até aqui e sei que posso ir além do que eu possa imaginar.

Agradecimentos

Agradeço a Deus, no qual minha fé está firmada em Jesus Cristo. Agradeço especialmente à minha orientadora, prof^a. Dr^a. Linda Massako Ueno Pardi, que me acompanha desde a graduação, na iniciação científica, aprimoramento, congressos, simpósios, projetos de pesquisa e com muita paciência, sempre orientando e colaborando comigo, contribuindo para o meu crescimento profissional, acadêmico e pessoal. Agradeço aos meus amigos do grupo de pesquisa Renan Guerra, Rosyvaldo Ferreira, Larissa Matheus, Mariana Siqueira e Thiago Goya, por toda colaboração e amizade de vocês. Agradeço aos amigos e professores que fiz no decorrer da graduação, aprimoramento e do mestrado, em especial M^a. Nadjila Tejo Machado e Rose Ribeiro, eu nunca vou esquecer todos os maravilhosos e difíceis momentos que passamos juntas. Agradeço também a todos que contribuíram para a realização deste sonho, aos participantes do estudo, aos professores da Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo (USP), professores e profissionais integrantes do Instituto do Coração (INCOR) e a Escola de Educação Permanente (EEP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP) e a todos os amigos, familiares que sempre se dispuseram a contribuir de uma forma ou de outra, sou muito grata a todos!

RESUMO

SILVA, Elisangela Macedo Gara da. **Aspectos cognitivos e polimorfismo da Apolipoproteína E em indivíduos sedentários no lazer com apneia obstrutiva do sono.** 2022. 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022. Versão corrigida.

Estudos conflitantes avaliaram associações entre o alelo polimórfico da apolipoproteína *epsilon* 4 (ApoE4) e o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono (AOS) ou declínio cognitivo. O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência do polimorfismo ApoE4 nos parâmetros do sono e no funcionamento cognitivo na AOS moderada a grave. Doze indivíduos com índice de apneia e hipopneia (IAH) < 14,9 eventos/h e 42 indivíduos com IAH ≥ 15 eventos/h de sono foram submetidos à genotipagem, avaliação cognitiva (atenção, controle inibitório, funções frontais, velocidade de processamento, memória episódica) e questionário de atividade física (IPAQ). Conforme o esperado, o IAH e o índice de despertar foram maiores e a saturação mínima de O₂ foi menor nos grupos AOS (p=0,001), independentemente da ApoE4. Os resultados dos parâmetros cognitivos também foram piores para velocidade de processamento no teste *Digit Symbol Test* e atenção no *Stroop Color Word Test*, SCWT - Parte 2 na AOS quando comparado ao grupo IAH < 14,9 eventos/h de sono, independentemente da presença da ApoE4. Portadores de ApoE4 associada à AOS apresentaram memória pior (p=0,038) avaliada pelo *Rey Auditory Verbal Learning Test* em comparação com os não portadores de ApoE4. Em conclusão, o estudo sugere que os parâmetros do sono, domínios de velocidade de processamento e atenção foram piores na AOS moderada a grave em comparação com o grupo IAH < 14,9 eventos/h, independentemente da ApoE4. A presença da AOS em portadores de ApoE4 revelou pior memória episódica quando comparado ao grupo AOS não portadores de ApoE4. Assim, as intervenções para reduzir a gravidade da AOS devem incluir a redução dos déficits cognitivos, levando em consideração o polimorfismo ApoE4.

Palavras-chave: Apneia do sono. Funcionamento cognitivo. Apolipoproteína *epsilon* 4.

ABSTRACT

SILVA, Elisangela Macedo Gara da. **Cognitive aspects and apolipoprotein E polymorphism in sedentary leisure-time individuals with obstructive sleep apnea.** 2022. 77 f. Dissertation (Master of Science) – School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, São Paulo, 2022. Corrected version.

Conflicting studies have evaluated associations between the apolipoprotein *epsilon* 4 (ApoE4) polymorphic allele and the diagnosis of obstructive sleep apnea (OSA) or cognitive decline. The present study aimed to evaluate the influence of ApoE4 polymorphism on sleep parameters and cognitive functioning in moderate to severe OSA. Twelve individuals with apnea hypopnea index (AHI) < 14,9 events/h and 42 individuals with AHI ≥ 15 events/h of sleep under went the genotyping, cognitive evaluation (attention, inhibitory control, frontal functions, processing speed, episodic memory), and international physical activity questionnaire (IPAQ). As expected, the results of the AHI and arousal index were higher and the minimum O₂ saturation was lower in OSA groups AOS (p=0.001), regardless of ApoE4. The results of cognitive parameters were also worse for processing speed in the Digit Symbol Test and attention in the Stroop Color Word Test, SCWT – Part 2 in the OSA than those in the AHI < 14,9 events/h of sleep group, regardless of the ApoE4 carriers. Carriers of ApoE4 associated with OSA had worse (p=0.038) memory as evaluated by the Rey Auditory Verbal Learning Test compared with the ApoE4 non carriers. In conclusion, the study suggests that sleep parameters, processing speed, and attention domains were worse in moderate to severe OSA compared with the AHI < 14,9 events/h group, regardless of ApoE4. The OSA with ApoE4 carriers revealed worse episodic memory than those observed in the OSA non ApoE4 carriers. Thus, interventions to reduce the severity of OSA should include the reduction of cognitive deficits, taking into account the ApoE4 polymorphism.

Keywords: Sleep apnea. Cognitive functioning. Apolipoprotein epsilon 4.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxo de participantes	36
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características demográficas, antropométricas basais de todos os indivíduos	37
Tabela 2 –	Distribuição genotípica do polimorfismo da ApoE4 nos grupos	38
Tabela 3 –	Parâmetros do sono de todos os indivíduos	39
Tabela 4 –	Resultados cognitivos dos indivíduos nos grupos	40
Tabela 5 –	Resultados dos testes cognitivos nos indivíduos sem a presença do polimorfismo da ApoE4	42
Tabela 6 –	Parâmetros do sono dos indivíduos sem a presença do polimorfismo da ApoE4 ..	43
Tabela 7 –	Parâmetros do sono de indivíduos com e sem ApoE4 e indivíduos com AOS moderada a grave	44
Tabela 8 –	Resultados dos testes cognitivos entre indivíduos com e sem o polimorfismo da ApoE4 com AOS moderada a grave	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
ApoE4	Apolipoproteína do alelo <i>epsilon</i> 4
A β	Beta amilóide
CM	Centímetros
DA	Doença de Alzheimer
F	Feminino
FAB	<i>Frontal assessment battery</i> – bateria de avaliação frontal
GO-NO GO	Teste vai - não vai
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IMC	Índice de massa corporal
INCOR	Instituto do Coração
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
M	Masculino
MCP	Memória de curto prazo
MEEM	Miniexame do estado mental
MLP	Memória de longo prazo
Min	Minutos
Min/sem.	Minutos por semana
n	Número de indivíduos da amostra

N1	Estágio 1 do sono
N2	Estágio 2 do sono
N3	Estágio 3 do sono
NREM	<i>Non rapid eye movement</i> – movimento não rápido dos olhos
O ₂	Oxigênio
PSG	Polissonografia tradicional noturna
QI	Quociente de inteligência
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> – Teste Rey Aprendizagem Verbal
REM	<i>Rapid eye movement</i> – movimento rápido dos olhos
SCWT	<i>Stroop color word test</i>
SDE	Sonolência diurna excessiva
S	Segundos
SDMT	<i>The symbol digit modalities test</i>
SKT	<i>Syndrome Kurz Test</i>
ApoE4 ⁽⁻⁾	Sem apolipoproteína do alelo <i>épsilon</i> 4
ApoE4 ⁽⁺⁾	Com apolipoproteína do alelo <i>épsilon</i> 4

LISTA DE SÍMBOLOS

\geq	Maior ou igual a
%	Porcentagem
\leq	Menor ou igual a
$>$	Maior que
*	Asterisco
$<$	Menor que
=	Igual a
\pm	Mais ou menos
x^2	Chi quadrado
p	Valor significativo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	COGNIÇÃO	18
1.2	DÉFICITS COGNITIVOS NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	23
1.3	ARQUITETURA DO SONO E ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS ...	25
1.4	APOLIPOPROTEÍNA E4, DÉFICITS COGNITIVOS NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	26
2	HIPÓTESE E OBJETIVOS	27
2.1	OBJETIVO GERAL	27
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3	MÉTODO	28
3.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
3.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
3.3	PROCEDIMENTOS	29
3.4	POLISSONOGRFIA NOTURNA CONVENCIONAL	30
3.5	AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL (IPAQ)	30
3.5.1	Quociente de Inteligência	31
3.5.2	Miniexame do Estado Mental	32
3.5.3	Teste de Trilhas	32
3.5.4	Teste de Dígitos	32
3.5.5	Teste Códigos	33
3.5.6	Stroop Color Word Test	33
3.5.7	Bateria de Avaliação Frontal	33
3.5.8	Rey Auditory Verbal Learning Test	34
3.5.9	Teste Breve de Performance Cognitiva	34
3.6	GENOTIPAGEM PARA O POLIMORFISMO DA APOE	34
3.7	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	35
4	RESULTADOS	36
4.1	POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA (APOE4)	37
4.2	ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR	46
5	DISCUSSÃO	47

6	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	52
7	CONCLUSÕES	54
	REFERÊNCIAS	55
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	67
	ANEXO A - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA	70

1 INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é definida por uma obstrução do fluxo de ar nas vias aéreas superiores, pois, ocorre um relaxamento do tônus da musculatura e dos tecidos moles na região da faringe durante o sono, essa queda na respiração é medida pela cânula nasal no exame da polissonografia noturna (PSG). As apneias são definidas como uma queda $\geq 90\%$ da amplitude do sensor respiratório, com duração mínima de 10 segundos (s). Enquanto a hipopneia é definida como uma redução $\geq 50\%$ no fluxo de ar e duração mínima de 10s, associado à dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ e/ou despertar (ACADEMIA AMERICANA DE MEDICINA DO SONO, 2016, 1999; PHILLIPS, 2013) ou 30% de redução do fluxo de ar associada a $\geq 4\%$ de dessaturação de oxigênio (IBER *et al.*, 2007); e ainda como 30% de redução no fluxo de ar associado a $\geq 3\%$ de dessaturação de oxigênio e/ou despertar, com duração mínima de 10 s (BERRY *et al.*, 2012).

O índice de apneia-hipopneia (IAH) é calculado somando o número de eventos respiratórios - apneias e hipopneias. O IAH é um parâmetro da gravidade da AOS, sendo que o IAH entre 5 e 14,9 eventos/hora de sono é classificado como leve, o IAH ≥ 15 a $\leq 29,9$ eventos/hora de sono é moderado e o IAH ≥ 30 eventos/hora de sono é classificado como grave (KAPUR *et al.*, 2017; ROSENBERG *et al.*, 2013; TANIGAWA *et al.*, 2006; DEMPSEY *et al.*, 2010).

A prevalência da AOS moderada a grave em homens é de 10% entre 30 - 49 anos de idade; 17% entre os homens de 50 - 70 anos de idade; 3% entre as mulheres de 30 - 49 anos de idade e 9% entre as mulheres de 50 - 70 anos de idade (PEPPARD *et al.*, 2013).

Estudos recentes dos Estados Unidos e da Europa sugeriram que entre 14% e 49% dos homens de meia idade podem ter AOS clinicamente relevantes (GARVEY *et al.*, 2015). Estudos têm mostrado que a AOS pode ser mediada por fatores genéticos (SCHWAB, 2005) relacionados à obesidade e distribuição de gordura corporal (KALRA *et al.*, 2007; GARVEY *et al.*, 2015); prejuízo do controle muscular das vias respiratórias superiores; problemas relacionados à morfologia craniofacial e redução no tamanho mandibular (KAPARIANOS *et al.*, 2006).

No estudo com a população brasileira que incluiu adultos residentes na região metropolitana de São Paulo, mostrou que a prevalência de AOS foi de 40,6% em homens e 26,1% em mulheres (TUFIK *et al.*, 2010). Nesse estudo os autores observaram que um em cada três residentes, ou seja, 32,8% preencheram os critérios para AOS. A prevalência do IAH inferior a 5 eventos por hora estava presente em 61,8% dos indivíduos; 21,3%

apresentaram IAH entre 5 e 15 e 16,9% apresentaram IAH maior ou igual a 15 eventos. Neste estudo, além do IAH foram considerados alguns sintomas: sonolência: 55%, fadiga: 38,9%, roncos: 20,5% e interrupções na respiração: 29,2%. Quanto à prevalência da AOS com IAH superior ou igual a 15 eventos foi visto maior prevalência em homens, em indivíduos com sobrepeso, obesos de ambos os gêneros e com o aumento da idade (TUFIK *et al.*, 2010).

Os estudos mostram que a prevalência de distúrbios respiratórios do sono, incluindo a AOS, vem aumentando nos últimos anos. Em geral, grande parte da população com AOS não é diagnosticada, mesmo sendo uma patologia com taxas elevadas de morbidade e mortalidade (YOUNG *et al.*, 2008; 2009; SIMPSON *et al.*, 2012). Os indivíduos com AOS não diagnosticados apresentam maior risco de morte ou acidente vascular encefálico (YAGGI *et al.*, 2005; AYAS *et al.*, 2016) sendo o risco de eventos cardiovasculares aumentado três vezes em indivíduos com AOS grave, não tratado em comparação a indivíduos saudáveis (MARIN *et al.*, 2005).

As consequências cardiovasculares que incluem hipertensão (PEPPARD *et al.*, 2000; TKACOVA *et al.*, 2014; YOUNG *et al.*, 2008; PARATI *et al.*, 2013), infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (CAPAMPANGAN *et al.*, 2010) e alterações metabólicas (LEVY *et al.*, 2009) tem ocorrido com maior frequência em indivíduos com AOS sem tratamento, sendo que estas consequências em parte são atribuídas ao aumento da aterosclerose neste grupo (ATKESON, 2008).

A AOS tem sido associada muitas vezes com sonolência excessiva diurna (SDE), (LÉGEER *et al.*, 2020; YOUNG *et al.*, 2008) e pode levar consequências deletérias, tais como déficits neurocognitivos (TORELLI *et al.*, 2011; MACEY *et al.*, 2013).

Os eventos repetidos de hipóxia e reoxigenação durante os episódios de AOS induzem ao aumento do estresse oxidativo e do processo inflamatório (OHGA *et al.*, 2003; LAVIE, 2012). O processo inflamatório aumentado em modelo animal e indivíduos com AOS foi associado à neurodegeneração (MCLAURIN *et al.*, 1995; NAIR *et al.*, 2011) e déficits cognitivos (AYALON *et al.*, 2009) que abrangem atenção, memória, função executiva, velocidade de processamento de informações (YAOUHI *et al.*, 2009), déficit da velocidade psicomotora, que levam ao aumento dos acidentes automobilístico-ocupacionais (KARIMI *et al.*, 2015; RAJARATNAM *et al.*, 2013), diminuição significativa da qualidade de vida (VISSER *et al.*, 2003; ENGLEMAN *et al.*, 2004; SICCOLI *et al.*, 2008) e redução da sobrevivência (MARSHALL *et al.*, 2008). A maioria dos estudos relata prejuízos mais evidentes nos casos mais graves. Embora seja difícil estabelecer com segurança uma relação linear entre o grau de AOS e alterações neurocognitivas (BRUIN *et al.*, 2010; KRAMER *et al.*, 2002).

1.1 COGNIÇÃO

De uma forma bem simplificada, assumimos que a cognição é a maneira pela qual o cérebro entende, aprende, recorda e raciocina a respeito de toda informação capturada por meio dos cinco sentidos: visão, audição, olfato, paladar e tato. É o processo da obtenção do conhecimento construído (KANDEL *et al.*, 2000).

A cognição está envolvida em vários processos como: a fala, os movimentos e pensamentos dos indivíduos, entre outros. Para compreender como os indivíduos pensam, se comportam, sentem e agem, também é imprescindível entender como ocorre à ação integrativa do cérebro, ou seja, a atividade constante e simultânea de conjuntos diferentes de neurônios que formam a cognição (KANDEL *et al.*, 2000). Os principais domínios cognitivos são classificados como: atenção, velocidade de processamento de informações, habilidades visuoespaciais, memória e funções executivas (LEZAK, 1982; PETERSEN; POSNER, 2012).

A atenção corresponde a um conjunto de processos que levam a seleção ou escolha, de forma a priorizar etapas no processamento de certas categorias de informações; isto é, “atenção” é o termo que se refere aos mecanismos pelos quais se dá tal seleção, capaz de responder a estímulos que são mais significativos, mantendo o foco em uma tarefa sem interferências (RAZ; BUHLE *et al.*, 2006, BRUIN *et al.*, 2010). Ainda, ter atenção é a habilidade de perceber mudanças externas, de expressar interesse por essas mudanças e, também, inibir as possíveis interferências de outros estímulos (PETERSEN; POSNER, 1990, 2012).

Para Lezak (1995), a atenção está relacionada à recepção dos estímulos e de como ocorre o processamento do que foi captado, em que o organismo pode responder ao estímulo, seja internamente ou externamente.

Luria (1980) comenta que qualquer atividade só é possível quando não selecionamos toda a grande quantidade de informações que chegam, portanto, é imprescindível e necessária essa capacidade seletiva da atenção para conseguir organizar e planejar as ações simples e complexas.

A atenção (Woodruff-Pak, 1997) pode ser compreendida em 4 classificações descritas a seguir. Atenção seletiva é a capacidade de selecionar um estímulo dentre vários outros, incluindo a ausência de sinais, sejam eles externos ou internos; capacidade de fazer sobressair um ou dois estímulos ou ideias, enquanto a consciência suprime os estímulos que competem ou dispersam a atenção, pois é preciso focar atenção em uma tarefa e ignorar os outros estímulos ao redor. Porque os indivíduos têm uma capacidade reduzida para o domínio da

atenção, então, a supressão de estímulos desnecessários é fundamental. Os mecanismos neurais de supressão e de inibição auxiliam os indivíduos a atentar somente para fatores que necessitam serem codificados, como aqueles em que vão aprender uma nova informação. Portanto, a atenção seletiva é conduzida tanto pela operação interna nos pensamentos, quanto pela externa em ações. Por exemplo, um diálogo em um ambiente barulhento, a atenção seletiva é utilizada como habilidade de selecionar o que de fato é importante. Atenção sustentada é a capacidade de manter o foco da atenção ao longo do tempo. É normalmente conhecida como concentração. Para resolver um cálculo matemático complexo, por exemplo, é necessária a atenção sustentada. Já a atenção dividida envolve a habilidade de responder a mais de um estímulo num dado momento ou a múltiplos elementos, operações dentro de uma atividade, como em uma atividade mental complexa. Um exemplo prático é quando queremos acompanhar dois diálogos paralelos. Atenção alternada refere-se às modificações do foco, porém de modo repetitivo.

Então, temos a soma de todos os processos atencionais que envolvem: nível de excitabilidade ou de resposta aos estímulos em relação aos órgãos sensoriais; percepção ou busca de estímulos; habilidade de focar; estado de vigília; poder de resistir à interferência, dentre outras (MESULAM, 2000).

Para esses autores a divisão da atenção em tipos é simplesmente teórica e qualquer atividade mental que exija atenção, envolve mais de um tipo (LEZAK *et al.*, 2004; MUIR, 1996; BRUIN *et al.*, 2010).

Estudos verificaram que indivíduos mais velhos apresentaram prejuízo maior no desempenho principalmente em tarefas de atenção seletiva, pois houve dificuldade em inibir o processamento de estímulos irrelevantes bem como em tarefas de atenção dividida, quando uma segunda tarefa foi adicionada. A atenção parece estar associada ao bom funcionamento do lobo frontal, e especula-se que alterações neurobiológicas nessa área sejam as responsáveis por déficits de atenção (WOODRUFF-PAK, 1997). Além disso, as variadas tarefas diárias estão muito relacionadas com os processos e habilidades atencionais bem como as habilidades visuoespaciais e a memória.

A manutenção das habilidades visuoespaciais é indispensável para algumas habilidades como cópia de figuras; encaixe de objetos em blocos; orientação no espaço para executar uma sequência de ações; compreensão de um mapa geográfico; mensurar a distância espacial entre objetos, dentre outras (WOODRUFF-PAK, 1997). Essas modalidades sensoriais são complexas e formam as habilidades visuoespaciais das quais também pretendemos avaliar no presente estudo (FREITAS, 2013), pelo teste Trilhas, parte B.

Por sua vez, existem outras áreas importantes, a área de associação límbica, regulam a expressão emocional e a formação da memória, ou seja, caso o impacto emocional de um evento seja importante ele será determinante para ficar armazenado na memória (KANDEL *et al.*, 2000). Memória é o domínio que representa nossa capacidade de registrar, armazenar, reter e recuperar informações (FREITAS, 2013). De acordo com Xavier (1993) “a memória apresenta-se como um conjunto de habilidades formadas por diferentes componentes do sistema nervoso”. Esses componentes funcionam de forma independente, porém, cooperativa. A natureza da informação processada por esses componentes parece diferir, bem como os mecanismos envolvidos na aquisição, manutenção e evocação da informação armazenada. Além disso, temos o aprendizado de novos conteúdos e obtenção das experiências anteriores que podem levar às alterações do comportamento.

O planejamento das atividades, dos processos mentais e da capacidade de processar tanto informação não motora quanto motora de áreas diversas do cérebro, é descrita simplesmente como sendo importante para elaboração dos pensamentos e, por sua vez, armazenar em curto prazo “memórias de trabalho” que são usadas para combinar pensamentos enquanto eles estão sendo processados no cérebro (KANDEL *et al.*, 2000). Simplificando, existem alguns tipos de memória, os principais são: memória de longo prazo (MLP) e memória de curto prazo (MCP). A MCP é a que mantém as informações que serão usadas imediatamente, também chamadas de memória de trabalho (ATKINSON *et al.*, 1968). Enquanto a MLP permite manter as informações por mais tempo (SQUIRE, 1986, 1987; BADDELEY, 1986).

A memória de trabalho tem uma característica específica, que é o armazenamento temporário das informações e serão utilizadas para a manutenção de todas as tarefas cognitivas, dentre elas, raciocínio, cálculos matemáticos, leitura, linguagem e planejamento (GYTON *et al.*, 2006).

A manutenção dessas informações pode ser prejudicada, pois quando há disputa da atenção, como por exemplo, se a memória de trabalho estiver sobrecarregada de informações e o indivíduo tenta realizar duas tarefas similares, concomitantemente, sendo assim, como o sistema tem capacidade limitada, a informação é armazenada apenas enquanto for útil lembrar, do contrário, a informação tende a ser desprezada após o uso (XAVIER, 1993; PETERSEN; POSNER, 2012).

O bom desempenho desse sistema exige a integridade do córtex frontal. Portanto, caso ocorra uma lesão frontal, isso pode prejudicar a capacidade da memória de trabalho em definir

o que precisa ou não ser memorizado e impedir adequação das próximas etapas de memorização de informações mais complexas (XAVIER, 1993).

A memória de trabalho está inserida na MCP, assim como a memória imediata, que envolve a manutenção da informação por um rápido período na ausência de processamento (FREITAS, 2013; KANDEL *et al.*, 2000).

A MLP engloba as modificações mais complexas e permanentes que alteram as estruturas das conexões sinápticas, delimitando-se em dois tipos: memória explícita - memória declarativa e memória implícita - memória de procedimentos. A memória explícita está relacionada com o conteúdo da informação que pode, portanto, ser descrito verbalmente; ela pode ser classificada, ainda, em episódica e semântica (FREITAS, 2013; KANDEL *et al.*, 2000).

A memória episódica está relacionada à informação com cenário espacial e temporal específico, por exemplo, a lembrança dos episódios ocorridos durante um evento na infância ou até mesmo uma situação que nos permite evocar o que aconteceu num dado momento e local de uma viagem de férias; desse modo, ela é autobiográfica. Enquanto a memória semântica é responsável por consolidar o conhecimento por meio do significado das palavras, aquilo que aprendemos - os conceitos e categorias, como por exemplo, quando expressamos os conhecimentos gerais que aprendemos na aula de história do Brasil. Em geral todo conhecimento semântico com o aumento da idade, tende a aumentar, porém a velocidade, precisão do alcance a esse conhecimento diminuem, provavelmente até pela extensão do arquivo.

A memória explícita é dependente do bom funcionamento de estruturas do sistema nervoso, principalmente do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o diencéfalo. Por isso, quando ocorre morte de células nervosas, pode surgir a perda da memória recente como também os indivíduos podem ter dificuldades para aprender e obter novas memórias explícitas (ABREU, 2000).

A memória implícita apresenta-se de uma forma diferente, por meio do desenvolvimento, o indivíduo não tem alcance consciente, ou seja, o conteúdo da informação está presente, como por exemplo, andar de bicicleta, digitar, olhar-se para o espelho e fazer a barba etc. Essas tarefas são assimiladas geralmente pelo treinamento repetitivo ao longo da vida (FREITAS, 2013; KANDEL *et al.*, 2000).

O hipocampo é o que recebe informações de praticamente todas as outras áreas associativas das regiões corticais, juntas, elas formam estruturas que são responsáveis pela formação de MLP e consolidação da memória mediante nossas experiências diárias

(MANDER *et al.*, 2015). Essas conexões permitem que a formação do hipocampo reconheça todo o curso de atividade cognitiva em andamento e, de tal modo, agrupam diferentes aspectos de um único evento para que sejam lembrados formando uma experiência coerente. Na verdade, o hipocampo não é o local de armazenamento permanente das memórias, mas, é importante para a conversão da MCP em MLP (FREITAS, 2013; KANDEL *et al.*, 2000).

Mesmo que as lesões no hipocampo fazem com que as pessoas tornam-se incapazes de formar novas memórias, o que ocorre por vezes, é que as memórias antigas não chegam a serem afetadas significativamente (FREITAS, 2013; KANDEL *et al.*, 2000).

Além da memória, abordaremos um importante domínio para o desempenho de tarefas cognitivas, que é a função executiva, denominada como um conjunto de habilidades necessárias que contribuem para o sistema nervoso desenvolverem comportamentos complexos.

As teorias sobre função executiva foram descobertas a partir de observações de indivíduos que apresentaram lesões no lobo frontal. Eles mostraram desorganização em suas ações e estratégias para as tarefas diárias, e curiosamente, executaram normalmente as atividades de memória, aprendizagem, linguagem e raciocínio. Um indivíduo com déficits na função executiva é difícil ser diagnosticado, em geral, apresenta apatia, têm comportamentos, atitudes inadequadas ou fazem comentários socialmente inaceitáveis (RAMACHANDRAN; BLAKESLEE, 2004).

As funções executivas são capacidades do indivíduo em realizar tarefas de planejamento, organização de estratégias cognitivas, do pensamento abstrato; da flexibilidade mental; escolha de alternativas; avaliação das consequências; controle inibitório, tomada de decisões, monitoria das ações e do comportamento, entre outros, estabelecendo assim uma solicitação maior do processamento atencional. O controle inibitório é uma das capacidades inseridas no funcionamento executivo, pois, consiste na capacidade de focar em estímulos específicos suprimindo os elementos de distração que podem ser oriundos da fala, visão, audição entre outros sentidos (BADDELEY *et al.*, 1997; MACLEOD; MACDONALD, 2000; MALLOY-DINIZ *et al.*, 2008).

Portanto, a função executiva serve para adaptar o comportamento para a resolução de questões do cotidiano e também para fazer correções e desenvolver as ações mais apropriadas. Especificamente ocorre o sequenciamento de comportamentos ao longo do tempo (MIYAKE *et al.*, 2000). Duas de suas funções principais são memória e planejamento de “trabalho” de curto prazo. Isso se dá, pois os domínios como a atenção sustentada e o controle inibitório são processados, por exemplo, pelo estímulo visual contínuo, ou seja, o indivíduo precisa ter um

controle inibitório, o de impedir ou parar uma resposta para dizer ou fazer outra ação (LOURES *et al.*, 2002). Exemplificando, entre os domínios atenção e controle inibitório, foi encontrado nos estudos: maior atividade elétrica e aumento do fluxo sanguíneo cerebral (KAWASHIMA *et al.*, 1999; MACLEOD; MACDONALD, 2000; SARTER *et al.*, 2001).

Consequentemente, o déficit na função executiva influencia negativamente na memória porque dificulta a recordação de informações necessárias para planejar, corrigir erros e tomar decisões (NORMAN; SHALLICE, 1980).

Por fim, para entender como funciona a cognição é importante citar no presente estudo, mais um domínio cognitivo que é a linguagem, pois é a forma de nos comunicarmos, e essa tem relação direta com a memória verbal: memória auditiva dos indivíduos.

Quando precisamos nos comunicar, nós usamos a memória auditiva das palavras que aprendemos. Quanto à nomeação, pode ocorrer dificuldade de encontrar palavras e isso constitui uma queixa muito comum, em que podemos usar um número excessivo de palavras para contar algo; descrever a função de um objeto em vez do objeto em si. Essas alterações podem ser decorrentes de déficits como diminuição na velocidade do processamento de informações e problemas na memória verbal (WOODRUFF-PAK, 1997; KILPINEN *et al.*, 2014). A produção da linguagem está interligada com as conexões neurais existentes entre as áreas visuais e auditivas, permitindo favorecer a compreensão das informações sensoriais que atingem o cérebro.

Um déficit em uma ou mais funções cognitivas, na maioria das vezes, pode estar associado a lesões pré-frontais ou lesões subcorticais em indivíduos com AOS (STUSS *et al.*, 1986; GOLDBERG *et al.*, 1987; DEWAN *et al.*, 2015).

1.2 DÉFICITS COGNITIVOS NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Os déficits cognitivos mais comuns na AOS são lapsos de atenção e vigilância, perda na memória e dificuldade na concentração. Os indivíduos com AOS apresentam sinais de redução da velocidade de processamento das informações associado à maior dessaturação de oxigênio (QUAN *et al.*, 2006); diminuição do aprendizado e da fluência verbal: capacidade de retomar argumentos aprendidos na memória de longo prazo (MAGILA; CARAMELLI, 2001). Além disso, indivíduos com AOS apresentam declínio das funções executivas (DEWAN *et al.*, 2015).

Especificamente, o declínio da atenção sustentada pode prejudicar a capacidade de manter-se atento por longo período, isto é, pode ocorrer o prolongamento do tempo ou ausência de resposta, por conseguinte, o aumento dos erros e comprometimento da capacidade de realizar mais de uma tarefa ao mesmo tempo (BITTENCOURT *et al.*, 2009; BRUIN *et al.*, 2010; ALCHANATIS *et al.*, 2008).

Na AOS a memória parece ser afetada comprometendo a habilidade em registrar, armazenar, reter e recuperar as informações. Esse declínio nos diversos domínios cognitivos na AOS faz com que o indivíduo aumente o número de erros em uma tarefa de atenção sustentada (BRUIN *et al.*, 2010). Além disso, indivíduos com AOS apresentam problemas de inflexibilidade, no qual o indivíduo não consegue mudar o comportamento, ou seja, alternar entre uma ação e outra ou tem impulsividade, que é uma resposta imediata sem pensar e dificuldade em manter a motivação. Porém, a maioria dos estudos não permite especulações sobre a etiologia destes déficits cognitivos (BAWDEN *et al.*, 2011).

Em relação às memórias, a MLP também pode ser dividida em numerosos elementos, tem elementos episódicos e processuais que envolvem os déficits de aprendizagem e recuperação de informações nos indivíduos com AOS. Enquanto, os déficits da MCP podem ocorrer independentemente da natureza da informação utilizada, seja verbal ou visual, pois essas habilidades de MCP estão diminuídas na AOS (NAËGELÉ *et al.*, 1995). Porém, no estudo de Twigg *et al.*, (2010), especificamente a memória verbal foi afetada e não houve diferença na memória visual ou no domínio da atenção.

Estudos utilizaram técnicas de neuroimagem funcional e estrutural para apresentar as áreas cerebrais acometidas em indivíduos com AOS e com distúrbios na função neurocognitiva (LAL *et al.*, 2012). Um achado encontrado foi a diminuição do volume no hipocampo. Outras áreas cerebrais afetadas incluem os lobos: frontal e parietal do cérebro e o sistema límbico responsável pela consolidação da memória, demonstrando redução na substância cinzenta (MORRELL *et al.*, 2003). Além disso, um estudo experimental em ratos demonstrou que o hipocampo é extremamente sensível a danos por hipóxia intermitente durante o sono e está associado ao aumento de apoptose - morte celular (GOZAL *et al.*, 2001; JELIC *et al.*, 2009).

Em estudos com ressonância magnética foi demonstrado que ocorre perda de substância cinzenta nas áreas frontal e temporo-parieto-occipital, tálamo, região do hipocampo, alguns gânglios da base e regiões cerebelares (área que envolve equilíbrio e tônus muscular). Principalmente no hemisfério direito houve diminuição na taxa metabólica de glicose do cérebro. Porém, apesar da diminuição da substância cinzenta e perda leve da

memória, os adultos de meia idade com AOS, acabam compensando de alguma maneira, devido ao alto grau de escolaridade e reserva cognitiva (YAOUHI *et al.*, 2009).

Por conseguinte, no presente estudo, será abordado sobre o funcionamento do sono, bem como as alterações cognitivas em geral.

1.3 ARQUITETURA DO SONO E ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS

O sono normal é composto pela oscilação entre fases REM e NREM (IBER, 2007).

O sono NREM é subdividido em estágios 1, 2, 3 (MIGNOT *et al.*, 2002; BERRY *et al.*, 2012) compostos em grau crescente de profundidade. O estágio 3 equivale ao sono de ondas lentas: frequência delta, caracterizado pelo aparecimento de ondas no eletroencefalograma, sendo este estágio o mais profundo do sono NREM. É de conhecimento que os episódios de apneia-hipopneia durante o sono levam a redução expressiva das ondas delta do sono NREM e conseqüentemente afeta de maneira importante o processamento cognitivo (VERSTRAETEN, 2007; MAESTRI *et al.*, 2015).

O sono REM faz parte de um sono reparador, é conhecido como um estágio profundo quanto à dificuldade em despertar o indivíduo nesta fase. A atividade metabólica, avaliada por métodos de medida de fluxo sanguíneo cerebral, encontra-se aumentada no sono REM em comparação com o da vigília nas diversas áreas do cérebro (VERSTRAETEN, 2007).

Ainda, há evidências de que o sono REM é importante na reorganização sináptica e processamento de funções plásticas, referentes à homeostase em áreas cerebrais relacionadas com memória, aprendizado e funções cognitivas (TAHERI *et al.*, 2002).

Os indivíduos com AOS têm maior fragmentação do sono (SOMERS, 2008) que acarreta menor permanência no sono REM, prejudicando também a qualidade do sono (LI *et al.*, 2014) e as funções cognitivas (CANESEA *et al.*, 2011).

Há investigação de que diferentes genes têm sido associados à AOS, dentre os quais, os polimorfismos: o alelo da ApoE4, fator de necrose tumoral e enzima conversora de angiotensina (VARVARIGOU *et al.*, 2011; ZHONG *et al.*, 2014). A AOS pode estar envolvida com alguns destes fatores, mesmo assim, não é atribuída como causa específica da sua presença (GARVEY *et al.*, 2015). Já o alelo E4 da ApoE foi associado ao risco aumentado para AOS na população chinesa (SUN *et al.*, 2015).

Então, nesse sentido, no presente estudo, será abordado a respeito da ApoE4 bem como os déficits cognitivos na AOS.

1.4 APOLIPOPROTEÍNA E, DÉFICITS COGNITIVOS NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

ApoE é uma proteína plasmática que regula a homeostase de lipídios por meio do transporte de líquidos no tecido ou de um tipo de célula para a outra (MAHLEY *et al.*, 2000). Em tecidos da periferia, ApoE é produzida principalmente pelo fígado e macrófagos, controla o metabolismo do colesterol em uma forma dependente da isoforma. Ela é codificada por um gene localizado no cromossomo 19 e possui 3 alelos E2, E3 e E4, que codificam isoformas distintas da ApoE.

Em estudos de neuroimagem, verificou-se que os indivíduos que transportam o alelo E4 da ApoE apresentam alterações estruturais no cérebro mesmo sem ter ocorrido o surgimento de sintomas de demências (MOSCONI *et al.*, 2004; ROVIO *et al.*, 2005).

Uma meta-análise comparou estudos transversais sobre ApoE4 homocigotos e heterocigotos para identificar uma relação dose-resposta no impacto no desempenho cognitivo, foi demonstrado que os indivíduos que possuem pelo menos um alelo E4 apresentam risco elevado de desenvolver déficits cognitivos (SMALL *et al.*, 2004).

Os indivíduos com AOS no estudo da população de Taiwan apresentaram um risco 1,70 vezes maior de desenvolver demência dentro de cinco anos após o diagnóstico em comparação com indivíduos sem AOS pareados por sexo (CHANG *et al.*, 2013).

Em adultos com AOS moderada a grave, com idade entre 30 e 81 anos, foram verificados que o grupo portador de ApoE4 teve menor desempenho nos testes de memória e função executiva ($p < 0,01$) conferindo-lhes um pior desempenho quando comparados ao grupo sem esse alelo (NIKODEMOVA *et al.*, 2013). Já outros estudos têm demonstrado resultados conflitantes indicando que não houve correlação entre parâmetros de sono e desempenho na memória de indivíduos com déficit cognitivo leve com e sem ApoE4 (HITA-YANEZ *et al.*, 2021; TWIGG *et al.*, 2010).

Desse modo, no presente estudo foram investigados a relação entre gravidade dos parâmetros do sono e o funcionamento cognitivo levando em consideração a presença do ApoE4 em indivíduos sedentários no lazer com AOS moderada a grave.

2 HIPÓTESE E OBJETIVOS

A hipótese do estudo é que a AOS moderada a grave isoladamente reduz o desempenho em testes para o domínio de atenção e, quando ocorre a interação entre AOS e ApoE4, ocorre uma redução no desempenho em testes para o domínio de memória.

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a gravidade dos parâmetros do sono e o funcionamento cognitivo em indivíduos com AOS moderada a grave levando em consideração a presença do ApoE4.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) comparar parâmetros do sono em adultos com IAH<14,9 eventos por hora de sono e AOS moderada a grave levando em consideração o polimorfismo da ApoE4.

b) identificar os fatores preditores dos parâmetros do sono que possam prever os resultados de testes cognitivos na AOS moderada a grave independente da presença do polimorfismo da ApoE4.

c) comparar aspectos cognitivos na AOS moderada a grave com e sem o polimorfismo da ApoE4.

3 MÉTODO

Foram recrutados indivíduos sem doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca, diabetes, doenças respiratórias, renais, neuropsiquiátricas entre os anos de 2012 a 2016 do Laboratório do Sono do Instituto do Coração (INCOR) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e da comunidade externa.

A confirmação da presença ou ausência da AOS foi por meio da polissonografia noturna (PSG), padrão ouro EMBLA N7000, MEDCARE FLAGA, REYKJAVIK, ISLÂNDIA.

Foi aplicado um questionário (anamnese) para selecionar aqueles que preencheram os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo. Outra avaliação realizada foi sobre o nível de Atividade Física com o questionário conhecido como International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), seguido da aplicação do teste de rastreio cognitivo, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e uma bateria ampla de testes cognitivos.

Sabendo que a variabilidade hormonal durante o ciclo menstrual regular pode afetar a pressão arterial e a percepção do estresse, todas as mulheres não menopáusicas foram avaliadas entre o primeiro e o quinto dia após o início da menstruação.

As coletas e avaliações das variáveis dos parâmetros do sono e do polimorfismo genético foram realizadas por diferentes pesquisadores do grupo e cegos a qualquer outra característica clínica dos sujeitos. A bateria de testes cognitivos foi realizada por um único examinador e todos os resultados foram analisados por um neuropsicólogo colaborador.

A fim de realizar as análises de acordo com os objetivos específicos do presente estudo, os indivíduos da amostra (n) foram divididos em dois grupos: indivíduos com IAH <14,9 eventos/hora de sono (n=12) e indivíduos IAH ≥15 eventos/hora de sono (n=42).

Posteriormente, com intuito de analisar somente os indivíduos com AOS moderada a grave (IAH ≥15), excluindo o polimorfismo do ApoE4 foi formado o grupo ApoE4⁽⁻⁾ (n=33). Por último, formado o grupo IAH ≥15 e polimorfismo da ApoE4⁽⁺⁾ (n=9).

No presente estudo, reforçando que o grupo com IAH de origem obstrutiva maior que 15 eventos por hora de sono foram identificados, como indivíduos com AOS moderada a grave e indivíduos com IAH de origem obstrutiva menor que 14,9 eventos por hora de sono foram identificados como indivíduos controle.

Adicionalmente, com objetivo de identificar quais parâmetros do sono podem prever ou estão associados ao desempenho obtido por meio da bateria dos testes cognitivos foi realizada a análise com todo o grupo (n=54).

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Escolaridade foi maior ou igual a 2 anos de instrução formal; homens e mulheres de idade cronológica entre 45-65 anos; pontuação acima de 25 pontos no MEEM.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Entre os critérios de exclusão do nosso estudo estão: Presença de doenças pulmonares; insuficiência renal; doença cardiovascular; presença de próteses de metal, marcapasso ou clip vascular; sequela de doença cerebrovascular ou acidente vascular cerebral assintomático; presença de outras doenças que acometem o sistema nervoso central, tais como tumor, hidrocefalia, esclerose múltipla, traumatismo crânio encefálico ou epilepsia; quadro demencial primário descrito no Manual de Diagnóstico/Estatística dos Transtornos Mentais (ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA, 2002), histórico de transtornos psiquiátricos maiores, incluindo transtornos psicóticos, transtornos depressivos recorrentes, transtorno bipolar de humor, transtorno obsessivo compulsivo; dependência de álcool e/ou outras substâncias que não nicotina; e presença de outras condições médicas gerais, tais como o hipotireoidismo, hipertireoidismo, fibrilação atrial, síndrome de *Cushing*, neoplasias (exceto câncer de pele não melanoma); participar de outros estudos de intervenção farmacológicos ou não farmacológicos, tratamento atual ou passado de AOS.

3.3 PROCEDIMENTOS

O presente estudo foi aprovado pela comissão científica do Instituto do Coração (INCOR) - SDC 3536/10/125, e pelo comitê de ética em pesquisa para análise de projetos de pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) - CAPPesq 0833/10. Todos os indivíduos que participaram do protocolo foram informados sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.4 POLISSONOGRAFIA NOTURNA CONVENCIONAL

A avaliação da apneia do sono foi realizada conforme o método descrito (UENO *et al.*, 2009; GARCIA *et al.*, 2013). Durante a PSG foram utilizados equipamentos que incluem: coleta de sinais de eletrocardiograma, eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletrodo submentoniano, eletrodo eletromiográfico, monitor de cinta respiratória, cânula nasal, termistor, monitor da saturação de O₂. O eletrocardiograma foi registrado através de uma derivação precordial. Os movimentos toracoabdominais foram monitorizados por um pletismógrafo de indutância. Apneias obstrutivas foram definidas como uma queda $\geq 90\%$ na amplitude respiratória com duração de pelo menos 10 segundos simultaneamente com a presença do esforço respiratório. A hipopneia foi definida como uma queda de pelo menos 50% na amplitude respiratória, com duração de pelo menos 10 s, associada a quedas na saturação de O₂ $\geq 3\%$ ou despertares. A PSG durante a noite foi realizada utilizando-se técnicas padronizadas com sistema de estadiamento padrão para os estágios do sono utilizados conforme a descrição anterior (DRAGER *et al.*, 2009).

No presente estudo, foram avaliados os seguintes parâmetros do sono, entre eles, a eficiência do sono que é medida pelo tempo em que o indivíduo ficou deitado na cama dividido pelo tempo real de sono registrado. Além disso, foram avaliados os estágios 1, 2 e 3 da fase NREM, a fase REM, o IAH, o índice de despertares e a saturação de O₂.

Os estágios do sono foram verificados visualmente de acordo com os critérios de RECHTSCHAFFEN; KALES *et al.*, (1968) e a nova padronização da PSG de acordo com os critérios da Academia Americana do Sono (IBER, 2007).

3.5 AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL (IPAQ)

O questionário foi aplicado por entrevista individual. Por meio do IPAQ (MATSUDO *et al.*, 2001) é possível estimar o tempo semanal gasto na realização de atividades físicas em diferentes domínios (trabalho, tarefas domésticas, no deslocamento e lazer), bem como a frequência, duração e intensidade (moderada a vigorosa) de execução destas atividades. Também é possível estimar o tempo em que a pessoa leva em atividades mais passivas,

realizadas na posição sentada. Por meio desse instrumento internacional é possível realizar um levantamento da prevalência do nível de atividade física no mundo. No Brasil, os testes com o IPAQ são realizados por vários pesquisadores quanto à reprodutibilidade (teste/reteste) e validade simultaneamente. E com isso permitiu-se obter resultados de medidas de atividades físicas que fossem internacionalmente comparáveis. Em geral, os resultados desses estudos indicaram que o IPAQ é um instrumento de precisão, de fácil aplicação e baixo custo, cumpre os quesitos para uso em estudos epidemiológicos com adultos jovens, de meia-idade e com mulheres idosas.

Em relação à cognição, foram avaliados os seguintes testes cognitivos, o quociente de inteligência (QI), miniexame do estado mental, teste de trilhas, teste de dígitos, teste códigos, *stroop color word test*, bateria de avaliação frontal, *Rey auditory verbal learning test* e o teste breve de performance cognitiva.

3.5.1 Quociente de Inteligência

O Quociente de Inteligência - *WAIS-III: WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE* é um teste estimado para avaliar a inteligência por meio dos subtestes vocabulário e raciocínio matricial. O subteste vocabulário é composto por 14 subtestes, no total de 33 palavras, cuja definição das palavras, o significado de cada uma, é confirmada no dicionário comum. Caso ocorram seis erros consecutivos, o teste é interrompido. O subteste raciocínio matricial compõem 26 itens e com quatro tipos de tarefas de raciocínio não verbal: compreensão verbal, organização perceptual, memória operacional e velocidade de processamento. E três medidas compostas, o QI verbal, o QI de execução e o QI total. A medida estimada da inteligência é obtida da somatória dos resultados nestes subtestes, de acordo com uma tabela de correção para a idade dos participantes, então, transforma-se em nota ponderada. O resultado ponderado é transformado no índice de QI estimado (WECHSLER, 2003, 2004).

3.5.2 Miniexame do Estado Mental

O miniexame do estado mental (MEEM) é um teste de rastreio que visa avaliar funções cognitivas; composto por questões simples de orientação, memória e atenção, também avalia habilidades de nomeação, de seguir comandos verbais e escritos, de copiar desenho, um polígono complexo, e de escrever. Tem como vantagens sua ampla aceitação como instrumento de avaliação - *screening* cognitivo, sua brevidade na aplicação e sua comprovada validade e confiabilidade (FOLSTEIN *et al.*, 1975; BRUCKI *et al.*, 2003).

3.5.3 Teste de Trilhas

O teste possui duas partes:

Parte A - Requer que o indivíduo desenhe uma linha para ligar uma sequência adequada de 25 números;

Parte B - requer que o indivíduo desenhe uma linha para ligar uma sequência de números e letras do alfabeto, alternadamente. A parte B requer mudança/flexibilidade cognitiva, além da atividade visuoespacial motora e rapidez dos domínios exigidos na parte A. A pontuação obtida é o tempo que o paciente leva para terminar a tarefa e a quantidade de erros durante ambas as tarefas (ARBUTHNOTT *et al.*, 2000; TOMBAUGH, 2004).

3.5.4 Teste Dígitos

Avalia principalmente a amplitude de atenção, a memória verbal imediata e a memória de trabalho (VAN *et al.*, 2008). O participante deve repetir sequências crescentes de números de frente para trás: dígitos diretos e de trás para frente: dígitos indiretos.

3.5.5 Teste Códigos

O teste Códigos também conhecido como *The Symbol Digit Modalities Test* (SDMT):

Avalia a atenção sustentada, coordenação visuomotora, exploração visual e velocidade no processamento de informações. Requer que o indivíduo copie rapidamente símbolos correspondentes a números. O teste é feito em 90 segundos e a pontuação é baseada na quantidade de símbolos copiados corretamente pelo participante (WECHSLER, 1997).

3.5.6 Stroop Color Word Test

Stroop Color Word Test (SCWT): avalia a função executiva, o teste também é conhecido como teste do estresse mental (BONDI *et al.*, 2002; VAN *et al.*, 2008). O participante deverá citar em voz alta e rapidamente a cor que observa - parte 1, posteriormente a cor das palavras e não a palavra escrita, parte 2 e 3.

3.5.7 Bateria de avaliação frontal

A bateria de avaliação frontal (FAB) é um instrumento de avaliação das funções dependentes do lobo frontal (conceituação, programação motora, sensibilidade à interferência, controle inibitório). Composto por seis itens aplicados: semelhanças entre os objetos, fluência verbal; séries motoras; instruções conflitantes; vai-não vai (Go-No Go); comportamento de preensão manual (DUBOIS *et al.*, 2000).

3.5.8 Rey Auditory Verbal Learning Test

O *Rey Auditory Verbal Learning* (RAVLT) também conhecido como teste Rey Aprendizagem Verbal Auditiva foi idealizado por Rey, 1958 avalia a memória recente, aprendizagem verbal e memória de reconhecimento. É lida para o participante uma lista de 15 substantivos: lista A. Após curto prazo, é lida outra lista contendo 15 substantivos: lista B. Seguido por sua recuperação, o examinador pede ao participante para recordar as palavras da lista A, sem lê-lo novamente. Depois de um intervalo de 30 minutos, o examinador pede ao participante lembrar-se das palavras da lista A sem ler esta lista. Em seguida, o participante é submetido a um teste de reconhecimento de memória, no qual uma lista que compreende as 15 palavras da lista A, as 15 palavras da lista B, bem como 20 palavras distraindo: semelhantes às palavras da lista A e B, é lido para o participante. Acima de cada palavra lida em voz alta, o participante é convidado a indicar se ele pertence à lista A ou não. O resultado do teste de reconhecimento de memória é calculado somando as respostas corretas, ou seja, é pontuado quando o indivíduo identifica corretamente que a palavra pertence ou não pertence à lista A.

3.5.9 Teste Breve de Performance Cognitiva

O Teste Breve de *Performance Cognitiva* também conhecido em inglês por *Syndrom Kurz Test (SKT)* é uma bateria de rastreio cognitivo projetado para detectar déficits de atenção e memória, sendo capaz de detectar déficits iniciais de demência. A pontuação total fornece informações sobre a gravidade da doença, escores mais elevados indicam comprometimento cognitivo mais grave. É composto por nove subtestes (FLAKS *et al.*, 2006).

3.6. GENOTIPAGEM PARA O POLIMORFISMO DA APOE

Os indivíduos foram submetidos à coleta de sangue por punção de veia periférica para a realização da genotipagem do polimorfismo da ApoE (MILLER *et al.*, 1988). O DNA

genômico foi extraído de linfócitos periféricos e o genótipo da ApoE foi determinado utilizando a metodologia de reação em cadeia polimerase (WANG *et al.*, 2006). A coleta de sangue para genotipagem do polimorfismo da ApoE foi realizada no laboratório de análises clínicas do INCOR e a genotipagem do polimorfismo da ApoE foi realizada no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do INCOR, como descrito por Alvim *et al.*, 2010.

3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

O cálculo amostral deste estudo foi aplicado por meio da interface OpenEpi para estatísticas epidemiológicas (DEAN *et al.*, 2015). O poder estatístico utilizado foi de 80% e o intervalo de confiança de 95%. Para o cálculo do tamanho da amostra foram definidos os valores percentuais - 17% de casos de ApoE4 encontrados no estudo de (JIN *et al.*, 2021) e como resultado, foi obtido o valor de 8 indivíduos no grupo.

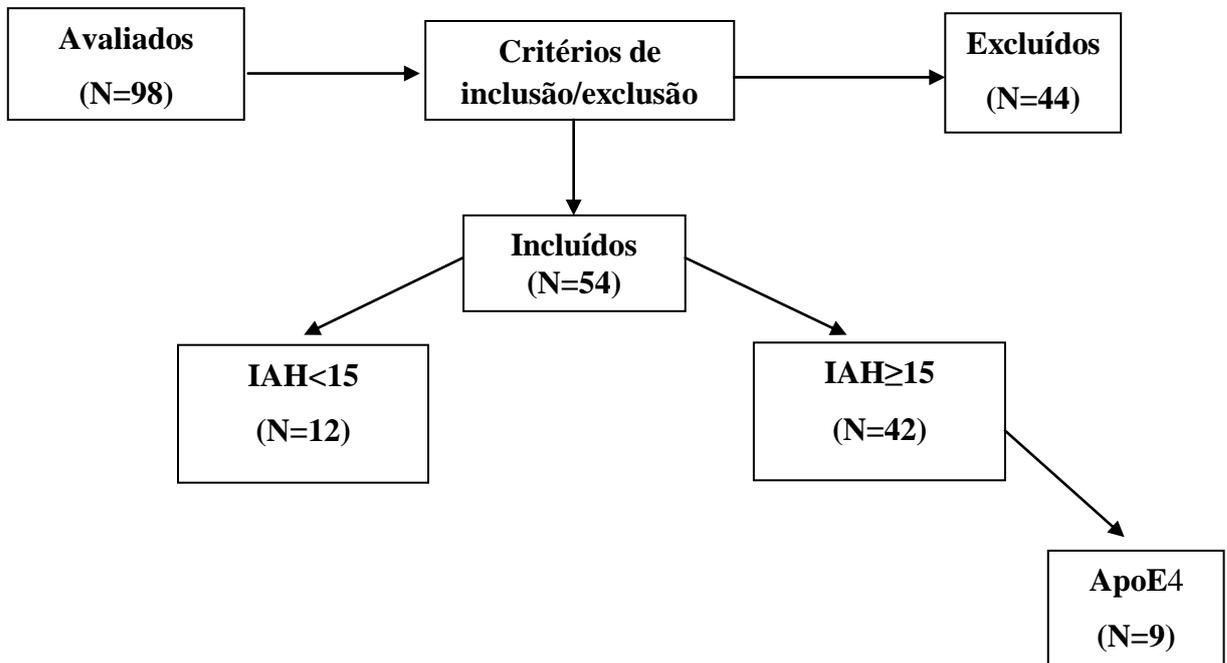
Os dados foram apresentados como média, \pm desvio padrão ou mediana (mínimo, máximo). O teste chi-quadrado (χ^2) foi utilizado para avaliar a diferença nas proporções e distribuição de gêneros nos grupos com IAH<14,9 e IAH \geq 15 com AOS moderada a grave. O teste de *Levene* foi utilizado para avaliar a homogeneidade das variâncias entre as amostras. A normalidade das variâncias de cada amostra utilizada no estudo foi testada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. De acordo com os resultados dos testes de normalidade e homogeneidade, foram definidos os testes estatísticos apropriados para cada variável. Teste *t* de *Student* para medidas não repetidas foi utilizado no caso das variâncias homogêneas e gaussianas. O teste de *Mann-Whitney* (dados não pareados) foi utilizado para avaliar as variâncias não homogêneas e/ou não gaussianas entre os grupos.

A regressão linear múltipla foi utilizada para identificar os fatores preditores que possam prever os resultados da bateria de testes cognitivos levando em consideração a gravidade dos parâmetros do sono provenientes da PSG. Foram considerados como estatisticamente significativas diferenças com valores de $p \leq 0,05$. Todas essas análises foram realizadas utilizando o *software* SPSS Estatística 20.

4 RESULTADOS

Após a realização do exame de PSG, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, anamnese com histórico de doenças, foram incluídos 54 indivíduos no estudo. Portanto, 12 indivíduos apresentaram $IAH < 14,9$ eventos/hora de sono e 42 indivíduos com AOS moderada a grave apresentaram $IAH \geq 15$ eventos/hora de sono, dentre esses 42 indivíduos, 9 possuem o alelo E4 da ApoE, abaixo representados na figura 1.

Figura 1 - Fluxo de participantes



Fonte: Elisângela Macedo Gara da Silva, 2022

As características demográficas, antropométricas basais dos indivíduos nos grupos: $IAH < 14,9$ e $IAH \geq 15$ na AOS moderada a grave estão descritas na tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas, antropométricas basais de todos os indivíduos.

Características	IAH<14,9 (n=12)	IAH≥15 (n=42)	<i>p</i>
Gênero, F/M	09/3	19/23	0,07
Idade, anos	49,42 ± 7,09	51,71 ± 6,63	0,30
Escolaridade, anos	12 (8 - 20)	11 (3 - 31)	0,42
QI	80,36 ± 15,93	79,95 ± 12,96	0,93
IMC	28 (24 - 33)	29 (23 - 36)	0,17
IPAQ - Lazer, min/sem.	0 (0-105)	0 (0 - 450)	0,63

Fonte: Elisangela Macedo Gara da Silva, 2022

Nota: os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo, máximo), exceto para gênero que são valores absolutos. IAH: Índice de Apneia e Hipopneia eventos/hora de sono; F: gênero feminino; M: gênero masculino; QI: Quociente de inteligência; IMC: Índice de massa corporal; IPAQ - Lazer: Questionário Internacional do Nível de Atividade Física no Lazer.

* $p \leq 0,05$.

Os grupos não diferiram em relação ao gênero, à idade, aos anos de escolaridade, QI e ao IMC ($p > 0,05$). Também não houve diferença significativa no componente atividade física no lazer do IPAQ entre os grupos IAH<14,9 e IAH≥15 eventos/h de sono.

4.1 POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA

O genótipo e distribuição do polimorfismo da ApoE nos grupos com IAH<14,9 e IAH≥15 na AOS moderada a grave estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Distribuição genotípica do polimorfismo da ApoE nos grupos.

Sítio Polimórfico	IAH<14,9	IAH≥15
ApoE alelo E2/E3/E4	(n=12)	(n=42)
E2/E2	0	0
E2/E3	2	4
E2/E4	0	2
E3/E3	10	29
E3/E4	0	5
E4/E4	0	2
Frequência do Alelo E4, n	0	9

Fonte: Elisangela Macedo Gara da Silva, 2022

Nota: os dados são apresentados como valores absolutos. IAH: Índice de Apneia e Hipopneia eventos/hora de sono; ApoE: Apolipoproteína E.

O grupo IAH≥15 com AOS moderada a grave (n=42) apresenta uma frequência de 09 indivíduos com pelo menos 1 alelo E4.

A tabela 3 mostra os parâmetros do sono dos indivíduos nos grupos IAH<14,9 e IAH≥15 na AOS moderada a grave.

Tabela 3 - Parâmetros do sono de todos os indivíduos.

Parâmetros do Sono	IAH<14,9 (n=12)	IAH≥15 (n=42)	<i>p</i>
Tempo Total de Sono, min	356,38 ± 66,11	376,59 ± 54,31	0,28
N1 Tempo Total de Sono, %	6 (2 - 17)	7 (1 - 29)	0,75
N2 Tempo Total de Sono, %	56,63 ± 8,36	57,50 ± 9,24	0,77
N3 Tempo Total de Sono, %	20 (7 - 27)	14 (0 - 42)	0,19
REM, %	17,96 ± 5,91	18,77 ± 6,70	0,71
IAH, eventos/h	7 (4 - 14)	36 (15 - 119)	<0,001*
Índice de despertares, eventos/h	22 (10 - 28)	28 (12 - 75)	<0,001*
Saturação Mínima O ₂ , %	89 (86 - 93)	80 (56 - 91)	<0,001*

Fonte: Elisangela Macedo Gara da Silva, 2022

Nota: os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo, máximo). IAH: Índice de Apneia e Hipopneia eventos/hora de sono; N1, N2, N3: estágios do sono; O₂: Oxigênio; REM: movimento rápido dos olhos durante o sono.

* $p \leq 0,05$.

O tempo total e a eficiência do sono foram semelhantes entre os grupos. Não foram encontradas diferenças significativas nos estágios 1, 2, 3 do sono e na fase REM entre os grupos IAH<14,9 e IAH≥15 na AOS moderada a grave.

Os resultados do IAH e índice de despertares apresentaram diferenças significativas ($p= 0,001$). A saturação mínima de O₂ foi menor e significativa ($p = 0,001$) no grupo IAH≥15 na AOS moderada a grave.

Na tabela 4 são apresentados os resultados dos testes cognitivos nos grupos IAH<14,9 e IAH≥15 na AOS moderada a grave.

Tabela 4 - Resultados cognitivos dos indivíduos nos grupos.

Testes cognitivos	IAH<14,9	IAH≥15	p
	(n=12)	(n=42)	
MEEM	29 (23 - 29)	28 (19 - 30)	0,39
Trilhas A, s	32 (25 - 105)	38 (23 - 132)	0,06
Trilhas B, s	111 (27 - 314)	126 (37 - 719)	0,26
Dígitos Diretos, acertos	5,83 ± 2,29	5,29 ± 2,47	0,50
Dígitos Indiretos, acertos	5 (2 - 8)	5 (2 - 9)	0,14
Códigos, acertos	45,92 ± 18,06	34,50 ± 12,12	0,013*
<i>Stroop</i> - parte 1, s	17 (13 - 23)	19 (11 - 126)	0,09
<i>Stroop</i> - parte 2, s	19 (13 - 30)	24 (17 - 68)	0,011*
<i>Stroop</i> - parte 3, s	31 (19 - 46)	36 (20 - 127)	0,049*
Bateria de Avaliação Frontal Total	16 (14 - 18)	17 (11 - 18)	0,43
SKT Atenção	2 (0 - 4)	3 (0 - 12)	0,11
SKT Memória	1 (0 - 3)	2 (0 - 5)	0,09
RAVLT Pontuação Total			
Memória de Curto Prazo A1-A5	47 (26 - 58)	43 (23 - 61)	0,09
Repetição após 30 min	10 (6 -13)	8 (2 - 15)	0,15
Aprendizagem Verbal	18 ± 7,15	16,88 ± 6,85	0,62
Memória de Reconhecimento	14 (7 - 15)	14 (4 - 15)	0,50

Fonte: Elisangela Macedo Gara da Silva, 2022

Nota: os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo, máximo). IAH: Índice de Apneia e Hipopneia eventos/hora sono; MEEM: Miniexame do Estado Mental; *Stroop*: *Stroop Color Word Test*; SKT: Teste Breve de Performance Cognitiva; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning*.

* $p \leq 0,05$.

A pontuação do MEEM não foi diferente entre os grupos. A atividade visuoespacial motora e velocidade no teste trilhas; a atenção, a memória verbal imediata e memória de trabalho no teste dígitos; a pontuação total da bateria de avaliação frontal, memória e aprendizagem no teste RAVLT não apresentaram diferenças significativas entre os grupos IAH<14,9 e IAH≥15 na AOS moderada a grave.

Houve diferença significativa no teste códigos ($p=0,013$) para o desempenho do funcionamento executivo, principalmente, na atenção sustentada e na velocidade em copiar os símbolos que correspondem a números, o mais rápido possível, obtendo o grupo $IAH<14,9$ em acertos 45,92 pontos, isso significa que, quanto maior a pontuação, melhor é a cognição, ou seja, a pontuação desse grupo com baixo IAH foi superior em relação ao grupo $IAH\geq 15$ na AOS moderada a grave com 34,5 acertos.

Nos dois domínios, o funcionamento executivo e o controle inibitório, exigidos no teste *Stroop* - parte 2 ($p=0,01$) e parte 3 ($p=0,04$) mostraram diferenças significativas entre os grupos $IAH<14,9$ e AOS moderada a grave. No grupo $IAH\geq 15$ na AOS moderada a grave, o tempo para realização da parte 2 e 3 do teste *Stroop* foi maior, este grupo levou mais tempo para executar a tarefa indicando maior prejuízo na função executiva e na atenção em comparação com o grupo $IAH<14,9$. O teste requer dos participantes a atenção simples, também a mais refinada e complexa, o *Stroop* parte 2 e 3 requerem não apenas a atenção simples de identificar as cores, mas ao mesmo tempo: em paralelo o cérebro tem que executar outra ação, descrita a seguir, isto é, inibir nossa tendência automática da memória procedural, inconsciente, não controlada voluntariamente, de ler as palavras, por isso, essas funções avaliadas por *Stroop* parte 2 e 3 são chamados de controle inibitório.

No momento seguinte foi analisado somente o grupo $IAH<14,9$ e AOS moderada a grave, sem a presença do alelo E4 da ApoE.

Na Tabela 5 são apresentados os parâmetros do sono dos indivíduos nos grupos $IAH<14,9$ e $IAH\geq 15$ AOS moderada a grave.

Tabela 5 - Resultados dos testes cognitivos nos indivíduos sem a presença do polimorfismo da ApoE4.

Testes cognitivos	IAH<14,9	IAH≥15	<i>p</i>
	(n=12)	(n=33)	
MEEM, pontuações	29 (23 - 29)	28 (21 - 30)	0,37
Trilhas A – s	32 (25 - 105)	38 (23 - 123)	0,08
Trilhas B – s	111 (27 - 314)	127 (37 - 719)	0,20
Dígitos Diretos, acertos	5,83 ± 2,29	5,24 ± 2,54	0,48
Dígitos Indiretos, acertos	5 (2 - 8)	5 (2 - 9)	0,24
Códigos, acertos	45,92 ± 18,06	35,30 ± 11,61	0,025*
<i>Stroop</i> , parte 1, s	17,16 ± 3,10	19,70 ± 4,47	0,08
<i>Stroop</i> , parte 2, s	19 (13 - 30)	24 (18 - 68)	0,014*
<i>Stroop</i> , parte 3, s	31 (19 - 46)	35 (20 - 104)	0,06
Bateria de Avaliação Frontal Total	16 (14 - 18)	17 (11 - 18)	0,68
SKT Atenção	2 (0 - 4)	3 (0 - 7)	0,23
SKT Memória	1 (0 - 3)	2 (0 - 5)	0,07
RAVLT Pontuação Total			
Memória de Curto Prazo A1-A5	46,33 ± 8,99	43,18 ± 8,54	0,29
Repetição após 30 min	10 (6 - 13)	9 (2 - 15)	0,25
Aprendizagem Verbal	18 ± 7,15	17,27 ± 7,43	0,77
Memória de Reconhecimento	14 (7 - 15)	14 (4 - 15)	0,53

Fonte: Elisângela Macedo Gara da Silva, 2022

Nota: os dados são apresentados como média ± desvio padrão ou mediana (mínimo, máximo). IAH: Índice de Apneia e Hipopneia eventos/hora de sono; MEEM: Miniexame do Estado Mental; *Stroop*: *Stroop Color Word Test*; SKT: Teste Breve de Performance Cognitiva; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning*.

* $p \leq 0,05$.

A pontuação do MEEM não foi diferente entre os grupos IAH<14,9 e IAH≥15 na AOS moderada a grave, mesmo sem a presença da ApoE4. O teste de trilhas; dígitos; teste *Stroop* (parte 1 e 3); SKT nos domínios memória e atenção; pontuação total do teste FAB e o teste RAVLT também não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, sem a presença da ApoE4.

No entanto, o funcionamento executivo no teste *Stroop*, parte 2 e o domínio atenção, no teste códigos apresentaram diferenças significativas ($p \leq 0,05$) entre os grupos IAH<14,9 e IAH \geq 15 na AOS moderada a grave, sem a presença da ApoE4. E o grupo IAH<14,9 teve mais acertos em comparação ao grupo AOS moderada a grave.

Na Tabela 6 são apresentados os parâmetros do sono dos indivíduos nos grupos IAH<14,9 e IAH \geq 15 na AOS moderada a grave, sem o polimorfismo da ApoE4.

Tabela 6 - Parâmetros do sono dos indivíduos, sem a presença do polimorfismo da ApoE4.

Parâmetros do Sono	IAH<14,9	IAH \geq 15	<i>p</i>
	(n=12)	(n=33)	
Tempo Total de Sono, min	356,38 \pm 66,11	369,01 \pm 57,22	0,53
N1 Tempo Total de Sono, %	7,05 \pm 4,23	8,20 \pm 5,71	0,53
N2 Tempo Total de Sono, %	56,63 \pm 8,36	56,80 \pm 9,54	0,96
N3 Tempo Total de Sono, %	20 (7 - 27)	15 (0 - 42)	0,27
REM, %	17,96 \pm 5,91	18,97 \pm 6,37	0,63
IAH, eventos/h	7,45 \pm 2,96	46,25 \pm 27,11	<0,001*
Índice de despertares, eventos/h	22 (10 - 28)	28 (14 - 67)	0,011*
Saturação Mínima O ₂ , %	89 (86 - 93)	79 (56 - 90)	0,000*

Fonte: Elisângela Macedo Gara da Silva, 2022

Nota: os dados são apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo, máximo). IAH: Índice de Apneia e Hipopneia eventos/hora de sono; N1, N2, N3: estágios do sono; O₂: Oxigênio; REM: movimento rápido dos olhos durante o sono.

* $p \leq 0,05$.

O tempo total, os estágios 1, 2, 3 do sono e a fase REM entre os grupos IAH<14,9 e AOS moderada a grave, sem o polimorfismo da ApoE4 foram semelhantes entre os grupos e não houve diferenças significativas.

Os resultados do IAH ($p=0,00$) e índice de despertares apresentaram diferenças significativas ($p=0,01$). A saturação mínima de oxigênio foi menor e significativa ($p=0,00$) no grupo $IAH \geq 15$, sem o polimorfismo da ApoE4.

Na Tabela 7 são apresentados os parâmetros do sono dos indivíduos nos grupos ApoE4(+) e ApoE4(-), com e sem o polimorfismo da ApoE4, ambos com AOS moderada a grave.

Tabela 7 - Parâmetros do sono de indivíduos com e sem ApoE4 e indivíduos com AOS moderada a grave.

Parâmetros do Sono	IAH \geq 15	IAH \geq 15	<i>p</i>
	ApoE4 (+)	ApoE4 (-)	
	(n=9)	(n=33)	
Tempo Total de Sono, min	404,39 \pm 30,26	369,01 \pm 57,22	0,08
N1 Tempo Total de Sono, %	6 (3 - 29)	7 (1 - 27)	0,90
N2 Tempo Total de Sono, %	60,04 \pm 8,03	56,80 \pm 9,54	0,36
N3 Tempo Total de Sono, %	12 (0 - 25)	15 (0 - 42)	0,50
REM, %	18,02 \pm 8,20	18,97 \pm 6,37	0,71
IAH, eventos/h	35,13 \pm 29,52	46,25 \pm 27,11	0,29
Índice de despertares, eventos/h	24 (12 - 75)	28 (14 - 67)	0,72
Saturação Mínima de O ₂ , %	87 (60 - 91)	79 (56 - 90)	0,07

Fonte: Elisangela Macedo Gara da Silva, 2022

Nota: os dados são apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo, máximo). IAH: Índice de Apneia e Hipopneia eventos/hora de sono; N1, N2, N3: estágios do sono; REM: movimento rápido dos olhos durante o sono; O₂: Oxigênio; ApoE4(-): Indivíduos sem Apolipoproteína do alelo E4; ApoE4(+): Indivíduos com Apolipoproteína do alelo E4.

O tempo total de sono e a saturação mínima de O₂ foram maiores no grupo ApoE4 (+). Os demais parâmetros e distúrbios do sono foram semelhantes: estágios 1, 2, 3 e no estágio REM, bem como no IAH e o índice de despertares. Não houve diferenças significativas entre os grupos AOS moderada a grave, com e sem o polimorfismo da ApoE4.

Na Tabela 8 são apresentados os resultados dos testes cognitivos nos grupos com AOS moderada a grave, ApoE4 (+) e ApoE4 (-), ou seja, com e sem o polimorfismo da ApoE4, respectivamente.

Tabela 8. Resultados dos testes cognitivos entre indivíduos com e sem o polimorfismo da ApoE4 na AOS moderada a grave.

Testes Cognitivos	IAH ≥ 15	IAH ≥ 15	<i>p</i>
	ApoE4 (+) (n=9)	ApoE4 (-) (n=33)	
MEEM, pontuações	28 (19 - 30)	28 (21 - 30)	0,69
Trilhas A, s	36 (27 - 132)	38 (23 - 123)	0,67
Trilhas B, s	121 (57 - 200)	127 (37 - 719)	0,28
Dígitos Diretos, acertos	5,44 \pm 2,35	5,24 \pm 2,54	0,83
Dígitos Indiretos, acertos	4 (2 - 5)	5 (2 - 9)	0,47
Códigos, acertos	31,56 \pm 14,20	35,30 \pm 11,61	0,42
<i>Stroop</i> , parte 1, s	18 (14 - 126)	19 (11 - 29)	0,61
<i>Stroop</i> , parte 2, s	24 (17 - 41)	24 (18 - 68)	0,87
<i>Stroop</i> , parte 3, s	36 (22 - 127)	35 (20 - 104)	0,85
Bateria de Avaliação Frontal Total	18 (13 - 18)	17 (11 - 18)	0,12
SKT Atenção	4 (1 - 12)	3 (0 - 7)	0,11
SKT Memória	1 (0 - 3)	2 (0 - 5)	0,24
RAVLT Pontuação Total			
Memória de Curto Prazo A1-A5	41 (23 - 45)	44 (25 - 61)	0,038*
Repetição após 30 min	7,44 \pm 2,51	8,58 \pm 2,91	0,29
Aprendizagem Verbal	15,44 \pm 4,10	17,27 \pm 7,43	0,48
Memória de Reconhecimento	13 (9 - 15)	14 (4 - 15)	0,96

Fonte: Elisangela Macedo Gara da Silva, 2022

Nota: os dados são apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana (mínimo, máximo). IAH: Índice de Apneia e Hipopneia eventos/hora de sono; MEEM: Miniexame do Estado Mental; *Stroop*: *Stroop Color Word Test*; SKT: Teste Breve de Performance Cognitiva; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning*; ApoE4(+): Indivíduos com Apolipoproteína do alelo E4; ApoE4(-): Indivíduos sem Apolipoproteína do alelo E4.

* $p \leq 0,05$.

A pontuação do MEEM não foi diferente entre os grupos ApoE4 (+) e ApoE4 (-) com AOS moderada a grave. A atividade visuoespacial motora, rapidez exigidos no teste de trilhas; a memória de trabalho, a memória verbal imediata e a atenção, exigidas no teste de dígitos; a pontuação total da bateria de avaliação frontal e aprendizagem exigidas no teste RAVLT não apresentaram diferenças significativas entre os grupos com AOS moderada a grave e ApoE4 (+) e ApoE4 (-).

Houve diferença significativa na memória de curto prazo A1 a A5 ($p = 0,038$) e menor desempenho para o grupo com o polimorfismo da ApoE4 (+) e AOS moderada a grave.

4.2 ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR

No presente estudo, levando em consideração somente os indivíduos com AOS independente da presença do alelo ApoE4, por meio da análise de regressão linear múltipla, verificou-se que o IAH explica 61% dos resultados do teste *Stroop*, ou seja, o IAH consegue prever os resultados para o menor desempenho cognitivo do funcionamento executivo avaliado pelo teste *Stroop*, parte 2. Com isso, foi visto que existe associação entre IAH e *Stroop*, parte 2. A análise resultou em um modelo estatisticamente significativo: $\beta=0,610$, 95%, IC 0,035 - 0,214, $p = 0,008$. Portanto, isso corrobora com os resultados obtidos, em que os indivíduos com IAH maior que 15 eventos por hora de sono do grupo AOS moderada a grave, por sua vez, têm menor desempenho do funcionamento executivo.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos o sono e os parâmetros cognitivos na AOS moderada a grave levando em consideração a ApoE4. Novas descobertas importantes surgiram do estudo. Primeiro, a gravidade dos parâmetros do sono é pior na AOS moderada a grave, independentemente da ApoE4. Em segundo lugar, a AOS apresentou desempenho cognitivo menor em velocidade de processamento, atenção no teste Códigos - *Symbol Digit Test*; *Stroop*, parte 2 e teste de controle inibitório no *Stroop*, parte 3 comparado aos observados no grupo IAH<14,9 eventos/h. O menor desempenho cognitivo permanece para os domínios de velocidade de processamento e atenção em indivíduos com AOS moderada a grave ao excluir os indivíduos com ApoE4. Terceiro, considerando apenas indivíduos com AOS, os resultados revelaram que o grupo portador de ApoE4 apresentou memória significativamente menor no teste RAVLT A1-A5 em comparação com o grupo não portador ($p=0,038$).

No presente estudo, o IAH e o índice de despertares foram maiores e a saturação mínima de O₂ foi menor no grupo AOS do que as observadas no grupo IAH<14,9 eventos/h, mesmo excluindo os indivíduos com ApoE4. A gravidade dos parâmetros do sono é pior na AOS moderada a grave, independentemente da ApoE4.

No presente estudo, verificamos que a AOS moderada a grave apresenta menor desempenho cognitivo para os domínios de velocidade de processamento e atenção, quando excluídos os indivíduos com ApoE4. Além disso, a análise de regressão linear múltipla em indivíduos com AOS moderada a grave, sem ApoE4, constatou que o IAH explicou 61% dos resultados no teste atencional de *Stroop*, parte 2. Houve uma correlação significativa ($\beta=0,610$, IC 95% 0,035-0,214, $p=0,008$) entre IAH e o *Stroop*, parte 2, reforçando nossa hipótese de que a AOS moderada a grave afeta os parâmetros cognitivos independente da presença da ApoE4.

Este menor desempenho cognitivo pode estar relacionado aos danos lesivos do sistema neurocognitivo causado pelo estresse oxidativo no tecido cerebral consequente aos episódios de hipóxia intermitente (BEEBE, *et al.*, 2002, 2003; DEMATTEIS, 2009). Os neurotransmissores são substâncias químicas liberadas durante o envio e na recepção de sinais neurônicos (RAE *et al.*, 2003). Em uma condição de hipóxia, o cérebro recebe uma quantidade inadequada de oxigênio (FICKER *et al.*, 1997; MACEY *et al.*, 2008). As células nervosas do cérebro são particularmente vulneráveis a deficiências de oxigênio, que afetam sua função e longevidade (LAURIN *et al.*, 2001).

Vale ressaltar que a atenção e o controle inibitório estão dentro do termo mais amplo denominado funcionamento executivo. Funcionamento executivo é um conceito amplo que envolve diversas atividades mentais incluindo a atenção simples e a mais complexa, manipulação de informações na mente, o de sustentar o foco em tarefas, iniciar atividades, ou até mesmo ter motivação para realizá-las, além disso, concluir atividades, ter flexibilidade em favor de uma resposta mais adequada, enfim o termo funcionamento executivo acaba sendo muito utilizado na literatura atual, por isso que é tão importante avaliar essas funções cognitivas, pois, refere-se às tarefas mentais imprescindíveis para o desempenho de todas as tarefas no dia-a-dia (MIYAKE *et al.*, 2000).

Em estudo longitudinal que avaliou os padrões da PSG e os testes cognitivos Trilhas B, MEEM, Dígitos e FAB de 298 mulheres idosas residentes nos Estados Unidos (YAFFE *et al.*, 2011) encontrou resultados significativos ($p = 0,02$) relacionando a AOS com a cognição. Portanto, foi demonstrado que a hipóxia foi sinalizada como um provável mecanismo para que 47 mulheres, 44,8% com AOS desenvolvessem comprometimento cognitivo leve ou demência em comparação com 31,1% daquelas sem AOS.

A disfunção cognitiva em indivíduos com AOS pode ter ênfase especial no envolvimento vascular da substância branca do cérebro Castronovo *et al.*, (2014), uma vez que eventos repetitivos de apneia estão associados à hiperativação simpática que prejudica em parte o fluxo sanguíneo, a taxa metabólica cerebral (UENO-PARDI, *et al.*, 2022) e os mecanismos de proteção vascular (CASTRONOVO *et al.*, 2014). As habilidades de atenção prejudicadas ou adormecer ao dirigir em indivíduos com AOS também podem levar a um aumento nos acidentes de trânsito e de trabalho (KARIMI *et al.*, 2015; RAJARATNAM *et al.*, 2013) com uma redução significativa na qualidade de vida (VISSER *et al.*, 2003; ENGLEMAN, 2004; SICCOLI *et al.*, 2008) e a sobrevivência (MARSHALL *et al.*, 2008).

A ApoE é uma proteína plasmática que influencia o metabolismo lipídico (ALVIM *et al.*, 2010), crescimento e reparo do sistema nervoso, remodelação sináptica, dendrítica e depuração beta amiloide ($A\beta$), (MAHLEY *et al.*, 2000; ZENARO *et al.*, 2017). Por sua vez, a ApoE4 atinge diretamente a estrutura e função do cérebro via metabolismo lipídico, levando à hiperativação do hipocampo e, por conseguinte, afetando também a discriminação das memórias episódicas (BAUMGART *et al.*, 2015). Portadores do alelo ApoE4 tem expressão diminuída da proteína ApoE tornando-os mais suscetíveis a doenças cerebrovasculares e Alzheimer (DUMURGIER, 2020; LAWS *et al.*, 2003). A prevalência de portadores de pelo menos um alelo ApoE4 está em 25% entre a população em geral (GHARBI-MELIANI, 2021; RINGMAN *et al.*, 2013; RAICHLEN *et al.*, 2014). Em indivíduos com AOS moderada a

grave, a frequência genotípica para ApoE4 foi de 23,8% (CONSENTINO *et al.*, 2008). Muito próximo disso, em nossa amostra de AOS moderada a grave, encontramos aproximadamente 21% de indivíduos portadores de ApoE4. Considerando apenas indivíduos com AOS, nossos resultados revelaram que o grupo portador de ApoE4 apresentou memória significativamente pior no teste RAVLT em comparação com o grupo IAH<14,9.

Schiepers *et al.* (2012) em um estudo longitudinal investigou a relação entre os genótipos da ApoE4 e o déficit cognitivo, eles relataram que os indivíduos com a presença do alelo E4 são mais predispostos a desenvolver demência quando comparado aos que não tem o alelo E4 em domínios específicos das funções cognitivas como na memória verbal e raciocínio. O estudo prévio (YESAVAGE *et al.*, 2004) mostrou que crescentes deposições de placas A β no cérebro, estavam associadas ao aumento de distúrbios do sono em indivíduos que tinham demência ou com risco de desenvolver a doença. Nossos resultados reforçam estes estudos prévios de que a AOS na presença da ApoE4 pode refletir no aumento para o menor desempenho na memória de curto prazo A1-A5 no teste RAVLT quando comparado aos indivíduos AOS sem a presença do alelo.

Nossos resultados corroboram com os achados do estudo de Nikodemova *et al.*, (2013) no qual verificaram que a AOS com a presença do ApoE4 apresentaram maior risco de desenvolver déficits cognitivos na memória e função executiva quando comparado a indivíduos sem esse alelo. E ao estudo de Spira *et al.*, (2008) que verificou que há associação entre o IAH e os escores no MEEM em indivíduos com AOS e ApoE4, indicando que a presença do alelo E4 confere risco aumentado para o déficit cognitivo em indivíduos com AOS.

Os nossos resultados diferem dos resultados de Cosentino *et al.* (2008) que demonstraram diferença no domínio da memória somente nos indivíduos com AOS comparado com controles. Neste estudo a memória não foi prejudicada nos indivíduos com AOS e a presença da ApoE4. O estudo de Cosentino *et al.*, (2008) foi incluído no grupo controle indivíduos com diabetes mellitus, o que pode ser um viés e possível fator de confusão, uma vez que na literatura (CUKIERMAN *et al.*, 2005; CHATTERJEE *et al.*, 2016) esta comorbidade por si só apresenta fator de risco para declínio cognitivo observado nos testes MMSE e o teste de trilhas. Por outro lado, estudos recentes indicam que a limpeza de resíduos, como A β , é melhorada quando o indivíduo tem um sono normal (XIE *et al.*, 2013). Enquanto a concentração ou acúmulo da deposição de A β é maior se o sono for fragmentado (KANG *et al.*, 2009; ROH *et al.*, 2012). Além do mais, há evidências de que a manutenção do padrão normal do sono, ou seja, menos despertares noturnos, diminuem os efeitos negativos

da ApoE4 (LIM *et al.*, 2013) e no déficit cognitivo em indivíduos com AOS. Estes aspectos associados com a duração da AOS e efeitos da ApoE4, também podem explicar os diferentes achados encontrados na literatura aqui reportados. Os estudos na literatura não informam a duração dos sintomas da AOS, que é uma avaliação difícil, uma vez que poucos realizam o diagnóstico que podem influenciar nos depósitos de A β em longo prazo.

Devita *et al.*, 2019, no estudo transversal com 1250 indivíduos de meia idade e IAH médio de 14,3 eventos/hora de sono, classificado pela literatura AOS leve, os autores encontraram associação entre IAH na fase NREM e pior retenção de memória no teste RAVLT entre os indivíduos com ApoE4. Além disso, para os indivíduos sem ApoE4, o maior IAH na fase NREM foi associado com pior desempenho na velocidade psicomotora, enquanto na atenção e em habilidades de linguagem obtiveram melhores desempenhos (DEVITA *et al.*, 2019). No presente estudo não realizamos a divisão NREM e REM, mas de maneira semelhante, a memória no teste RAVLT entre os indivíduos com ApoE4 e AOS o desempenho foi menor quando comparado com indivíduos sem ApoE4 e AOS. Reforçando desta maneira que a AOS com a presença da ApoE4 leva um declínio cognitivo em mais um domínio, o da memória.

O presente estudo possui algumas limitações e pontos fortes.

Foi utilizado um corte de IAH mais conservador de ≥ 15 eventos/hora de sono, considerando as evidências consistentes na literatura, referente à análise de imagens cerebrais de indivíduos com AOS moderada a grave, a partir desse $IAH \geq 15$, observa-se a presença de dano estrutural associado à redução do desempenho de domínios cognitivos (TORELLI *et al.*, 2011).

No presente estudo, por sua vez, os indivíduos foram classificados como $IAH < 14,9$ eventos/h de sono e com AOS moderada a grave se o IAH fosse ≥ 15 eventos/h de sono. O corte próximo entre os grupos pode ter o efeito de diminuir a sensibilidade para descobrir as diferenças significativas. Outro fator a ser destacado, foi o tamanho da amostra de AOS moderada a grave e entre eles, 9 indivíduos tinham pelo menos 1 alelo da ApoE4. Porém, esses percentuais do alelo ApoE4 estão de acordo com os achados anteriores entre populações americanas e europeias que atingiram uma prevalência de 20% (RINGMAN ET *et al.*, 2013; RAICHLEN *et al.*, 2014).

As atividades físicas computadas nos domínios: trabalho, atividades domésticas foram semelhantes entre os grupos $IAH < 14,9$ eventos/ hora de sono e AOS moderada a grave. Por meio do questionário IPAQ (MATSUDO *et al.*, 2001) foi demonstrado que os grupos eram fisicamente sedentários no lazer e apresentaram características físicas semelhantes,

evidenciando desta maneira que os grupos estavam pareados quanto ao nível de atividade física, uma vez que este é fator protetor que melhora a cognição e a captação de glicose cerebral (UENO-PARDI *et al.*, 2022).

Os pontos fortes do presente estudo foram: a administração de testes cognitivos sensíveis a domínios específicos; a faixa estreita de idade cronológica; exclusão de fatores de risco cardiovasculares. Além disso, isolando somente o grupo IAH<14,9, presença da ApoE4 e indivíduos livres de comorbidades, foi possível demonstrar que os déficits cognitivos estão relacionados à AOS moderada a grave, e em conjunto pioram com a associação da presença da ApoE4. Portanto, o presente estudo buscou retirar possíveis fatores de confusão, tais como as doenças associadas que pudessem interferir nos resultados do estudo. Outros aspectos positivos do estudo incluem: todos os indivíduos tinham pelo menos 2 anos de educação formal e estavam livres de medicamentos e comorbidades associadas que normalmente afetam a cognição: hipotireoidismo, doenças psiquiátricas e cardiovasculares.

O presente estudo utilizou a PSG que é o padrão ouro para estudos do sono, invés de aparelho de monitoramento ambulatorial portátil (O' HARA *et al.*, 2005) que monitora somente os eventos respiratórios sem discriminar o tipo de apneia do sono e fases do sono.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

É importante considerar e interpretar esses resultados com cautela devido ao pequeno tamanho da amostra no presente estudo. Embora, não podemos deixar de observar o impacto social relacionado com aspectos da saúde mental e física, pois, há evidências de que estes déficits cognitivos ocorram e prejudicam a qualidade de vida, principalmente, dos profissionais em turno, operadores de máquinas com o aumento da ocorrência de prováveis acidentes ocupacionais ou operacionais.

O estudo que analisou a SDE observou-se que a sonolência é comum aos indivíduos com AOS, e uma possível etiologia para a disfunção neurocognitiva, no entanto, no estudo Junying *et al.* (2016), a SDE não está presente em todos os indivíduos com AOS. Ainda a literatura demonstrou que uma série de déficits cognitivos, como por exemplo, no funcionamento executivo estavam prejudicados em indivíduos com AOS e com SDE. No presente estudo não foi objetivo avaliar a SDE nos indivíduos, uma vez que na nossa sociedade muitos adultos reportam a privação do sono dificultando discriminar a relação da sonolência e a AOS.

Ainda, há evidências no estudo de Akbaraly *et al.* (2009) em que avaliaram a frequência atual que os indivíduos participavam de atividades cognitivas como, por exemplo, quebra-cabeça, caça palavras, leituras, jogos de cartas, tabuleiro ou de memória, tais atividades foram consideradas ações protetoras e proporcionaram diminuição do risco do declínio cognitivo.

Não foi objetivo do presente estudo, avaliar a influência das atividades laborais, culturais e/ou no tempo de lazer, profissões que lidam com cálculos matemáticos, jogos digitais ou qualquer outro tipo de modalidade que pudesse interferir nos resultados cognitivos, embora, tenha sido intuito garantir o mesmo nível de escolaridade e o de realizar os testes de rastreio cognitivos para identificar possíveis declínios prévios e isso não vir a influenciar nos resultados, dessa forma foi equiparado os grupos. Cabe ressaltar que em estudos futuros a investigação destes fatores sócio/culturais ou laborais seria importante.

Neste sentido futuros estudos são necessários incluindo as atividades cognitivas formais e no lazer, tipo de ocupação como, por exemplo, lidar com números, exigência contínua de raciocínio lógico, além do nível de atividade física realizada ao longo da vida que possam interferir ou influenciar no declínio cognitivo de indivíduos com AOS com e sem presença do ApoE4.

Assim, faz-se necessário reduzir os fatores de risco ou aumentar os fatores protetores para o declínio cognitivo na AOS.

No geral, a aptidão aeróbica pode mudar várias funções cognitivas, possibilitando por meio do aumento dos níveis da capacidade aeróbica e do condicionamento proporcionados por exercícios físicos no tempo de lazer, visando diminuir o risco de declínio cognitivo e demência.

Além do mais, os fatores genéticos, estilo de vida (JIN *et al.*, 2021) reforçam o risco do comprometimento da função cognitiva em indivíduos com AOS, influenciando diretamente ainda mais quando há associação de doenças.

Por sua vez, a ApoE4 atinge diretamente a estrutura e função do cérebro via metabolismo lipídico, levando à hiperativação do hipocampo e, por conseguinte, afetando também a discriminação das memórias episódicas (BAUMGART *et al.*, 2015).

No presente estudo, apesar de não apresentar diferença estatística significativa para nível de atividade física, sabemos que os indivíduos eram sedentários no lazer. Portanto, na atualidade é recomendado pela Organização Mundial de Saúde aumentar os níveis de atividades físicas feitos regularmente em intensidade moderada, durante cento e cinquenta a trezentos minutos por semana ou de setenta e cinco a cento e cinquenta em intensidade vigorosa, quando não houver contraindicação (DING *et al.*, 2020).

Faz-se necessário o quanto antes o reconhecimento da AOS, da associação das alterações da ApoE4 para ser iniciado tratamento no combate dessa patologia, e por meio de equipamentos ou realização de exercícios físicos poder frear ou pelo menos fazer manutenção da saúde (XIE *et al.*, 2010) para que não evoluam os déficits cognitivos ou de outros eventos que possam prejudicar a saúde, de um modo geral em todas as esferas físicas, sociais, emocionais da vida diária, mantendo dessa forma, a qualidade funcional dos indivíduos.

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, no presente estudo, a gravidade dos parâmetros do sono foi pior na AOS moderada a grave, independentemente da ApoE4. A hipóxia nesses indivíduos resulta em menor desempenho cognitivo nos domínios de velocidade de processamento e atenção. A associação entre AOS e a presença da ApoE4 revelou o declínio da memória episódica.

Estudos futuros devem considerar a importância em estudar os domínios da atenção, velocidade de processamento e memória episódica, ainda mais quando houver a associação de AOS moderada a grave, contudo, faz-se necessário também, reduzir os fatores de risco ou aumentar os fatores protetores para o declínio cognitivo na AOS. Portanto, o diagnóstico da AOS e a associação com o declínio cognitivo é imprescindível para estabelecer o tratamento.

Além do tratamento padrão ouro para AOS com uso do CPAP, temos recentemente demonstrado que o treinamento físico é um potente adjuvante no tratamento da AOS que possibilita a melhora nos parâmetros do sono, aumenta os níveis da capacidade cardiorrespiratória, melhora os parâmetros cognitivos e o metabolismo cerebral (UENO-PARDI *et al.*, 2022). Assim, o tratamento/intervenções para AOS deve levar em consideração as variáveis cognitivas ao longo do tempo e a ApoE4.

REFERÊNCIAS ⁽¹⁾

- ABREU, V. P. S. **Memória e Envelhecimento**. Tese de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação da Faculdade de Educação da UNICAMP, Campinas, 2000.
- AKBARALY, T. N. *et al.* Leisure activities and the risk of dementia in the elderly: results from the Three-City Study. **Neurology**, p. 854-861, Sept. 2009.
- ALCHANATIS, M. *et al.* Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. **Sleep Breath**, p. 17-24, 2008.
- ALVIM, R. O. *et al.* APOE polymorphism is associated with lipid profile, but not with arterial stiffness in the general population. **Lipids in Health and Disease**, p. 9:128, nov. 2010.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. **Sleep**, p. 667-689, aug.1999, 2016.
- ARBUTHNOTT, K.; FRANK, J. Trail Making Test, part b as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. **Journal of Clinical Experimental Neuropsychology**, p. 518 -528, 2000.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 4. ed. – Tradução: Claudia Dornelles. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.
- ATKESON, A.; JELIC, S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. **Vascular Health and Risk Management**, p. 1327-1335, dec. 2008.
- ATKINSON, R. C.; SHIFFREN, R. M. Human memory: a proposed system and its control processes. **Academic Press**, v. 2, p. 89-195, 1968.
- AYALON, L.; *et al.* Relationship between obstructive sleep apnea severity and brain activation during a sustained attention task. **Sleep**, p. 373-381, 2009.
- AYAS, N. T; TAYLOR, C. M; LAHER, I. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. **Current Opinion Cardiology**, v.31, p. 599-605, nov. 2016
- BADDELEY A. **Working memory**. Oxford, 1986.
- BADDELEY, A. *et al.* Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. **Neuropsychology**, p. 187-194, 1997.

¹De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023 (2020).

BAUMGART, M. *et al.* Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. **Alzheimer's Dement**, p. 718-726, 2015.

BAWDEN, F. C.; OLIVEIRA, C. A; CARAMELLI, P. Impact of obstructive sleep apnea on cognitive performance. **Neuropsychiatrist Archive**, p. 585 – 589, 2011.

BEEBE, D. W.; GOZAL, D. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. **Sleep**, p. 298-307, 2003.

BEEBE, D. W. *et al.* Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. **Journal Sleep Research**, p. 1-16, 2002.

BERRY, R. *et al.* **The manual for sleep scoring and associated events: rules, terminology and technical specifications.** Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2012.

BERRY, R. B. *et al.* Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 manual for the scoring of sleep and associated events. **Journal Clinic Sleep Medicine**, p. 597-619, 2012.

BITTENCOURT, L. R. A. *et al.* General approach in patient with obstructive sleep apnea syndrome. **Revista Brasileira de Hipertensão**, p. 158-163, 2009.

BONDI, M. W. *et al.* Cognitive and neuropathology correlates of *Stroop Color-Word Test* performance in Alzheimer's disease. **Neuropsychology**, p. 335- 43, 2002.

BRUCKI, S. M. *et al.* Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, p. 777-781, 2003.

BRUIN, P. F. C.; BAGNATO, M. C. Alterações cognitivas na SAOS. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. 1-61, 2010.

CAMPANHOLO, K. R. *et al.* Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dementia Neuropsychology**, p. 26-31, jan./mar. 2014.
DOI <https://doi.org/10.1590/S1980-57642014DN81000005>. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/dn/a/qSRyhHCN6hqRnjKshtnFrNx/?lang=en>. Acesso em: 30 abr. 2020.

CANESSA, N. *et al.* Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, p. 1419-1426, 2011.

CAPAMPANGAN, D. J. *et al.* Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke: a critically appraised topic. **Neurologist**, p. 269-273, 2010.

CASTRONOVO, V. *et al.* White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment, **Sleep**, v. 37, p. 1465-1475, 2014 . DOI <https://doi.org/10.5665/sleep.3994>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4153061/>. Acesso em: 20 mar. 2021.

CHANG, W. P. *et al.* Sleep Apnea and the Risk of Dementia: a population-based 5-year follow-up study in Taiwan. **PLoS ONE**, v.10, 2013. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078655>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0078655>. Acesso em: 30 jan. 2021.

CHATTERJEE, S. *et al.* Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: A pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia. **Diabetes Care**, v. 39, p. 300-307, 2016.

COSENTINO, F. L. *et al.* The APOE ϵ 4 allele increases the risk of impaired spatial working memory in obstructive sleep apnea. **Sleep Medicine**, v. 8, p. 831-839, 2008.

CUKIERMAN, T.; GERSTEIN, H. C.; WILLIAMSON, J. D. Cognitive decline and dementia in diabetes systematic overview of prospective observational studies. **Diabetology**, v. 48, p. 2460-2469, 2005.

DEAN, A. G.; SULLIVAN, K. M.; SOE, M. M. **OpenEpi**: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Versão 3. ed. 3, 2015.

DEMPSEY, J. A. *et al.* Pathophysiology of sleep apnea. **Physiological Reviews**, p. 47-112, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970937/>. DOI <https://doi.org/10.1152/physrev.00043.2008>. Acesso em: 25 nov. 2019.

DEMATTEIS, M. *et al.* Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: contribution of animal models to understanding the human disease. **Institute for Laboratory Animal Research**, p. 262, 2009.

DEWAN, N. A.; NIETO, F. J.; SOMERS, V. K. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. **Chest**, p. 266-274, 2015.

DEVITA, M. *et al.* Associations between the apnea-hypopnea index during REM and NREM sleep and cognitive functioning in a cohort of middle-aged adults. **Journal Clinical Sleep Medicine**, p. 965-971, july. 2019. DOI <https://doi.org/10.5664/jcsm.7872>. Disponível em: <https://jcsm.aasm.org/doi/10.5664/jcsm.7872>. Acesso em: 25 abr. 2020.

DING, D. *et al.* Physical activity guidelines: comprehensive and inclusive recommendations to activate populations. **The Lancet**, v. 396, p. 1780-1782, 2020.

DRAGER, L. F.; JUN, J. C.; POLOTSKY, V. Y. Metabolic consequences of intermittent hypoxia: relevance to obstructive sleep apnea. **Best Practice Research Clinical Endocrinology Metabolism**, p. 843, 2010.

DRAGER, L. F. *et al.* Sleep-related changes in hemodynamic and autonomic regulation in human hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 27, p. 1655-1663, 2009.

DUBOIS, B. *et al.* The FAB: a frontal assessment battery at bedside. **Neurology**, v. 55, p. 1621-1626, 2000.

DUMURGIER, J.; TZOURIO, C. Epidemiology of neurological diseases in older adults. **Revue Neurologique**, p. 642-648, nov. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.356>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145981/>. Acesso em: 30 mar. 2021.

ENGLEMAN, H. M.; DOUGLAS, N. J. Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. **Thorax**, v. 59, p. 618-622, 2004.

FICKER, J. H. *et al.* Changes in regional perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial spect studies with injected nocturnal. **Pneumologie**, v. 5, p. 926-930, 1997.

FLAKS, M. K. *et al.* The short cognitive performance test: A preliminary study of its psychometric properties in Brazil. **International Psychogeriatrics**, v. 18, p. 121-133, 2006.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal Psychiatric Research**, v.12: p. 189-198, 1975.

FREITAS, E. V. **Tratado de geriatria e gerontologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

GARCIA, C. E. *et al.* Arousals are frequent and associated with exacerbated blood pressure response in patients with primary hypertension. **American Journal of Hypertension**, v. 26, p. 617-623, 2013.

GARVEY, J. F. *et al.* Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. **Journal of Thoracic Disease**, p. 920-9, 2015. DOI <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4454867/>. Acesso em: 20 fev. 2019.

GHARBI-MELIANI, A. *et al.* The association of APOE ϵ 4 with cognitive function over the adult life course and incidence of dementia: 20 years follow-up of the Whitehall II study. **Alzheimers Research Therapy**, jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00740-0>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33397450/>. Acesso em: 10 dec. 2019.

GOLDBERG, E.; BILDER, R. M. **The frontal lobes and hierarchical organization of cognitive control**. New York : Perecman, 1987.

GOZAL, E. *et al.* Developmental differences in cortical and hippocampal vulnerability to intermittent hypoxia in the rat. **Neurosciences Letters**, v. 305, p. 197-201, 2001.

GYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro, Elsevier Editora, 2006.

HITA-YAÑEZ, E. *et al.* Disturbed sleep patterns in elders with mild cognitive impairment: the role of memory decline and ApoE ϵ 4 genotype. **Current Alzheimer Research**, p. 290-297, 2012.

IBER, C.; ANCOLI-ISRAEL, S.; QUAN, S. F. **The manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.** Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

JELIC, S. *et al.* Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. **Vascular Health and Risk Management**, v. 5, p. 909-920, 2009.

JIN, X. *et al.* Association of APOE ϵ 4 genotype and lifestyle with cognitive function among Chinese adults aged 80 years and older: a cross-sectional study. **PLoS Medicine**, jun. 2021. DOI <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003597>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8168868/>. Acesso em: dec. 2021

JUNYING, Z. *et al.* A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness. **Sleep Medicine**, p. 99-108, 2016.

KALRA, M.; CHAKRABORTY, R. Genetic susceptibility to obstructive sleep apnea in the obese child. **Sleep Med**, v.8, 169-175, 2007.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. **Principles of Neural Science**. 4. ed. New York: McGraw-Hill, 2000.

KANG, J. E. *et al.* Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. **Science**, v. 326, p. 1005-1007, 2009.

KAPARIANOS, A. *et al.* Obstructive sleep apnoea syndrome and genes. **The Journal of Medicin**, v.64, p. 280-289, 2006.

KAPUR, V. K. *et al.* Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 3, p.479-504, 2017.

KARIMI, M.; HEDNER, J.; HÄBEL, H., *et al.* Sleep apnea related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive air way pressure: swedish traffic accident registry data. **Sleep**, v. 3, p. 341, 2015.

KAWASHIMA, R. *et al.* Selective visual and auditory attention toward utterances-a PET study. **Neuroimage**, v. 10, p. 209-215, 1999.

KILPINEN, R.; SAUNAMÄKI, T.; JEHKONEN, M. Information processing speed in obstructive sleep apnea syndrome: a review. **Acta Neurologica Scandinavia**, p. 209-218, 2014.

KRAMER, A. F.; WILLIS, S. L. Enhancing the cognitive vitality of older adults. **Center Studies Psychology Science**, v. 11, p. 173-177, 2002.

LAL, C.; STRANGE, C.; BACHMAN, D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. **Chest**, v.6, p. 601-1610, 2012.

LAURIN, D. *et al.* Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. **Archives of Neurology**, v. 58, p. 498-504, 2001.

LAVIE, L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. **Frontiers in Bioscience-Elite**. v.4, p. 1391-1403, 2012.

LAWS, S. M. *et al.* Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. **Journal of Neurochemistry**, v. 84, p. 1215-1236, 2003. DOI <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01615.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-4159.2003.01615.x>. Acesso em: set. 2022.

LÉGEER, L.; STEPNOWSKY, C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. **Sleep Medicine Reviews**, v. 51, n.101275, 2020.

LEVY, P.; BONSIGNORE, M. R.; ECKEL, J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. **European Respiratory Journal**, v. 34, 243- 260, 2009.

LEZAK, M. **Neuropsychological assessment**. New York: Oxford University Press, 1995.

LEZAK, M. The problem of assessing executive functions. **International Journal Psychology**, v. 17, p. 281-97, 1982.

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B.; LORING, D. W. **Neuropsychological assessment**. 4. ed. New York: Oxford University Press, 2004.

LI, Y. *et al.* Effects of chronic sleep fragmentation on wake-active neurons and the hypercapnic arousal response. **Sleep**, v.37, p. 51-64, 2014.

LIM, A. S. P. *et al.* Modification of the relationship of the apolipoprotein E ϵ 4 allele to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle density by sleep. **JAMA Neurology**, p.1544–1551, 2013. DOI <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4215>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3859706/>. Acesso em: 30 abr. 2020.

LOURES, D. L. *et al.* Estresse mental e sistema cardiovascular. **Arquivo Brasileiro de Cardiologia**, p. 525-530, 2002.

LURIA A. **Higher cortical functions in man**. New York: Basic Books, 1980.

MACEY, P. M. *et al.* Brain structural changes in obstructive sleep apnea. **Sleep**, v. 31, p. 967-977, 2008.

MACEY, P. M. *et al.* Heart rate responses to autonomic challenges in obstructive sleep apnea. **PLoS ONE**, v. 8, n. 76631, 2013.

MACLEOD, C. M.; MACDONALD, P. A. Interdimensional interference in the Stroop effect: uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. **Trends in Cognitive Sciences**, v.10, p. 383-391, 2004.

MAGILA, C.; CAMELLI, P. **Funções executivas no idoso**. In: _____. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 517-525.

MAESTRI, M. *et al.* Non-rapid eye movement sleep instability in mild cognitive impairment: a pilot study. **Sleep Medicine**, v. 16, n. 9, p. 139-1145, 2015.

MAHLEY, R. W.; RALL, S. C. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. **Annual Review of Genomics and Human Genetics**, v. 1: 507-37, 2000.

MALLOY-DINIZ, L. F.; FUENTES, D.; COSENZA, R. M. **Neuropsicologia: teoria e prática**. Porto Alegre: Artmed, 2008.

MANDER, B. A. *et al.* β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 7, 1051-1057, 2015.

MARIN, J. M., *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. **Lancet**, v. 365, p. 1046-1053, 2005.

MARSHALL, N. S. *et al.* Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. **Sleep**, v. 31, p.1079-1085.

MATSUDO, S. *et al.* Questionário Internacional de Atividade Física: estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, p. 05-18, 2001.

MCLAURIN, J. *et al.* Effect of tumor necrosis factor alpha and beta on human oligodendrocytes and neurons in culture. **International Journal Developmental Neuroscience**, v. 13, p. 369-381, 1995.

MESULAM, M. M. **Principles of behavioral and cognitive neurology**. New York: Oxford University Press, 2000.

MIGNOT, E.; TAHERI, S.; NISHINO, S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. **Nature Neuroscience**, v. 5, p. 1071-1075, 2002.

MILLER, S. A.; DYKES, D. D.; POLESKY, H. F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. **Nucleic Acids Research**, v. 16, p. 1215, 1988.

MIYAKE, A. *et al.* The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex Frontal Lobe tasks: a latent variable analysis. **Cognitive Psychology**, p. 49-100, aug. 2000. DOI <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>. PMID: 10945922. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S001002859990734X?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mar. 2021.

MORRELL, M. J. *et al.* Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. **Sleep Med**, v. 3, p. 451-454, 2003.

MOSCONI, L. *et al.* Age and apoe genotype interaction in Alzheimer's disease study. **Psychiatry Research**, p. 141-51, 2004. DOI <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2003.12.005>.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925492703001768?via%3Dihub>. Acesso em: 27 aug. 2020.

MUIR, J. L. Attention and stimulus processing in the rat. **Cognitive brain research**, p. 215-225, 1996.

NAËGELÉ, B. *et al.* Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. **Sleep**, v. 18, p. 43-52, 1995.

NAIR, D. *et al.* Intermittent hypoxia-induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of sleep apnea. **PLoS ONE**, v. 6, e19847, 2011.

NIKODEMOVA, M. *et al.* Association of sleep disordered breathing and cognitive deficit in APOE ε4 carriers. **Sleep**, p. 873-80, 2013. DOI <https://doi.org/10.5665/sleep.2714>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649829/>. Acesso em: 25 fev. 2021.

NORMAN, D. A.; SHALLICE, T. **Attention to action: willed and automatic control of Behavior**. San Diego: Chip Report, 1980.

NUNOMURA, A. *et al.* Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v. 65, p. 631-641, 2006.

O'HARA, R. *et al.* Nocturnal Sleep apnea/hypopnea is associated with lower memory performance in APOE epsilon 4 carries. **Neurology**, v. 65, p. 642-644, 2005.

OHGA, E. *et al.* Effects of obstructive sleep apnea on circulating icam-1, il-8, and mcp-1. **Journal Applied Physiology**. v. 94, p. 179-184, 2003.

PARATI, G. *et al.* Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. **European Respiratory Journal**, v. 41, p. 523-538, 2013.

PEPPARD, P. E. *et al.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. **New England Journal of Medicine**, v. 342, p. 1378-1384, 2000.

PEPPARD, P. *et al.* Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. **American Journal of Epidemiology**, v. 177, p.1006- 1014, 2013.

PHILLIPS, C. L.; O'DRISCOLL, D. M. Hypertension and obstructive sleep apnea. **Nature and Science of Sleep**, v. 5,p. 43-52, 2013.

PETERSEN S. E., POSNER M. I. The attention system of the human brain: 20 years after. **Annual Review of Neuroscience**, v. 35, p. 73-89, 2012.

POSNER, M. I.; PETERSEN, S. E. The attention system of the human brain. **Annual Review of Neuroscience**, v. 13, p. 25-42, 1990.

QUAN, S. F. *et al.* Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the sleep heart health study. **Sleep Medicine**, v. 7, p. 498-507, 2006.

RAE, C. *et al.* Brain bioenergetics and cognitive ability. **Development Neuroscience**, v. 25, p. 234-231, 2003. DOI <https://doi.org/10.1159/000073509>.

RAICHLIN, D. A.; ALEXANDER, G. E. Exercise, APOE genotype, and the evolution of the human lifespan. **Trends in Neurosciences**, v. 37, n. 5, p. 247-255, may. 2014. DOI <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.03.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016622361400040X>. Acesso em: mar. 2022.

RAJARATNAM, S. M. W. *et al.* Sleep loss and circadian disruption in shift work: health burden and management. **Medical Journal of Australia**, v. 199, p. 11-15, 2013.

RAMACHANDRAN, V. S., BLAKESLEE, S. **Fantasma no cérebro**. Rio de Janeiro: Editora Record, 2004.

RAZ, A. *et al.* Typologies of attention networks. **Nature Reviews Neurosciences**, v. 7, p. 367-379, 2006.

RECHTSCHAFFEN, A. *et al.* **A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects**. Los Angeles: Brain Research Institute, 1968.

REY, A. **Me'morisation d'une se'rie de 15 mots en 5 re'pe'titions**. Paris: L' Examen Clinique en Psychologie Presses Universitaires de France, 1958. p.141-193.

RINGMAN, J. M.; COPPOLA, G. New genes and new insights from old genes: update on Alzheimer disease. **American Academy of Neurology**. v. 19, p. 358-371. Apr. 2013. DOI <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000429179.21977.a1>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915548/>. Acesso em: mar. 2022.

ROH, J. H. *et al.* Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of beta-amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology. **Science Translation Medicine**, v. 4, p.122-150, 2012.

ROSENBERG, R.; ROUT, S. The American Academy of Sleep Medicine inter-scorer reliability program: respiratory events, sleep stage scoring. **Journal Clinic Sleep Medicine**, v. 10, p. 447-454, 2013.

ROVIO, S. *et al.* Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. **Lancet Neurology**, v.4, p. 705-711, 2005.

SARTER, M.; GIVENS, B.; BRUNO, J. P. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. **Brain Research Reviews**, v. 35, n. 2, p.146-60, apr. 2001.

SCHIEPERS, O.; HARRIS, S.; GOW, A., *et al.* APOE ϵ 4 status predicts age-related cognitive decline in the ninth decade: longitudinal follow-up of the Lothian Birth Cohort 1921. **Molecular Psychiatry**, v. 17, p.315-324, 2012.

SCHWAB, R. J. Genetic determinants of upper airway structures that predispose to obstructive sleep apnea. **Respiratory Physiology Neurobiology**, v.147, p. 289-298, 2005.

SICCOLI, M. M. *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. **Sleep**, v. 31, p. 1551-1558, 2008.

SIMPSON, L.; HILLMAN, D. R.; WARD, K. L. High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls. **Sleep Breath**, v.17, n. 3, p. 967-73, sep. 2013.

SMALL, B. J. *et al.* Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-analysis. **Psychology and Aging**, v.19,n. 4, p. 592-600, 2004. DOI <https://doi.org/10.1037/0882-7974.19.4.592>. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/8142747_Apolipoprotein_E_and_Cognitive_Performance_A_Meta-Analysis. Acesso em: 20 June. 2020.

SOMERS, V. K. *et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease an american heart association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the national heart, lung, and blood Institute National Center on sleep disorders research (National Institutes of Health). **Circulation**, v. 118, p. 1080-1111, 2008.

SPIRA, A. P. *et al.* Sleep-disordered breathing and cognition in older women. **Journal American Geriatric Society**, v. 56, p. 45-50, 2008.

SQUIRE, L. R. Mechanisms of memory. **Science**, v. 232, p. 1612-1619, 1986.

SQUIRE, L. R. **Memory and brain**. New York: Oxford University Press, 1987.

STUSS, D. T.; BENSON, D. F. **The frontal lobes**. New York: Raven Press, 1986.

SUN, J. *et al.* Obstructive sleep apnea susceptibility genes in chinese population: A field synopsis and meta-analysis of genetic association studies. **PLoS One**, v. 10, e0135942, 2015.

TAHERI, S.; ZEITZER, J. M.; MIGNOT, E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. **Annuary Reviews Neuroscience**, v. 25, p. 283-313, 2002.

TANIGAWA, T. *et al.* Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. **Heart**, v. 92, p. 1854-1855, 2006.

TKACOVA, R. *et al.* Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. **European Respiratory Journal**, v. 44, p. 931-941, 2014.

TOMBAUGH, T. N. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. **Archive Clinical Neuropsychology**, v. 19, p. 203- 214, 2004.

TORELLI, F. *et al.* Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. **Neuroimage**, v. 54, p. 787-793, 2011.

TUFIK, S, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo epidemiologic. **Sleep Medicine**, v. 11, p. 441-446, 2010.

TWIGG, G. L. *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome is associated with deficits in verbal but not visual memory. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 182, p. 98-103, 2010.

UENO, L. M. *et al.* Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. **Sleep**, v. 32, p. 637-647, 2009.

UENO-PARDI, L. M. *et al.* Effects of exercise training on brain metabolism and cognitive functioning in sleep apnea. **Scientific Reports**, p. 12, 2022. DOI <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13115-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-13115-2>. Acesso em: 30 june. 2022.

VAN BEEK, A. H.; CLAASSEN, J. A.; JANSEN, R. W. Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. **Journal Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 28, n.6, p.1071-1085, 2008. DOI <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.13>. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1038/jcbfm.2008.13?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed. Acesso em: 15 july. 2021.

VARVARIGOU, V. *et al.* A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. **Sleep**, v.34, p. 1461-1468, 2011.

VERSTRAETEN, E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. **Current Neurology and Neuroscience Reports** , v. 7, p. 161-166, 2007.

VISSER, M. *et al.* Early life physical activity and cognition at old age. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 25, p. 643-653, 2003.

WANG, H. K. et al: Apolipoprotein E, angiotensin-converting enzyme and kallikrein gene polymorphisms and the risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. **Journal of Neural Transmission**, v.113, n.10, p. 1499-1509, 2006.

WECHSLER, D. **Escala de inteligência Wechsler para adultos**: Manual Técnico. 1. Ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004. p. 23-24.

WECHSLER, D. **Wechsler memory scales**. San Antonio: The Psychological Corporation, 1997. p. 2688-2690.

WECHSLER, D. **The Measurement of Adult Intelligence**. 3.ed. Baltimore: Williams Witkins Company, 2003.

WOODRUFF-PAK, D. S. **The neuropsychology of aging**. Malden MA: Blackwell Publishers, 1997.

- XAVIER, G. F. A modularidade da memória e o sistema nervoso . **Psicologia USP**, [S. l.], v. 4, n. 1-2, p. 61-115, 1993. DOI: 10.1590/S1678-51771993000100005. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/psicousp/article/view/34473>. Acesso em: 16 set. 2021.
- XIE, H. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor rescues and prevents chronic intermittent hypoxia-induced impairment of hippocampal long-term synaptic plasticity. **Neurobiology of Disease**, v. 40, n.1, p.155-162, 2010.
- XIE, L. *et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. **Science**, v. 342, p. 373-377, 2013.
- YAFFE, K. *et al.* Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. **JAMA**, v. 306, n 6, p.613-619,2011.
- YAGGI, H. K. *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. **New England Journal of Medicine**, v. 353, p. 2034-2041, 2005.
- YAOUHI, K. *et al.* A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. **Sleep Research**, v. 18, p. 36-48, 2009.
- YESAVAGE, J. A. *et al.* Sleep/wake disruption in Alzheimer's disease: APOE status and longitudinal course. **Journal Geriatric Psychiatry Neurology**, v. 17, p. 2-24, 2004.
- YOUNG, T. *et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort Study. **Sleep**, v.8, p. 1071-1078, 2008.
- YOUNG. T. *et al.* Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort Study. **Medical Society of Wisconsin**, v. 5, p. 246-249, 2009.
- ZENARO, E.; PIACENTINO, G.; CONSTANTIN, G. The blood-brain barrier in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Disease**, v. 107, p. 41-56, 2017.
- ZHONG, A. *et al.* An updated meta-analysis of the association between tumor necrosis factor-alpha - 308G/A. Polymorphism and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. **PLoS One**, v. 9, n. 9, e106270, 2014.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESCOLA DE ARTES CIÊNCIAS E HUMANIDADES DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-USP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO..... Nº..... APTO:.....
BAIRRO: CIDADE.....
..... CEP:.....
TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº..... APTO:.....
BAIRRO:
CIDADE:
CEP:
TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: ASPECTOS COGNITIVOS, POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA E, NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA EM INDIVÍDUOS COM E SEM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.

2. PESQUISADOR: Linda Massako Ueno-Pardi

CARGO/FUNÇÃO: Docente da Universidade de São Paulo

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO X RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

ESCOLA DE ARTES CIÊNCIAS E HUMANIDADES DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
USP

1. O Sr (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliação da memória, atenção nos sujeitos com e sem Apneia Obstrutiva do Sono. Os achados desta pesquisa podem esclarecer sobre os aspectos neurocognitivos: memória e atenção em sujeitos com Apneia Obstrutiva do Sono.

2. Descrição dos procedimentos:

Exame do Sono: Durante o estudo, o Sr (a) terá que passar uma noite no Instituto do Coração, onde será monitorado durante o período do sono por um aparelho denominado polissonografia. Este aparelho já é amplamente utilizado em humanos para a detecção de muitos distúrbios que ocorrem durante o sono (tais como a insônia). Ele fará a leitura de diversos parâmetros tais como quantidade de oxigênio no sangue, medida do fluxo de ar (através da respiração), detecção das contrações dos músculos do corpo e dos olhos durante a noite, detecção da atividade cerebral.

Bateria de testes neurocognitivos. Ao Sr (a) será solicitado responder vários questionários e solicitado fazer diversas tarefas com números, letras, desenho e pintura. Para avaliar como está a sua memória, atenção e coordenação motora.

Teste de genotipagem para polimorfismo da APOE. Será realizada coleta de sangue para avaliação genética. Nós queremos saber se existe algum gene que venha afetar a memória.

Questionário Internacional de Atividade Física: O Sr (a) responderá á outro questionário sobre suas atividades físicas realizadas durante a semana: em diferentes dimensões de atividade física (caminhadas e esforços físicos de intensidades moderada e vigorosa) e de inatividade física (posição sentada), ou seja, das atividades ocupacionais, domésticas e no lazer. Por meio desse instrumento internacional é possível realizar um levantamento mundial da prevalência de atividade física.

3. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos do item 2:

Exame do sono: não há riscos.

Bateria de testes neurocognitivos: não há riscos.

Teste de genotipagem para polimorfismo da APOE: não há riscos.

Questionário Internacional de Atividade Física: não há riscos.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

4. O SR (a) terá acesso, a qualquer tempo aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Linda Massako Ueno-Pardi e o executante da investigação é a Elisângela Macedo Gara da Silva. Se o SR (a) precisar de algum esclarecimento, informações ou dúvida entrem em contato pelo telefone: (11) 94739-8937 Elisângela Macedo Gara da Silva da EACH-USP (Escola de Artes, Ciências e Humanidades) no endereço Av. Arlindo Bétio, 1000 - Ermelino Matarazzo - São Paulo, ou com Linda Massako Ueno-Pardi no telefone: (11) 3091-8111 sobre o estudo e sua participação. – E-mail: lindabrz@gmail.com ou elisangela.macedo.silva@usp.br.

5. O Sr (a) terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo.

Os resultados de seu exame serão analisados em conjunto com outros sujeitos e não serão fornecidos a ninguém, garantindo a sua privacidade.

6. O Sr (a) terá o direito de ser mantido (a) atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Os dados de seus testes serão utilizados somente para esta pesquisa descrita neste termo de consentimento.

7. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "ASPECTOS COGNITIVOS, POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA E EM INDIVÍDUOS SEDENTÁRIOS NO LAZER COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO". Eu discuti com a Dra. Linda Massako Ueno-Pardi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades no meu atendimento nesta Instituição.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
 Rubrica do pesquisador _____

----- Data / /
 -- Assinatura do sujeito da
 pesquisa/representante legal

ANEXO A - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA

Nome: _____ Data: _____

Idade : _____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não.

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde está:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação às pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana ultima semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor, responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre que:

- Atividades físicas VIGOROSAS são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar MUITO mais forte que o normal
- Atividades físicas MODERADAS são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar UM POUCO mais forte que o normal

SEÇÃO 1- ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

Esta seção inclui as atividades que você faz no seu serviço, que incluem trabalho remunerado ou voluntário, as atividades na escola ou faculdade e outro tipo de trabalho não remunerado fora da sua casa. NÃO incluir trabalho não remunerado que você faz na sua casa como tarefas domésticas, cuidar do jardim e da casa ou tomar conta da sua família. Estas serão incluídas na seção 3.

1a. Atualmente você trabalha ou faz trabalho voluntário fora de sua casa?

Sim Não – Caso você responda não Vá para seção 2: Transporte

As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você fez na última semana como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. NÃO inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos:

1b. Em quantos dias de uma semana normal você anda, durante pelo menos 10 minutos contínuos, como parte do seu trabalho? Por favor, NÃO inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho.

_____ dias por SEMANA nenhum - Vá para a seção 2 - Transporte.

1c. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA caminhando como parte do seu trabalho ?

_____ horas _____ minutos

1d. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades moderadas, por pelo menos 10 minutos contínuos, como carregar pesos leves como parte do seu trabalho?

_____ dias por SEMANA nenhum - Vá para a questão 1f

- 1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA fazendo atividades moderadas como parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

- 1f. Em quantos dias de uma semana normal você gasta fazendo atividades vigorosas, por pelo menos 10 minutos contínuos, como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas como parte do seu trabalho:

_____ dias por SEMANA () nenhum - Vá para a questão 2a.

- 1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA fazendo atividades físicas vigorosas como parte do seu trabalho?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

- 2a. O quanto você andou na última semana de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ dias por SEMANA () nenhum - Vá para questão 2c

- 2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA andando de carro, ônibus, metrô ou trem?

_____ horas _____ minutos

Agora pense somente em relação a caminhar ou pedalar para ir de um lugar a outro na última semana.

- 2c. Em quantos dias da última semana você andou de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (NÃO inclua o pedalar por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para a questão 2e.

- 2d. Nos dias que você pedala quanto tempo no total você pedala POR DIA para ir de um lugar para outro?

_____ horas _____ minutos

- 2e. Em quantos dias da última semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para a Seção 3.

- 2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta? (NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercício)

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 3 – ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você fez na última semana na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense somente naquelas atividades físicas que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos.

3a. Em quantos dias da última semana você fez atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, rastelar no jardim ou quintal.

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 3b.

3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta POR DIA fazendo essas atividades moderadas no jardim ou no quintal?

_____ horas _____ minutos

3c. Em quantos dias da última semana você fez atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão dentro da sua casa.

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 3d.

3d. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas dentro da sua casa quanto tempo no total você gasta POR DIA?

_____ horas _____ minutos

- 3e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades físicas vigorosas no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para a seção 4.

- 3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas no quintal ou jardim quanto tempo total você gasta POR DIA?

horas__ minutos

SEÇÃO 4- ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E DE LAZER.

Esta seção se refere às atividades físicas que você fez na ultima semana unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz por pelo menos 10 minutos contínuos. Por favor, NÃO inclua atividades que você já tenha citado.

- 4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias da ultima semana você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre?

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 4b

- 4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total você gasta POR DIA?

_____ horas _____ minutos

4c. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades moderadas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, vôlei ,basquete, tênis :

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para questão 4d.

4d. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas no seu tempo livre quanto tempo nototal você gasta POR DIA?

_____ horas _____ minutos

4e. Em quantos dias da ultima semana você fez atividades vigorosas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazerJogging:

_____ dias por SEMANA () Nenhum - Vá para seção 5.

4f. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre quanto tempo no totalvocê gasta POR DIA?

_____ horas _____ minutos

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?

_____ horas ____ minutos

5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um dia de final de semana?

_____ horas ____ minutos