



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de
Estudos Acadêmicos

A relação entre doença de Alzheimer e insônia: uma revisão integrativa

The relationship between Alzheimer's disease and insomnia: an integrative review

DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1232

ARK: 57118/JRG.v7i14.1232

Recebido: 02/04/2024 | Aceito: 14/06/2024 | Publicado *on-line*: 15/06/2024

João Victor Mariano de Lima¹

<https://orcid.org/0009-0008-6764-6902>

<http://lattes.cnpq.br/3966303571264672>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: jv.mariano.lima99@gmail.com

Luiz Flávio Teixeira Rêgo¹

<https://orcid.org/0009-0006-5267-3145>

<http://lattes.cnpq.br/6574604993547690>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: luizflavioteixeira@hotmail.com

Dennys Lapenda Fagundes²

<https://orcid.org/0000-0002-6417-980X>

<http://lattes.cnpq.br/5567056081881507>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: dennyslapendafagundes@gmail.com



Resumo

O fenômeno de alterações nos padrões de sono é mais frequente nas fases mais avançadas da Doença de Alzheimer (DA). Estas alterações tornam-se mais perceptíveis, embora também possam manifestar-se nas fases iniciais da doença. Desta forma, a seguinte pesquisa tem por objetivo elaborar uma revisão integrativa a respeito da relação entre doença de alzheimer e insônia. Trata-se de uma revisão integrativa. A pesquisa resultou em 27 artigos na SciELO, 397 na PubMed e 76 artigos na base de dado LILACS. Obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, poucos responderam à questão norteadora, sendo considerados 1 artigo na SciELO, 5 na PubMed e 3 na LILACS. Desta forma, restaram 9 artigos para análise desta revisão. Os resultados apontam que, a Trazodona, juntamente com os antagonistas dos receptores de orexina, destacam-se como tendo a base científica mais robusta que apoia a sua eficácia no tratamento da insônia e da função cognitiva a longo prazo. Por outro lado, as evidências sobre os benefícios da Melatonina e do Ramelteona são variadas e, conseqüentemente, um tanto limitadas. Ademais, os antipsicóticos, benzodiazepínicos e medicamentos Z devem ser evitados ou utilizados com cautela devido aos seus efeitos adversos significativos, particularmente a sedação, que é um efeito colateral comum de todas as três classes desses medicamentos. Embora os antagonistas dos receptores de Trazodona e Orexina sejam considerados opções

¹ Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil.

² Médico. Mestre em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento. Docente da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE.

potenciais de tratamento para insônia nesses pacientes, é importante observar que estudos mais abrangentes, com maiores recursos e dados, são necessários para estabelecer efetivamente seu uso na prática clínica.

Palavras-Chave: Alzheimer. Insônia. Sintomas neuropsiquiátricos. Distúrbios do sono.

Abstract

The phenomenon of changes in sleep patterns is more frequent in the more advanced stages of Alzheimer's Disease (AD). These changes become more noticeable, although they can also appear in the early stages of the disease. Therefore, the following research aims to develop an integrative review regarding the relationship between Alzheimer's disease and insomnia. This is an integrative review. The search resulted in 27 articles in SciELO, 397 in PubMed and 76 articles in the LILACS database. Obeying the inclusion and exclusion criteria, few answered the guiding question, with 1 article being considered in SciELO, 5 in PubMed and 3 in LILACS. Therefore, 9 articles remained for analysis in this review. The results indicate that Trazodone, together with orexin receptor antagonists, stands out as having the most robust scientific basis supporting its effectiveness in treating insomnia and long-term cognitive function. On the other hand, the evidence on the benefits of Melatonin and Ramelteon is mixed and consequently somewhat limited. In addition antipsychotics, benzodiazepines, and Z-drugs should be avoided due to their significant adverse effects, particularly sedation, which is a common side effect of all three drug classes. Although Trazodone and Orexin receptor antagonists are considered potential treatment options for insomnia in these patients, it is important to note that more comprehensive studies with greater resources and data are needed to effectively establish their use in clinical practice.

Keywords: Alzheimer's. Insomnia. Neuropsychiatric symptoms. Sleep disorders.

1. Introdução

A Organização Mundial da Saúde (OMS), estima que cerca de 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo sejam afetadas pela Doença de Alzheimer (DA). A expectativa é que esse número dobre até o ano de 2030 (OMS, 2021). No Brasil, o número de pacientes com DA é projetado em cerca de 1,2 milhão, o que inclui indivíduos que receberam diagnóstico, aqueles que não o fizeram e aqueles que podem não ter acesso ao tratamento adequado (Brasil, 2021).

A DA é uma condição neurológica que envolve a degeneração de neurônios e está comumente associada ao processo de envelhecimento, resultando em maiores taxas de diagnóstico entre indivíduos mais velhos (Srivastava; Ahmad; Khare, 2021). O distúrbio é caracterizado por uma deterioração gradual dos neurônios que inicialmente impactam as vias colinérgicas e o núcleo basal de Meynert. A progressão da doença resulta então no envolvimento de outras áreas do cérebro, com graus variados de gravidade e velocidade (Scheltens *et al.*, 2021). Especificamente, as áreas entorrinais, hipocampo, neocórtex e núcleos basais estão entre as regiões afetadas pela doença (Duboi *et al.*, 2021).

Ao examinar o cérebro em um nível macroscópico, pode-se observar atrofia cerebral, caracterizada por sulcos e ventrículos aumentados, além de giros e massa cerebral menores (Tzioras *et al.*, 2023). Esta condição manifesta-se principalmente com anomalias neuropsiquiátricas, incluindo alterações cognitivas, levando à

incapacitação gradual à medida que a doença progride. Além do declínio gradual das funções cognitivas, os indivíduos com DA também são mais suscetíveis a apresentar sintomas neuropsiquiátricos (Morin *et al.*, 2021). Estes sintomas podem incluir, entre outros, delírios, alucinações, depressão, ansiedade, perturbações nos padrões diurnos, bem como inquietação, que pode ou não ser acompanhada por tendências agressivas e perturbações nos ciclos do sono (Zhang *et al.*, 2021).

Depois de atingir os 65 anos, a frequência das dificuldades relacionadas ao sono tende a aumentar dramaticamente. Aproximadamente 50% da população idosa relata ter distúrbios do sono, sendo a insônia responsável por 30% e a apneia do sono por 20% (Riemann *et al.*, 2022). O processo de envelhecimento, por si só, é acompanhado por alterações que se manifestam como diminuição da duração e qualidade do sono, bem como aumento da dificuldade em iniciar o sono (insônia inicial). Comparados aos adultos mais jovens, os idosos são mais propensos a despertar menos frequentemente do sono REM (movimento rápido dos olhos) e mais frequentemente do sono não REM. O equilíbrio das funções psicológicas e homeostáticas depende da necessidade de sono (Sadeghmousavi *et al.*, 2020).

Recentes pesquisas revelam a existência de um sistema distinto de drenagem do líquido cefalorraquidiano que funciona apenas durante a noite. Este sistema, conhecido como sistema glinfático, facilita a remoção de proteínas que se acumulam no cérebro (Santos *et al.*, 2022; Tao *et al.*, 2023). Essas proteínas, que incluem beta-amilóide, alfa-sinucleína e proteína tau, têm sido associadas a distúrbios neurodegenerativos. O sistema glinfático drena o excesso de proteínas e as envia para a circulação, onde são degradadas no fígado (Riemann *et al.*, 2022).

O fenômeno de alterações nos padrões de sono é mais frequente nas fases mais avançadas da DA. À medida que a doença avança, estas alterações tornam-se mais perceptíveis, embora também possam manifestar-se nas fases iniciais da doença (Scheltens *et al.*, 2021). Uma alteração distinta no ciclo sono-vigília é observada à medida que a doença progride, causando insônia à noite e cochilos diurnos. Sendo assim, a insônia apresenta uma influência no desenvolvimento e deflagração da DA, assim como esse tipo de demência auxilia no desenvolvimento de distúrbios de sono (Tao *et al.*, 2023).

É notável que existe uma relação bidirecional entre distúrbios do sono, como a insônia, e a DA. Esta relação começa antes da manifestação clínica da DA e é apoiada por evidências crescentes (Zhang *et al.*, 2021; Choi; Tanzi, 2023). Além disso, a privação do sono tem impacto direto no cérebro (Tao *et al.*, 2023), enfatizando a importância de priorizar esta função essencial para uma elevada qualidade de vida (Javed *et al.*, 2023).

Desta forma, é crucial compreender a interação entre os elementos de risco modificáveis e a neuropatologia desta doença. Esta compreensão pode abrir novos caminhos para a prevenção e tratamento das pessoas afetadas ou propensas a esta doença. Assim, considerando a prevalência da doença, a influência na vida das pessoas e a importância do assunto, essa pesquisa se justifica no intuito que buscar descrever as correlações entre o sono e a DA. Portanto, a seguinte pesquisa tem por objetivo elaborar uma revisão integrativa a respeito da relação entre doença de Alzheimer e insônia.

2. Metodologia

O presente artigo tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, que Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa obedeceu às seguintes etapas: a) identificação do tema e formulação da questão da pesquisa; b) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; c) coleta dos dados que serão extraídos dos estudos; d) análise crítica dos estudos selecionados; e) interpretação dos resultados; f) apresentação da síntese estabelecida e revisão dos conteúdos (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). Obedecendo à primeira etapa, elaborou-se a seguinte questão norteadora: Qual a relação entre a doença de Alzheimer e insônia?

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas de dados: *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine and The National Institutes of Health* (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS). Serão empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DECS), utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”, formando, assim, a estratégia de busca a partir dos descritores: “Alzheimer”, “Alzheimer's”, “Insônia”, “*insomnia*”, “Sintomas neuropsiquiátricos”, “*Neuropsychiatric symptoms*”, “Distúrbios do sono”, “*Sleep disorders*”.

Os artigos foram selecionados quanto aos critérios de exclusão e inclusão e procedimentos de validade com a finalidade de definir os mais relevantes, válidos e confiáveis. Foi realizada a avaliação da qualidade do artigo (Fator de Impacto, Qualis da revista, *Cite Score*, *Scimago Journal Ranking* (SJR) e informações do site da própria revista), a leitura do resumo, das palavras-chave e do título das publicações, o que permitiu que fossem organizados os estudos pré-selecionados e identificação dos estudos selecionados.

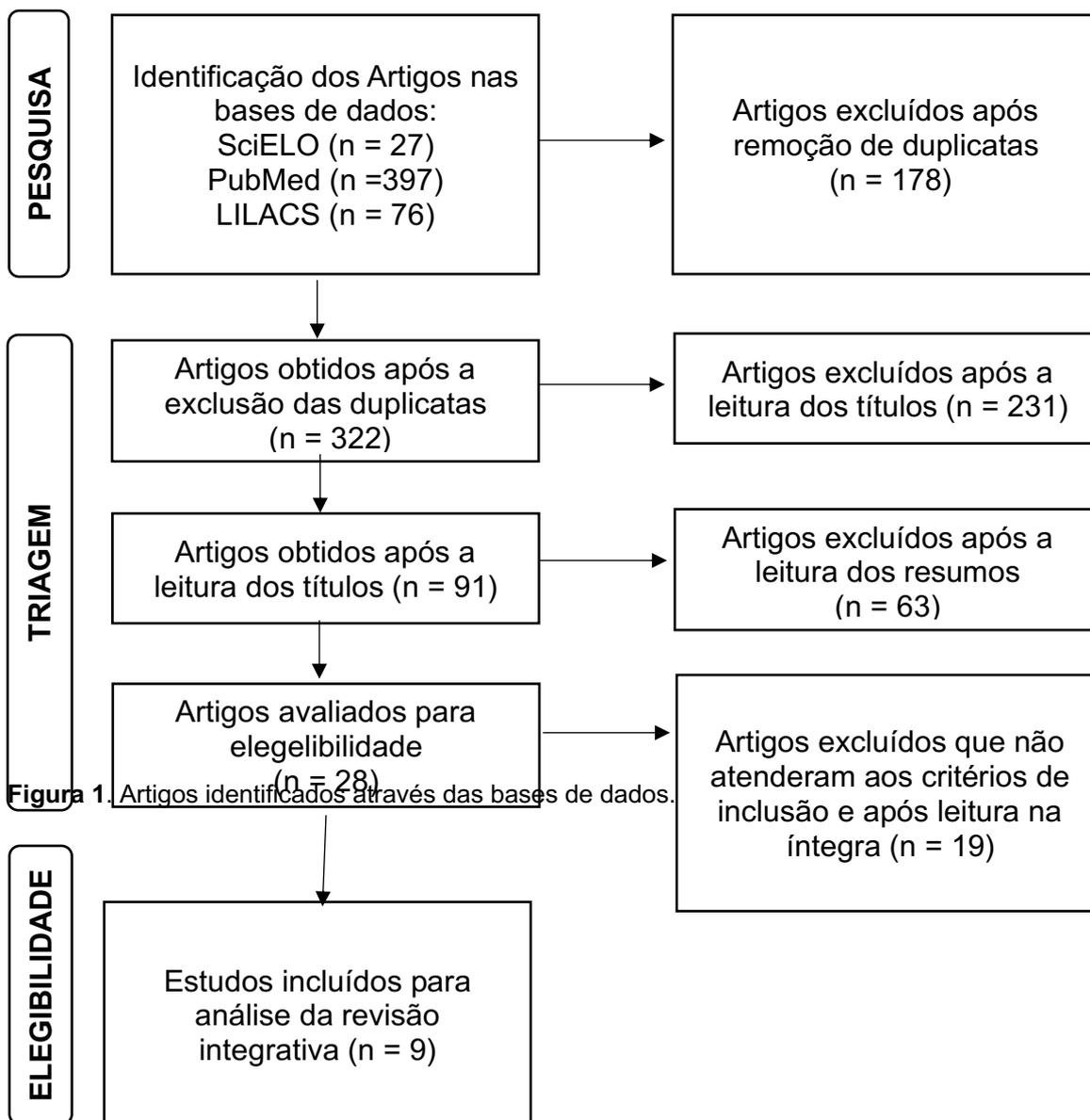
Foram definidos como critérios de inclusão para a seleção dos artigos: artigos publicados em inglês; artigos de ensaios clínicos que abordassem a temática referente à revisão integrativa, publicados e indexados no período dos últimos dez anos. Foram descartados desta pesquisa os artigos em forma de apostilas, cartas e editoriais, artigos de revisão integrativa, dissertações e teses.

Após a elegibilidade dos artigos científicos, foi realizada a identificação das bases de dados: remoção de duplicatas; leitura dos títulos; leitura dos resumos e excluídos aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão após a leitura na íntegra. Em seguida, os artigos selecionados foram realizada a leitura na íntegra e extraído os principais pontos de análise do artigo, entre eles planejamento do título, objetivo, principais resultados e conclusão.

As principais informações de cada artigo foram recolhidas e adicionadas a uma base de dados utilizando o software *Mendeley™ Desktop* 1.13.3® 2010, a fim de realizar análises e discussões.

3. Resultados

A pesquisa resultou em 27 artigos na SciELO, 397 na PubMed e 76 artigos na base de dado LILACS. Obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, poucos responderam à questão norteadora, sendo considerados 1 artigo na SciELO, 5 na PubMed e 3 na LILACS. Desta forma, restaram 9 artigos para análise desta revisão (Figura 1).



Fonte: Autores (2024).

O **Quadro 1** apresenta uma síntese dos estudos selecionados com os nomes dos autores (ano), título, objetivos, principais resultados e conclusão.

Quadro 1. Descrição da análise dos artigos quanto aos autores (ano), título, objetivos e principais resultados e conclusão.

AUTORES (ANO)	TÍTULO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Camargos <i>et al.</i> , (2014).	Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind,	Identificar a eficácia e segurança da trazodona para tratar distúrbios do sono (DS) em pacientes com doença de Alzheimer (DA).	Em comparação com o grupo placebo, os usuários de trazodona dormiram 42,5 minutos a mais por noite e tiveram sua porcentagem de sono noturno aumentada em 8,5	Este estudo mostra efeitos terapêuticos significativos da trazodona 50 mg em pacientes com DA residentes na comunidade com DS.

	and placebo-controlled study.		<p>pontos percentuais, de acordo com dados actigráficos pós-tratamento. Nem a trazodona nem o placebo induziram sonolência diurna significativa ou cochilos. Os tratamentos com trazodona ou placebo não mostraram quaisquer efeitos na cognição (Miniexame do Estado Mental, tarefa de expansão de dígitos para frente/para trás, sequenciamento de letras e números, aritmética, codificação de símbolos de dígitos e pesquisa de símbolos) ou funcionalidade (índice de Katz) . Não houve diferenças na frequência ou classificação de gravidade dos eventos adversos entre os grupos.</p>	
Figueiro <i>et al.</i> , (2019).	Effects of a tailored lighting intervention on sleep quality, rest-activity, mood, and behavior in older adults with Alzheimer disease and related dementias: a randomized clinical trial.	Investigar a eficácia de uma intervenção de iluminação adaptada para afetar ao máximo o sistema circadiano como uma terapia não farmacológica para tratar problemas de sono, humor e comportamento em pessoas com doença de Alzheimer e demências relacionadas (ADRD).	<p>A intervenção ativa melhorou significativamente os escores do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh em comparação com a linha de base ativa e a intervenção de controle (média \pm SEM: 6,67 \pm 0,48 após a intervenção ativa, 10,30 \pm 0,40 na linha de base ativa, 8,41 \pm 0,47 após a intervenção de controle). A intervenção ativa também resultou em diferenças significativamente maiores entre atividade ativa e controle na variabilidade</p>	Uma intervenção de iluminação adaptada para ativar ao máximo o sistema circadiano pode melhorar o sono, o humor e o comportamento em pacientes com demência que vivem em ambientes controlados.

			<p>intradérmica. Quanto aos desfechos secundários, a intervenção ativa resultou em melhorias significativas nas pontuações da Escala Cornell para Depressão em Demência (média ± SEM: 10,30 ± 1,02 no início do estudo, 7,05 ± 0,67 após a intervenção ativa) e diferenças significativamente maiores entre atividade ativa e controle na agitação de Cohen-Mansfield. Pontuações do inventário (média ± SEM: -5,51 ± 1,03 para a intervenção ativa, -1,50 ± 1,24 para a intervenção de controle).</p>	
<p>Hung <i>et al.</i>, (2018).</p>	<p>Risk of dementia in patients with primary insomnia: a nationwide population-based case-control study.</p>	<p>Investigar a associação entre insônia primária e demência usando um banco de dados populacional de Taiwan.</p>	<p>A coorte de insônia primária apresentou maior prevalência de diabetes, dislipidemia, hipertensão, doença coronariana, doença hepática crônica e doença renal crônica no início do estudo. Após ajuste para comorbidades selecionadas, a insônia primária permaneceu um fator predisponente significativo para o desenvolvimento de demência e foi associada a um aumento de 2,14 vezes (intervalo de confiança de 95%, 2,01–2,29) no risco de demência. Também encontramos um risco maior de demência em pacientes mais jovens.</p>	<p>Pacientes de Taiwan com insônia primária, especialmente aqueles com menos de 40 anos, apresentavam maior risco de desenvolver demência do que aqueles sem insônia primária.</p>

<p>Huang <i>et al.</i>, (2020).</p>	<p>Sleep, major depressive disorder, and Alzheimer disease: a Mendelian randomization study.</p>	<p>Explorar as relações causais entre sono, transtorno depressivo maior (TDM) e doença de Alzheimer (DA).</p>	<p>Descobrimos que o maior risco de DA estava significativamente associado a ser uma “pessoa matinal” (odds ratio [OR] 1,01, $p = 0,001$), menor duração do sono (auto-relatado: $\beta = -0,006$, $p = 1,9 \times 10^{-4}$; com base no acelerômetro: $\beta = -0,015$, $p = 6,9 \times 10^{-5}$), menor probabilidade de relatar sono prolongado ($\beta = -0,003$, $p = 7,3 \times 10^{-7}$), cronometragem mais precoce das 5 horas menos ativas ($\beta = -0,024$, $p = 1,7 \times 10^{-13}$) e um número menor de episódios de sono ($\beta = -0,025$, $p = 5,7 \times 10^{-14}$) após ajuste para comparações múltiplas. Descobrimos também que maior risco de DA estava associado a menor risco de insônia (OR 0,99, $p = 7 \times 10^{-13}$). No entanto, não encontramos evidências de que esses padrões anormais de sono estivessem causalmente relacionados à DA ou de uma relação causal significativa entre TDM e risco de DA.</p>	<p>Descobrimos que a DA pode influenciar causalmente os padrões de sono. No entanto, não encontramos evidências que apoiassem um papel causal dos padrões de sono perturbados na DA ou evidências de uma relação causal entre TDM e DA.</p>
<p>Louzada <i>et al.</i>, (2022).</p>	<p>The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer’s disease: a randomized, triple-blind, placebo-</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança do zolpidem e do zopiclona no tratamento da insônia em pacientes com demência.</p>	<p>Zopiclona produziu um aumento de 81 minutos no MNSD (intervalo de confiança (IC) de 95%: -0,8, 163,2), uma redução de 26 minutos no WASO (IC de 95%: -56,2, 4,8) e uma diminuição de 2</p>	<p>O uso a curto prazo de zolpidem ou zopiclona por idosos insones com DA parece ser clinicamente útil, embora a segurança e a tolerância continuem a ser questões a serem personalizadas em</p>

	controlled trial.		<p>episódios no despertar por noite (IC 95%: -4,0, 0,4) em média em comparação com o placebo. Zolpidem não apresentou diferença significativa no SNSD, apesar de uma redução significativa de 22 minutos no WASO (IC 95%: -52,5; 8,3) e uma redução de 1 despertar por noite (IC 95%: -3,4; 1,2) em relação ao placebo. Houve uma redução de 1 ponto no desempenho médio no teste de busca de símbolos entre usuários de zolpidem (IC 95%: -4,1, 1,5) e uma redução de quase oito pontos nas pontuações médias no teste de codificação de dígitos e símbolos entre usuários de zopiclone (95 % CI: -21,7, 6,2).</p>	ambientes de saúde e investigadas em ensaios subsequentes.
Okuda <i>et al.</i> , (2019).	Association between sleep disturbance in Alzheimer's disease patients and burden on and health status of their caregivers.	Investigar a associação entre distúrbios do sono em pacientes com DA e a sobrecarga e o estado de saúde de seus cuidadores no Japão.	<p>Um total de 496 cuidadores de pacientes com DA com sintomas de insônia foram examinados neste estudo. Descobrimos que a pontuação total do BIC-11 aumentou à medida que a pontuação do SDI aumentou, indicando uma associação positiva significativa, mesmo após ajuste para fatores de confusão. Também encontramos associação entre distúrbios do sono de pacientes com DA e saúde dos cuidadores (qualidade do sono,</p>	<p>Este estudo demonstrou que os distúrbios do sono em pacientes com DA estavam associados a um aumento da sobrecarga e a um pior estado de saúde dos cuidadores. Nossas descobertas destacam a importância do manejo do sono em pacientes com DA.</p>

			depressão e qualidade de vida física/mental).	
Xu <i>et al.</i> , (2018).	Targeted neurotransmitters profiling identifies metabolic signatures in rat brain by LC-MS/MS: application in insomnia, depression and Alzheimer's disease.	Determinar o perfil de neurotransmissores direcionados identifica assinaturas metabólicas no cérebro de ratos por LC-MS/MS: aplicação na insônia, depressão e doença de Alzheimer.	Os resultados demonstraram que houve diferenças significativas para 5-HT, DA, NE, Trp, Tyr e ACh entre o grupo modelo e controle em todos os três modelos, e uma função discriminante linear de Bayes foi estabelecida para distinguir esses três tipos de doenças do sistema nervoso por DA, Tyr e ACh por suas diferenças significativas entre os grupos controle e três modelos.	Poderia ser uma excelente estratégia para fornecer percepções sobre a semelhança e diferenciação de mecanismos a partir do ponto de mudança direta dos NTs no cérebro e um novo método para distinguir insônia, depressão e DA do ponto de vista da essência.
Wade <i>et al.</i> , (2014).	Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial.	Verificar se a reposição do hormônio ausente seria benéfica na DA e se tais efeitos estariam relacionados à presença de distúrbios do sono nos pacientes.	Os pacientes tratados com PRM (24 semanas) tiveram desempenho cognitivo significativamente melhor do que aqueles tratados com placebo, medido pelas AIVD (P=0,004) e MEEM (P=0,044). A média do ADAS-Cog não diferiu entre os grupos. A eficiência do sono, medida pelo PSQI, componente 4, também foi melhor com o PRM (P=0,017). No subgrupo de insônia comórbida (PSQI ≥6), o tratamento com PRM resultou em efeitos significativos e clinicamente significativos versus o placebo, na média de AIVD (P = 0,032), pontuação no MEEM (+1,5 versus -3 pontos) (P = 0,0177) e eficiência do sono (P=0,04). Os valores medianos do ADAS-	O PRM complementar tem efeitos positivos no funcionamento cognitivo e na manutenção do sono em pacientes com DA em comparação com o placebo, particularmente naqueles com comorbidade de insônia. Os resultados sugerem uma possível ligação causal entre sono insatisfatório e declínio cognitivo.

			<p>Cog (-3,5 versus +3 pontos) (P = 0,045) foram significativamente melhores com o PRM. As diferenças foram mais significativas com maior duração do tratamento. O PRM foi bem tolerado, com perfil de eventos adversos semelhante ao do placebo.</p>	
<p>Zhou <i>et al.</i>, (2019).</p>	<p>High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease: A study in Eastern China.</p>	<p>Investigar as características do estado do sono e do BPSD entre pacientes com DA no leste da China e avaliar a relação entre distúrbio do sono, BPSD e cognição.</p>	<p>Distúrbios do sono ocorreram em 55,9% dos pacientes com DA versus apenas 15,2% dos controles. 89,2% dos pacientes com DA apresentavam BPSD, enquanto apenas 22,9% dos controles tinham, sendo a apatia (64,2%) a mais comum entre os pacientes com DA. Entre os pacientes com DA, o PSQI foi negativamente correlacionado com o MEEM (r = -0,600, P < 0,01) e ADCS-ADL (r = -0,725, P < 0,01) e foi positivamente correlacionado com a pontuação total do NPI (r = 0,608). , P < 0,01). O PSQI esteve intimamente associado à depressão (r = 0,653, P < 0,01) e à apatia (r = 0,604, P < 0,01).</p>	<p>Este estudo mostrou que pacientes com DA apresentam maior prevalência de distúrbios do sono e BPSD do que idosos saudáveis. Os distúrbios do sono afetam a cognição dos pacientes com DA e aumentam a apatia e a depressão. Estes resultados podem ajudar a investigar novos alvos terapêuticos nos tratamentos da DA.</p>

Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

Os transtornos neuropsiquiátricos na demência, também denominados de sintomas comportamentais e psicológicos da demência (SCPD), têm prevalência elevada no curso clínico da DA e de outras desordens relacionadas. Estas manifestações são amplamente reconhecidas pelo seu impacto significativo, incluindo um resultado clínico mais negativo, aumento da carga sobre os cuidadores e maior probabilidade de institucionalização. Entre estes sintomas, as alterações relacionadas com o sono assumem particular importância devido à sua ocorrência frequente (Hung *et al.*, 2018).

Os distúrbios do sono e a insônia são altamente prevalentes em indivíduos com DA, afetando aproximadamente 40% dos pacientes (Camargos *et al.*, 2014). Pesquisa conduzida por Zhou *et al.*, (2019), revelou que a prevalência de distúrbios do sono na DA varia entre 14% e 69% nos 17 estudos analisados. Entre os vários distúrbios comportamentais associados à DA, os distúrbios do sono têm um impacto significativo tanto nos pacientes como nos cuidadores, afetando grandemente a sua qualidade de vida. Além disso, estes distúrbios do sono têm efeitos prejudiciais na cognição, funcionalidade e comportamento, aumentando o risco de institucionalização. Sintomas como deambulação, confusão exacerbada, despertares noturnos, sonolência diurna e ciclos de sono-vigília interrompidos são comumente observados em pacientes com demência que apresentam distúrbios do sono (Zhou *et al.*, 2019).

Pacientes com DA podem apresentar perturbações nos seus padrões de sono, incluindo atraso no início do sono, redução do sono de ondas lentas, despertares mais frequentes durante a noite e consequente sonolência diurna, levando a uma maior necessidade de cochilos diurnos. Esses sintomas relacionados ao sono tendem a piorar à medida que a demência avança (Louzada *et al.*, 2022). Além disso, um estudo revelou que em indivíduos com DA e distúrbios do sono, houve declínio em outras duas áreas: bem-estar emocional e hiperatividade. À medida que os indivíduos envelhecem, os seus padrões de sono sofrem alterações, incluindo um declínio no sono de ondas lentas, que desempenha um papel crucial na memória de longo prazo (Huang *et al.*, 2020). Curiosamente, um estudo descobriu uma ligação entre o encolhimento do córtex pré-frontal relacionado à idade e uma diminuição no sono de ondas lentas durante o sono de movimento não rápido dos olhos (NREM) entre adultos mais velhos. Acredita-se que esta redução no sono de ondas lentas contribua para o comprometimento da consolidação da memória dependente do sono que ocorre durante a noite (Figueiro *et al.*, 2019).

Utilizando técnicas de neuroimagem, estudos revelaram uma correlação entre sono inadequado e aumento da presença de β -amilóide, bem como redução do volume frontal do cérebro. Além disso, a imagem amilóide demonstrou que o acúmulo de A β se alinha com outras irregularidades de imagem associadas à DA em várias regiões do cérebro. Notavelmente, alterações nas regiões frontal, parietal e frontal têm sido associadas ao aumento da suscetibilidade às alterações relacionadas à idade e à DA, contribuindo potencialmente para os prejuízos cognitivos observados em indivíduos com distúrbios do sono (Hung *et al.*, 2018).

A flutuação na deposição de A β ao longo do dia está ligada ao aumento da atividade neuronal quando acordado e, inversamente, a uma diminuição durante o sono. Esta mudança no padrão diurno é provavelmente causada pelo aprisionamento de A β extracelular em placas amilóides ou pelo disparo neuronal modificado. A pesquisa indica que a reclusão de A β 42 em placas entre indivíduos mais velhos com acúmulo de amiloide resulta em depuração reduzida e níveis mais baixos e mais consistentes de A β 42 no líquido cefalorraquidiano (Wade *et al.*, 2014).

Distúrbios do sono são comumente observados em idosos devido a alterações anatomofisiológicas. Estas perturbações nos padrões de sono resultam num aumento da atividade sináptica e metabólica no cérebro, o que não consegue reduzir a concentração de β -amilóide no líquido cefalorraquidiano durante o sono. Como consequência, a variação diurna de A β torna-se atenuada, levando a uma elevação persistente nos níveis de A β e promovendo a deposição de amiloide. Além disso, o ciclo sono-vigília também é influenciado pela hiper fosforilação da tau, uma característica da DA (Zhou *et al.*, 2019). Em estudo realizado por Xu *et al.*, (2018), foram examinados os níveis de t-Tau e p-Tau no líquido cefalorraquidiano, mas não

foram observadas diferenças significativas entre as amostras. No entanto, é importante notar que estas anomalias da Tau podem manifestar-se nas fases posteriores da doença, uma vez que os participantes do estudo eram cognitivamente normais.

Em estudo realizado por Okuda *et al.*, (2019), descobriu-se que uma porcentagem significativa, variando entre 19% e 50%, de indivíduos diagnosticados com comprometimento cognitivo ligeiro acaba por desenvolver demência, particularmente DA, num período de três anos. Curiosamente, o mesmo estudo revelou que mesmo nesta fase inicial, os pacientes já apresentam diminuição do sono REM e aumento da perturbação do sono de ondas lentas durante o sono sem movimento rápido dos olhos (NREM), especialmente quando o indivíduo possui o genótipo ApoE 4 (Okuda *et al.*, 2019).

Outras pesquisas realizadas em indivíduos no estágio pré-Alzheimer demonstraram uma correlação entre a baixa eficiência do sono e níveis reduzidos do biomarcador β -amilóide no líquido cefalorraquidiano. Consequentemente, está estabelecido que a maioria dos indivíduos com baixos níveis de β -amilóide-42 apresenta deposição de amiloide, o que pode contribuir para a fragmentação do ciclo sono-vigília. Quando se trata de perturbações do sono em idosos com DA, os remédios farmacológicos disponíveis são bastante restritos (Camargos *et al.*, 2014; Louzada *et al.*, 2022). Para começar, é aconselhável implementar modificações no estilo de vida. É importante abster-se de consumir alimentos ou bebidas, especialmente álcool, perto da hora de dormir, bem como limitar a exposição à luz. Além disso, se possível, recomenda-se evitar medicamentos que possam prejudicar o sono, incluindo alfa bloqueadores, betabloqueadores, corticosteróides, inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores da enzima conversora de angiotensina (Xu *et al.*, 2018).

É crucial abordar quaisquer condições subjacentes que possam apresentar sintomas que interfiram no sono, como dor lombar, para aliviar a insônia (Figueiro *et al.*, 2019). O estudo realizado por Hung *et al.*, (2018), apresentaram os resultados de um ensaio clínico que avaliou a eficácia da acupuntura no tratamento de distúrbios do sono entre pacientes institucionalizados com DA. Os resultados revelaram o impacto positivo da acupressão noturna contínua no ponto HT7 (Shenmen), levando a uma diminuição dos distúrbios do sono, a uma melhoria na duração do sono eficaz, a um início mais rápido do sono e a uma melhoria geral da qualidade (Hung *et al.*, 2018).

Nos casos em que estas intervenções iniciais se revelem ineficazes, é aconselhável explorar opções de farmacoterapia de curto prazo para regular o sono. Depois de realizar uma revisão focada na melhoria da qualidade do sono entre indivíduos com distúrbios do sono e demência, nenhuma evidência foi descoberta para apoiar o uso de Melatonina ou Ramelteon, um agonista do receptor de melatonina. No entanto, houve algumas evidências indicando a eficácia da Trazodona, sem relatos de quaisquer efeitos adversos graves associados a estes medicamentos. O estudo também destacou a incerteza quanto ao equilíbrio entre os benefícios e riscos dos benzodiazepínicos e dos hipnóticos não benzodiazepínicos, como Zolpidem e Zaleplon, que são comumente prescritos para insônia em pacientes com demência (Louzada *et al.*, 2022). Além disso, Okuda *et al.*, (2019), relataram que Suvorexant, um antagonista do receptor de orexina, demonstrou melhorias no sono entre indivíduos com diagnóstico de insônia e doença de Alzheimer leve a moderada.

Os antagonistas dos receptores duais da orexina oferecem uma abordagem alternativa na promoção e manutenção do sono. Ao contrário dos agentes mediadores de GABA e dos antagonistas seletivos do receptor de orexina, esses antagonistas têm

como alvo a sinalização da orexina no cérebro, levando potencialmente a um perfil de efeitos colaterais mais favorável para certos pacientes. Além disso, as evidências sugerem que os antagonistas dos receptores de orexina não só melhoram o sono NREM, mas também o sono REM (Okuda *et al.*, 2019).

Segundo Louzada *et al.*, (2022), existe uma correlação entre a utilização de benzodiazepínicos e o aparecimento de demência. A ansiedade e a insônia podem se manifestar como sinais precoces da demência de Alzheimer, mesmo antes do declínio cognitivo se tornar aparente. Nos casos em que os sintomas de ansiedade são proeminentes, podem ser prescritos benzodiazepínicos. Entretanto, não é aconselhável administrar indiscriminadamente essa classe de medicamentos em idosos devido às suas conhecidas repercussões cognitivas em curto prazo, potencial de dependência e associação com outras complicações, como quedas. Idosos que apresentem sintomas de ansiedade e distúrbios do sono devem ser submetidos a avaliações cognitivas. Alternativas promissoras envolvem intervenções psicológicas que priorizam o tratamento dos sintomas descritos, reduzindo potencialmente a necessidade de uso de benzodiazepínicos e melhorando a qualidade de vida (Xu *et al.*, 2018).

5. Considerações Finais

A insônia, como importante sintoma neuropsiquiátrico em pacientes com DA acarreta grande sofrimento e prejuízo funcional para os pacientes acometidos pela doença, assim como para os seus cuidadores. Portanto, é crucial realizar uma avaliação clínica completa desta condição e implementar prontamente intervenções não farmacológicas e comportamentais. No entanto, é de extrema importância compreender as opções de tratamento farmacológico disponíveis, especialmente para casos graves, bem como compreender as características farmacológicas e clínicas destes medicamentos e o nível de evidência que apoia a sua utilização.

Após a realização da revisão da literatura, é possível determinar a utilidade clínica de diversos agentes habitualmente empregados na prática. A Trazodona, juntamente com os antagonistas dos receptores de orexina, destacam-se como tendo a base científica mais robusta que apoia a sua eficácia no tratamento da insônia e da função cognitiva a longo prazo. Por outro lado, as evidências sobre os benefícios da Melatonina e da Ramelteona são variadas e, conseqüentemente, um tanto limitadas.

As evidências que apoiam o uso de anticolinesterásicos no manejo do declínio cognitivo associado à DA são de baixa qualidade. Essas drogas têm um impacto limitado no sono. Por outro lado, antipsicóticos, benzodiazepínicos e medicamentos Z devem ser evitados devido aos seus efeitos adversos significativos, particularmente a sedação, que é um efeito colateral comum de todas as três classes de medicamentos. Embora os antagonistas dos receptores de Trazodona e Orexina sejam considerados opções potenciais de tratamento para insônia nesses pacientes, é importante observar que estudos mais abrangentes, com maiores recursos e dados, são necessários para estabelecer efetivamente seu uso na prática clínica.

Referências

- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. MS. Doença de Alzheimer e Dia Nacional de Conscientização da Doença de Alzheimer, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer#:~:text=A%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20costuma,entre%208%20e%2010%20anos>. Acesso em: 19 set. 2023.
- CAMARGOS, E. F; LOUZADA, L. L; QUINTAS, J. L; NAVES, J. O; LOUZADA, F. M; NÓBREGA, O. T. *et al.* Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 22, n. 12, p. 1565-1574, 2014.
- CHOI, S.H; TANZI, R.E. Adult neurogenesis in Alzheimer's disease. **Hippocampus**, v. 33, n. 4, p. 307-321, 2023.
- DUBOIS, B; VILLAIN, N; FRISONI, G. B; RABINOVICI, G. D; SABBAGH, M; CAPPA, S.; FELDMAN, H. H. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. **The Lancet Neurology**, v. 20, n. 6, p. 484-496, 2021.
- FIGUEIRO, M. G; PLITNICK, B; ROOHAN, C; SAHIN, L; KALSHER, M; REA, M. S. Effects of a tailored lighting intervention on sleep quality, rest-activity, mood, and behavior in older adults with Alzheimer disease and related dementias: a randomized clinical trial. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 15, n. 12, p. 1757-1767, 2019.
- HUNG, C. M.; LI, Y. C; CHEN, H. J; LU, K; LIANG, C. L.; LILIANG, P. C; WANG, K. W. Risk of dementia in patients with primary insomnia: a nationwide population-based case-control study. **BMC psychiatry**, v. 18, p. 1-7, 2018.
- HUANG, J; ZUBER, V; MATTHEWS, P. M; ELLIOTT, P; TZOULAKI, J; DEGHAN, A. Sleep, major depressive disorder, and Alzheimer disease: a Mendelian randomization study. **Neurology**, v. 95, n. 14, p. e1963-e1970, 2020.
- JAVED, B; JAVED, A; KOW, C. S; HASAN, S. S. Pharmacological and non-pharmacological treatment options for sleep disturbances in Alzheimer's disease. **Expert review of neurotherapeutics**, v.5, p. 1-14, 2023.
- LOUZADA, L. L; MACHADO, F. V; QUINTAS, J. L; RIBEIRO, G. A; SILVA, M. V; MENDONÇA-SILVA, D. L; CAMARGOS, E. F. insomnia in Alzheimer's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 2, p. 570-579, 2022.
- MENDES, K.S; SILVEIRA, R.C.C.P; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.
- MORIN, C. M; BJORVATN, B; CHUNG, F; HOLZINGER, B; PARTINEN, M; PENZEL, T; ESPIE, C. A. Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study. **Sleep medicine**, v. 87, p. 38-45, 2021.

OKUDA, S; TETSUKA, J; TAKAHASHI, K; TODA, Y; KUBO, T; TOKITA, S. Association between sleep disturbance in Alzheimer's disease patients and burden on and health status of their caregivers. **Journal of neurology**, v. 266, p. 1490-1500, 2019.

OMS. Organização mundial da Saúde. Mundo não está conseguindo enfrentar o desafio da demência [Internet]. OMS; 2021. 46 p. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/2-9-2021-mundo-nao-esta-conseguindo-enfrentar-desafio-da-demencia>. Acesso em: 19 set. 2023.

RIEMANN, D; BENZ, F; DRESSLE, R. J. ESPIE, C. A; JOHANN, A. F; BLANKEN, T. F; VAN SOMEREN, E. J. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. **Journal of Sleep Research**, v. 31, n. 4, p. e13604, 2022.

SADEGHMOUSAVI, S; ESKIAN, M; RAHMANI, F; REZAEI, N. The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 17, n. 1, p. 1-20, 2020.

SANTOS, L. G; QUEIROZ, T. A. R; TEGON, W. S. M; MONTEIRO, A. C. F; DANZIGER, L. R.; OLIVEIRA, T. G.. Relação bidirecional dos distúrbios de sono-vigília no ritmo circadiano com a doença de alzheimer. **REVISTA SAÚDE MULTIDISCIPLINAR**, v. 12, n. 2, p. 12-24, 2022.

SCHELTENS, P; STROOPER, B; KIVIPELTO, M; HOLSTEGE, H; CHÉTELAT, G; TEUNISSEN, C. E; VAN DER FLIER, W. M. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, 2021.

SRIVASTAVA, S; AHMAD, R; KHARE, S.K. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 216, n.03, p. 113320, 2021.

TAO, P; SVETNIK, V; BLIWISE, D. L; ZAMMIT, G; LINES, C; HERRING, W. J. Comparison of polysomnography in people with Alzheimer's disease and insomnia versus non-demented elderly people with insomnia. **Sleep Medicine**, n. 13, v. 101, p. 515-521, 2023.

TZIORAS; MCGEACHAN, R. I; DURRANT, C. S; SPIRES-JONES, T. L. Synaptic degeneration in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 19, n. 1, p. 19-38, 2023.

XU, H; WANG, Z; ZHU, L; SUI, Z; BI, W; LIU, R; LI, Q. Targeted neurotransmitters profiling identifies metabolic signatures in rat brain by LC-MS/MS: application in insomnia, depression and Alzheimer's disease. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2375, 2018.

WADE, A. G; FARMER, M; HARARI, G; FUND, N; LAUDON, M; NIR, T; ZISAPEL, N. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. **Clinical interventions in aging**, p. 947-961, 2014.

ZHANG, X. X.; TIAN, Y; WANG, Z. T; MA, Y. H; TAN, L.; YU, J. T. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. **The journal of prevention of Alzheimer's disease**, v. 8, p. 313-321, 2021.

ZHOU, G; LIU, S; YU, X; ZHAO, X; MA, L; SHAN, P. High prevalence of sleep disorders and behavioral and psychological symptoms of dementia in late-onset Alzheimer disease: A study in Eastern China. **Medicine**, v. 98, n. 50, p. e18405, 2019.