

## **Doença de Alzheimer e alterações no sono como fator de risco: Uma revisão integrativa**

**Alzheimer's disease and changes in sleep as a risk factor: An integrative review**

**Enfermedad de Alzheimer y alteraciones en el sueño como factor de riesgo: Una revisión integrativa**

Recebido: 09/07/2024 | Revisado: 22/07/2024 | Aceitado: 24/07/2024 | Publicado: 27/07/2024

### **Gabriela de Vasconcelos Tavares de Amaral**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2267-2471>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [gabrielavtamaral@gmail.com](mailto:gabrielavtamaral@gmail.com)

### **Ítalo Queiroz dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7064-0968>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [italoqsantos@gmail.com](mailto:italoqsantos@gmail.com)

### **João Victor de Aguiar Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0809-7172>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [joaodeaguiar16@gmail.com](mailto:joaodeaguiar16@gmail.com)

### **Lucas Batista Jales**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6288-5157>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [lucasbj52@gmail.com](mailto:lucasbj52@gmail.com)

### **Maria Camila Oliveira Silva de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8265-5364>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [camilaosmelo@gmail.com](mailto:camilaosmelo@gmail.com)

### **Thaís Albuquerque de Oliveira Ribeiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3428-0579>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [ribeirothaisaa@gmail.com](mailto:ribeirothaisaa@gmail.com)

### **Wagner Gonçalves Horta**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3349-8656>

Universidade Católica de Pernambuco, Brasil

E-mail: [wagner.horta@unicap.br](mailto:wagner.horta@unicap.br)

### **Resumo**

A doença de Alzheimer é um transtorno neurodegenerativo progressivo que causa deterioração cognitiva, de memória e comprometimento progressivo das atividades diárias. Fatores epigenéticos estão relacionados à ativação ou supressão de genes patológicos associados ao Alzheimer. O presente estudo tem como objetivo avaliar se a duração do sono inferior ao recomendado, assim como a qualidade do sono, pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento da doença de Alzheimer em adultos e idosos previamente hígidos. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada com a análise dos artigos selecionados na base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave Alzheimer, Sono e Fatores de risco, verificando as pesquisas produzidas na área nos últimos 5 anos. Foram encontrados oito artigos significativos para a pesquisa. Seis demonstram que distúrbios do sono são um fator de risco para a doença de Alzheimer, os quais apontam 7 a 9 horas de sono como fator protetor para doença de Alzheimer, enquanto menos de 5 horas de sono ou a demora maior que 30 minutos para adormecer como fator de risco. Dois artigos evidenciam a alteração na qualidade do sono em idade avançada como uma fase pré-clínica da doença de Alzheimer. Apenas um estudo, com amostra pequena, sugere que a associação média entre duração do sono e  $A\beta$  não foi estatisticamente significativa. Conclui-se que a privação de sono pode ser um fator de risco para desenvolvimento de DA em idade avançada, necessitando de mais estudos para sua comprovação.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Sono; Fatores de risco.

### **Abstract**

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder that causes cognitive and memory interference and progressive impairment of daily activities. Epigenetic factors are related to the activation or suppression of pathological genes associated with Alzheimer's. The present study aims to evaluate whether sleep duration shorter than recommended, as well as sleep quality, can increase the likelihood of developing Alzheimer's disease in previously healthy adults and elderly people. This is an integrative literature review, carried out with the analysis of articles selected from the PubMed database, using the keywords Alzheimer, Sleep and Risk factors, verifying the research produced in the area in the last 5 years. Eight articles relevant to the research were found. Six demonstrate that sleep disorders are a

risk factor for Alzheimer's disease, which point to 7 to 9 hours of sleep as a protective factor for Alzheimer's disease, while less than 5 hours of sleep or more than 30 minutes of sleep to fall asleep as a risk factor. Two articles highlight the change in sleep quality in advanced age as a pre-clinical phase of Alzheimer's disease. Only one study, with a small sample, suggests that the average association between sleep duration and A $\beta$  was not statistically significant. It is concluded that sleep deprivation may be a risk factor for the development of AD in advanced age, requiring further studies to prove it.

**Keywords:** Alzheimer disease; Sleep; Risk factors.

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo que provoca interferencias cognitivas y de memoria y un deterioro progresivo de las actividades diarias. Los factores epigenéticos están relacionados con la activación o supresión de genes patológicos asociados con el Alzheimer. El presente estudio tiene como objetivo evaluar si una duración del sueño más corta de lo recomendado, así como la calidad del sueño, pueden aumentar la probabilidad de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en adultos y personas mayores previamente sanas. Se trata de una revisión integradora de la literatura, realizada con el análisis de artículos seleccionados de la base de datos PubMed, utilizando las palabras clave Alzheimer, Sueño y Factores de riesgo, verificando las investigaciones producidas en el área en los últimos 5 años. Se encontraron ocho artículos relevantes para la investigación. Seis demuestran que los trastornos del sueño son un factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, que señalan dormir de 7 a 9 horas como factor protector para la enfermedad de Alzheimer, mientras que dormir menos de 5 horas o más de 30 minutos para conciliar el sueño es un riesgo. factor. Dos artículos destacan el cambio en la calidad del sueño en la edad avanzada como fase preclínica de la enfermedad de Alzheimer. Sólo un estudio, con una muestra pequeña, sugiere que la asociación promedio entre la duración del sueño y el A $\beta$  no fue estadísticamente significativa. Se concluye que la privación de sueño puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de EA en edades avanzadas, siendo necesario realizar más estudios para comprobarlo.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer; Sueño; Factores de riesgo.

## 1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma de demência mais comum entre idosos e tem aumentado de forma gradual com o envelhecimento da população. É uma das mais importantes causas de morbi-mortalidade (Ximenes et al., 2014). Corresponde a um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta pela deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais (Ministério da Saúde, 2023). A DA apresenta fenótipos amnésicos e não amnésicos. Os fenótipos não amnésicos possuem deficiências iniciais e dominantes nos domínios de visual, de linguagem, executivo, comportamental e motor (Graff-Radford et al., 2021). Não se conhece uma etiologia específica para o surgimento da doença. Fatores como predisposição genética e fenotipagem definidores para o seu aparecimento ainda estão em estudo. Por outro lado, sabe-se que fatores epigenéticos, que são uma influência de vários hábitos de vida e de agentes externos presentes no ambiente, estão relacionados a ativação ou supressão de genes patológicos associados ao Alzheimer (Ministério da Saúde, 2020).

A doença é definida por traços histopatológicos característicos em placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares. Nas placas neuríticas são encontrados deposição de peptídeo B-amilóide, e nos emaranhados neurofibrilares há a presença da proteína TAU (Hafycz & Naidoo, 2019). O diagnóstico confirmatório depende da tomografia por emissão de pósitrons (PET) e da análise de proteínas do líquido cefalorraquidiano (LCR). A dosagem da tau 181 fosforilada (P-tau181) pode ser usada como biomarcador confirmatório de diagnóstico e como prognóstico (Khan et al., 2020).

Em consonância com a DA, os distúrbios do sono também são comuns na população idosa, sendo os mais frequentemente relatados a insônia, o distúrbio do ritmo circadiano, os distúrbios do sono relacionados à respiração, a síndrome das pernas inquietas e os distúrbios comportamentais do sono REM (Corbo et al., 2023). A má qualidade e quantidade do sono tende a prejudicar a função cognitiva, principalmente em pacientes com comprometimento cognitivo leve (Liu et al., 2020). Diante disso, em termos quantitativos, são recomendadas durações de sono específicas para cada faixa etária, para jovens adultos e adultos são aconselhados de sete a nove horas de sono, e para adultos mais velhos são sugeridos sete a oito horas de sono (Hirshkowitz et al., 2015).

Muitos estudos demonstram que a má qualidade do sono está correlacionada com má memória e cognição (Hafycz & Naidoo., 2019). Além disso, trabalhos recentes sugerem que os adultos mais velhos (acima dos 65 anos) que relatam sinais de boa saúde do sono (ou seja, relatos de despertar e sentir-se revigorados) demonstram melhor função cognitiva, o que pode proteger contra o desenvolvimento da doença de Alzheimer e da demência (Robbins et al., 2021). Isto levanta a questão de até que ponto o sono está causalmente relacionado com a progressão do envelhecimento e os sintomas da neurodegeneração.

O presente estudo tem como objetivo avaliar se a duração do sono inferior ao recomendado, assim como a qualidade do sono, pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento da doença de Alzheimer em adultos e idosos previamente hígidos.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. A revisão integrativa obedece às seguintes etapas: a) identificação do tema e formulação da questão da pesquisa; b) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos; c) coleta dos dados que serão extraídos dos estudos; d) análise dos estudos selecionados; e) interpretação dos resultados. Permite uma avaliação rigorosa, imparcial e abrangente da literatura (Donato & Donato, 2019).

A pergunta condutora estabelecida foi: “A duração de sono abaixo do recomendado, e sua qualidade, podem aumentar a chance de desenvolvimento da doença de Alzheimer em adultos e idosos previamente hígidos?”. A busca na literatura foi realizada nos meses de outubro a dezembro de 2023 na base de dados National Library of Medicine (PubMed/Medline). Para a seleção dos artigos foram considerados os seguintes descritores indexados no DeCS/MeSH combinados com o operador booleano: (Alzheimer Disorders) AND (Disease Prevention) AND (Sleep Quality).

Como critérios de inclusão para o estudo, adotou-se artigos publicados nos últimos 5 anos que responderam à pergunta condutora, com textos completos disponíveis online em inglês. Os critérios de exclusão definidos foram: artigos que versavam sobre outros desfechos que não eram Doença de Alzheimer, estudos comparativos com drogas, estudos comparativos com abordagens de intervenção no sono e textos não disponíveis na íntegra.

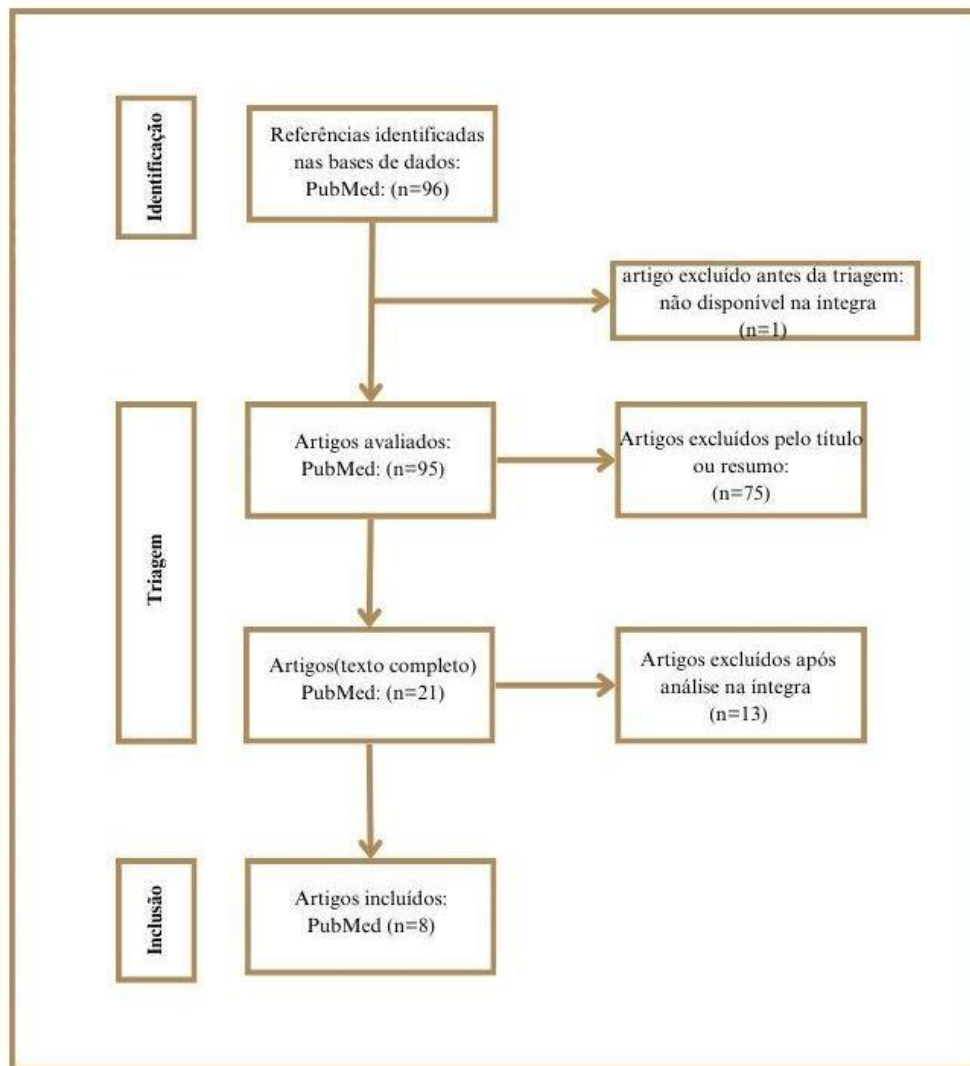
A seleção ocorreu por meio de leitura de títulos, resumos e leitura na íntegra de artigos seguindo os critérios de inclusão e exclusão. No processo de análise foram coletados dados referentes aos autores, locais sede dos estudos e características metodológicas (tipo de pesquisa, amostra, tipo de seleção, características da população, presença de grupo controle e resultado).

A interpretação dos dados foi realizada com os resultados da avaliação dos artigos selecionados correspondentes a uma amostra final de 8 artigos.

## 3. Resultados

Acerca da duração do sono abaixo do recomendado poder aumentar a chance de desenvolvimento de doenças de Alzheimer em adultos e idosos previamente hígidos, nesta revisão, foram selecionados 8 artigos. A partir da análise, optou-se por produzir um fluxograma (Figura 1) que possibilita apresentar de forma clara todo o processo de identificação e seleção dos artigos para a revisão integrativa.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Elaborado pelos autores.

No Quadro 1 são apresentados os resultados da seleção dos artigos. Organizados em ano de publicação, nome dos autores, título do artigo e nível de evidência.

**Quadro 1** - Caracterização dos estudos.

ANO DE PUBLICAÇÃO	AUTORES	TÍTULO	NÍVEL DE EVIDÊNCIA
2022	Blackman et al	Cross-sectional and longitudinal association of sleep and Alzheimer biomarkers in cognitively unimpaired adults.	Nível 3
2019	Hafycz and Naidoo	Sleep, Aging, and Cellular Health: Aged-Related Changes in Sleep and Protein Homeostasis Converge in Neurodegenerative Diseases.	Nível 6
2022	Jae Jeong Yang et al	Association of Healthy Lifestyles With Risk of Alzheimer Disease and Related Dementias in Low-Income Black and White Americans.	Nível 3
2019	Michael R Irwin e Michael V Vitiello	Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia.	Nível 1
2023	Moon et al	Sleep Duration and Amyloid $\beta$ Among Cognitively Healthy Later-Life Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis	Nível 1
2021	Robbins et al	Examining sleep deficiency and disturbance and their risk for incident dementia and all-cause mortality in older adults across 5 years in the United States.	Nível 1
2022	Stankeviciute et al	Differential effects of sleep on brain structure and metabolism at the preclinical stages of AD.	Nível 2
2023	Wu, T T et al	Insomnia and multiple health outcomes: umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies	Nível 1

Fonte: Elaborado pelos autores.

#### 4. Discussão

O estudo de Backman *et al* (2022) é um estudo de coorte longitudinal e transversal, que teve como população 1.168 adultos com mais de 50 anos de idade com biomarcadores centrais da doença de Alzheimer no LCR (tau total, tau fosforilada e beta-amilóide), o desempenho cognitivo e dados de qualidade do sono foram obtidos pelo questionário do índice de qualidade do sono de Pittsburgh. Foram usados na pesquisa regressões lineares multivariadas para analisar associações entre os principais biomarcadores da doença de Alzheimer e as seguintes medidas do índice de qualidade do sono de Pittsburgh: pontuação total da qualidade do sono, pontuação binarizada (sono ruim categorizado como índice de qualidade do sono de Pittsburgh > 5), latência do sono, duração, eficiência e perturbação. Este estudo demonstra que a qualidade do sono autorreferida está associada a biomarcadores da doença de Alzheimer em uma população cognitivamente intacta. Indicadores autorrelatados de baixa qualidade do sono foram associados a níveis mais baixos de A $\beta$ 42 e níveis mais elevados de p-tau e t-tau no LCR, e previram redução de

A $\beta$ 42 no LCR ao longo do tempo. Juntos, embora justifiquem uma investigação mais aprofundada, estes resultados apoiam o comprometimento do sono antes do início dos sintomas cognitivos na doença de Alzheimer e sublinham a importância de investigar as ligações entre o sono e a patologia da doença de Alzheimer.

O estudo de Hafycz e Naidoo (2019) é um artigo de revisão com o objetivo de explorar a interação entre envelhecimento, qualidade do sono e proteostase e como esses processos estão implicados no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer (DA). O estudo é unânime na existência da correlação entre saúde celular e a qualidade do sono. Ao longo do processo de envelhecimento, tanto a qualidade do sono como os mecanismos homeostáticos das proteínas diminuem em eficiência. Muitos estudos demonstram que a má qualidade do sono está correlacionada com má memória e cognição. Embora seja impossível examinar a homeostase proteica e os níveis proteicos dos neurônios em humanos, as evidências de doenças neurodegenerativas mostram claramente aumentos no stress celular e uma má regulação do enrolamento das proteínas, levando a agregações habitualmente observadas nestas doenças. O artigo sugere que, uma vez que tanto a qualidade do sono como a eficácia da maquinaria de manutenção homeostática das proteínas diminuem com o envelhecimento, parece plausível que estes dois aspectos-chave do envelhecimento possa contribuir para o aparecimento de doenças neurodegenerativas relacionadas com a idade.

O estudo por Jae Jeong Yang *et al* (2022), observacional prospectivo de coorte, acompanhou 17209 participantes americanos do Southern Community Cohort Study (idade média 62,8 anos) por tempo mediano de 4 anos, foram identificados 1694 pacientes após 65 anos de idade nomeados como recém-diagnosticados com Doença de Alzheimer e Demências Relacionadas (DADR) inscritos no Medicare. A idade média de diagnóstico do Alzheimer nesse grupo foi 74 anos de idade. Os participantes foram submetidos a um escore composto de 5 fatores de estilo de vida, são eles: tabagismo, consumo de álcool, atividade física no lazer, horas de sono e qualidade da dieta, nos quais cada um foi pontuado com 0 (não saudável), 1 (intermediário) ou 2 (saudável). A regressão de COX foi usada para estimar o hazard ratio para DADR e a morte foi tratada como risco competitivo.

Viver um estilo de vida saudável foi associado a risco significativamente reduzido de DADR. Ao considerar todos os 5 fatores juntos, indivíduos com  $\geq 7$  ou 5–6 de 10 pontos de um escore composto de estilo de vida saudável mostraram um risco menor de DRDA. As horas de sono de 7 - 9 horas foram associadas a risco reduzido de 11% - 25% de DADR. A investigação deste estudo indica que estilos de vida saudáveis, incluindo não fumar, consumo de álcool de baixo a moderado, sono adequado, atividade física regular e dietas de alta qualidade, estão associados a um risco significativamente reduzido de DRDA, independentemente da raça, do nível socioeconômico e das condições de saúde preexistentes dos participantes.

O estudo de Irwin e Vitiello (2019) é uma revisão sistemática que aborda sobre as evidências acumuladas em relação aos distúrbios do sono contribuírem para o declínio cognitivo e podem aumentar o risco de demência da doença de Alzheimer (DA), aumentando a carga de  $\beta$ -amilóide, sendo esse processo, o qual se acredita, que conduz a patogênese da doença de Alzheimer. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, ISI Web of Science e PsycINFO com o objetivo de identificar estudos que relataram associação entre distúrbios do sono, insônia, inflamação e demência, tendo as suas datas de pesquisa até 15 de outubro de 2018, com foco principal em datas entre setembro de 2013 e outubro de 2018. Além disso, foi usado listas de referências e artigos de revisão para estudos adicionais que atendessem aos critérios de inclusão.

O estudo conclui que os distúrbios do sono podem ser um fator de risco para a doença de Alzheimer na idade avançada, não apenas isso, como também distúrbios do sono contribui para a ocorrência de hipertensão, diabetes e está associado ao sedentarismo e ao isolamento social, que também são fatores de risco para a DA, implicando, interfere em outros fatores de risco modificáveis para a prevenção da Doença de Alzheimer.

O estudo Moon *et al* (2023) é uma revisão sistemática que tem o objetivo de verificar a duração do sono e a produção de proteína  $\beta$ -amilóide, o que favorece o surgimento de Doença de Alzheimer e outras demências associadas. A pesquisa foi

feita nas bases de dados PubMed, CINAHL, Embase e PsycINFO a partir da estratégia PRISMA. Os critérios de inclusão foram: 1) estudos observacionais com desenho longitudinal ou transversal, 2) incluir exposição variáveis de duração do sono, 3) tem placas  $\beta$  amilóides (por exemplo, A $\beta$ , A $\beta$ 42, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42/A $\beta$ 40) como desfecho, 4) um estudo em humanos com adultos com idade  $\geq 50$  anos e 5) recrutou (ou incluiu) indivíduos = cognitivamente saudáveis. Os estudos foram avaliados quanto sua qualidade metodológica com a ferramenta National Institute of Health Study Quality Assessment Tool. Ao fim, foram incluídos 14 estudos na revisão, agregando um total de 11,295 indivíduos, com idades variando entre 61.6 e 75.7 anos. Na meta-análise, foi demonstrado em sete artigos elegíveis, que a associação média entre duração do sono e A $\beta$  não foi estatisticamente significativa. Esse estudo de revisão sugere que se deve ter cautela ao considerar a duração do sono como o principal fator para  $\beta$ -amiloide. Os estudos utilizaram questionários ou perguntas subjetivas, polissonografia ou actigrafia para medir a duração do sono. A $\beta$  foi medida usando PET CT, LCR ou soro. Existem preocupações de qualidade em alguns estudos devido ao pequeno tamanho da amostra, ao momento das medidas, ao uso limitado de medidas abrangentes e variáveis confusas.

O estudo de Robbins *et al* (2021) é um estudo longitudinal, multicêntrico que teve como população pesquisada idosos (65 anos ou mais) beneficiários do Medicare dos Estados Unidos com o objetivo de verificar a relações de horas dormidas e o desenvolvimento de Doença de Alzheimer e outras demências, para isso a população foi acompanhada por 5 anos usando o Modelo Cox de Risco Proporcional. A amostra foi composta de 2812 indivíduos com idade média de 76.9 anos, sendo 60% mulheres, 72% brancos, sendo câncer e HAS as comorbidades mais comuns entre os sujeitos, apesar disso, depressão foi relatada entre cerca 45% dos participantes. A avaliação da qualidade do sono, foi feita em 4 categorias: 1) duração de sono recomendada (7-8h); 2) pouca duração de sono (6-7h); 3) muito pouca duração de sono ( $\leq 5$ h) e longa duração de sono ( $\geq 9$ h). O estudo demonstrou que a categoria 3 foi altamente associada a um risco maior de desenvolvimento de demências, bem como aqueles que demoravam 30 minutos ou mais para adormecer.

O estudo de Stankeviciute *et al* (2022) é um estudo longitudinal realizado pela Universidade Pompeu Fabra, em Barcelona. Teve como objetivo avaliar achados de imagem e achados laboratoriais de LCR em adultos com má qualidade de sono e sem comprometimento cognitivo, comparando com achados de imagem padronizados da Doença Alzheimer em fase pré-clínica. A amostra foi composta por 339 adultos com média de idade de 61,2 anos, 44,8% caracterizados como maus dormidores, submetidos a ressonância magnética, punção lombar e questionário do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh. Um subconjunto de 295 adultos fora submetido a tomografia com emissão de pósitrons. Se buscou avaliar o volume de substância cinzenta e o metabolismo cerebral da glicose com sua associação a biomarcadores da Doença de Alzheimer no LCR. O estudo conclui que a má qualidade de sono pode afetar a estrutura e funcionamento do cérebro independentemente da patologia da DA. O sono insatisfatório agrava as alterações cerebrais observadas na Doença de Alzheimer em fase pré-clínica, ou seja, antes do aparecimento dos sintomas. Conclui-se que o sono é uma estratégia terapêutica atraente para prevenir a DA.

O artigo Wu *et al* (2023) é uma revisão abrangente de meta-análises de estudos de coorte prospectivos. Realizada no Pubmed, Embase, Cochrane e Web of Science desde o início até outubro de 2021, de acordo com as diretrizes Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, 17 e o protocolo foi registrado no Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas. Tem como objetivo avaliar as evidências existentes de estudos de coorte prospectivos sobre associações entre insônia e múltiplos desfechos de saúde. Foi incluído um total de 25 meta-análises. Nos resultados evidenciou-se, também, que a insônia aumentou o risco de doença de Alzheimer (1,51, 1,06 a 2,14).

## 5. Conclusão

Os hábitos de vida têm influência na ativação ou supressão de genes relacionados a doenças através da epigenética. A Doença de Alzheimer tem aumentado de forma progressiva na população idosa. Diante disso, o presente estudo investigou a

relação entre a duração e qualidade do sono com o desenvolvimento da Doença do Alzheimer. Os resultados indicam que a duração do sono abaixo de 5h assim como a demora de 30 minutos ou mais para adormecer podem indicar fator de risco para a Doença de Alzheimer na idade avançada. A qualidade do sono faz parte do estilo de vida saudável, influenciando no sistema neurológico, cardiovascular, imunológico e endócrino, contribuindo para a ocorrência de hipertensão, diabetes, sedentarismo e o isolamento social, que também são fatores de risco para o desenvolvendo da Doença de Alzheimer, desse modo, melhorando a qualidade de sono é possível prevenir outras doenças que poderiam favorecer o surgimento da DA. Além disso, o comprometimento do sono pode aparecer antes dos sintomas cognitivos da doença. Isso demonstra que o sono pode ser uma estratégia terapêutica atraente tanto na fase pré-clínica como clínica da doença em questão. Porém, os estudos apresentaram fatores limitantes, o pequeno tamanho das amostras em pesquisas nas revisões sistemáticas possibilitam interferência nas análises finais. Torna-se necessário o aporte de novos artigos, com amostras mais abrangentes e com maior confiabilidade nas medidas, proporcionando variáveis capazes de fornecerem os dados necessários para a verificação de efetividade desta opção terapêutica do sono na Doença de Alzheimer. É preciso também pesquisas que avaliem se a intervenção terapêutica no sono dos pacientes em fase pré-clínica ou clínica da Doença de Alzheimer pode retardar a progressão da doença.

## Referências

- Blackman, J. (2022). Cross-sectional and longitudinal association of sleep and Alzheimer biomarkers in cognitively unimpaired adults. *Brain Communications*, 4(6). <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac257>
- Corbo, I., Forte, G., Favieri, F., & Casagrande, M. (2023). Poor Sleep Quality in Aging: The Association with Mental Health. *International journal of environmental research and public health*, 20(3), 1661. <https://doi.org/10.3390/ijerph20031661>
- Donato, H., & Donato, M. (2019). Stages for Undertaking a Systematic Review. *Acta medica portuguesa*, 32(3), 227-235. <https://doi.org/10.20344/amp.11923>
- Graff-Radford, J., Yong, K. X. X., Apostolova, L. G., Bouwman, F. H., Carrillo, M., Dickerson, B. C., Rabinovici, G. D., Schott, J. M., Jones, D. T., & Murray, M. E. (2021). New insights into atypical Alzheimer's disease in a era of biomarkers. *The Lancet, Neurology*, 20(3), 222-234. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30440-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30440-3)
- Hafycz, J. M. & Naidoo, N. N. (2019). Sleep, aging, and cellular health: Aged-related changes in sleep and protein homeostasis converge in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11, 140. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00140>
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., Carlos, L. D., Hazen, N., Herman, J., Hillard, P. J. A., Katz, E. S., Kheirandish-Gozal, L., Neubauer, D. N., O'Donnell, A. E., Ohayon, M., Peever, J., Rawding, R., Sachdeva, R. C., Setters, B., Vitiello, M. V., & Ware, J. C. (2015). National Sleep Foundation 's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep health*, 1(4), 233–243. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2015.10.004>
- Irwin, M. R., & Vitiello, M. V. (2019). Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *The Lancet. Neurology*, 18(3), 296-306. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30450-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30450-2)
- Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology*, 18 (11), 1106-1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- Liu, Y., Chen, L., Huang, S., Zhang, C., Lv, Z., Luo, J., Shang, P., Wang, Y., & Xie, H. (2020). Subjective Sleep Quality in Amnesic Mild Cognitive Impairment Elderly and Its Possible Relationship With Plasma Amyloid- $\beta$ . *Frontiers in neuroscience*, 14, 611432. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.611432>
- Ministério da Saúde (n. d.). *Doença de Alzheimer*. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>
- Ministério da Saúde (n. d.). *Alzheimer: o que é, causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção*. Disponível em: <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/alzheimer>
- Moon, C., Schneiner, A., Cho, Y. E., Zhang, M., Dang, H., & Vu, K. (2023) Sleep Duration and Amyloid  $\beta$  Among Cognitively Healthy Later-Life Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Research square*, rs.3.rs-2782680 <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2782680/v1>
- Robbins, R., Quan, S. F., Weaver, M. D., Bormes, G., Barger, L. K., & Czeisler, C. A. (2021). Examining sleep deficiency and disturbance and their risk for incident dementia and all-cause mortality in older adults across 5 years in the United States. *Aging (Albany NY)*, 13(3), 3254-3268. <https://doi.org/10.18632/aging.202591>
- Stankeviciute, L., Falcon, C., Operto, G., Garcia, M., Shekari, M., Iranzo, Á., Niñerola-Baizán, A., Perissinotti, A., Minguillón, C., Fauria, K., Molinuevo, J. L., Zetterberg, H., Blennow, K., Suárez-Calvet, M., Cacciaglia, R., Gispert, J. D., & Grau-Rivera, O. Differential effects of sleep on brain structure and metabolism at the preclinical stages of AD. *Alzheimer's & Dementia*, 19(12), 5371-5386. <https://doi.org/10.1002/alz.13102>



Wu, T. T., Zou, Y. L., Xu, K. D., Jiang, X. R., Zhou, M. M., Zhang, S. B., Song, C. H. (2023) "Insomnia and multiple health outcomes: umbrella review of meta-analyses of prospective cohort studies." *Public health* 215, 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2022.11.021>

Ximenes, M. A., Rico, B. L. D., & Pedreira, R. Q. (2014). Doença de Alzheimer: a dependência e o cuidado. *Revista Kairós-Gerontologia*, 17(2), 121–140. <https://doi.org/10.23925/2176-901X.2014v17i2p121-140>.

Yang, J. J., Keohane, L. M., Pan, X. F., Qu, R., Shu, X. O., Liopworth, L., Braun, K., Steinwandel, M. D., Dai, Q., Shrubsole, M., Zheng, W., Blot, W. J., & Yu, D. (2022) Association of healthy lifestyles with risk of Alzheimer disease and related dementias in low-income Black and White Americans. *Neurology*, 99(9), e944-e953. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200774>