

Centro Universitário de Adamantina

Revista Científica OMNIA Saúde

e-ISSN 1806-6763

<https://doi.org/10.29327/ros.v7i1.808>

Carolina Borges Mansano¹,
Juliana dos Santos Pravatto¹,
Natália Grassi Cassemiro¹,
Mayara Bonine Marinho^{1*},
Alessandro Ferrari Jacinto¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:

dramayaramarinho@gmail.com

Recebido em: 31/07/2024

Aceito em: 01/10/2024

Abstract: The review addressed the challenge of treating insomnia in Alzheimer's patients, highlighting that sleep disturbances are common in both early and advanced stages of the disease. These disturbances are exacerbated by factors such as circadian rhythm changes, primary sleep problems, environmental influences, comorbidities, and medications. Treatment requires an integrated approach that considers both pharmacological and nonpharmacological interventions. The relevance of the study is concentrated in the literature of articles eligible by the inclusion and exclusion criteria. The objective of this study was to analyze and identify the therapeutic strategies currently available to treat insomnia in patients with AD. The method used to carry out the study was the integrative review that aims to analyze information from academic publications, in this case articles with a time frame between 2019 and 2024. Comorbidities complicate treatment, as many patients have additional medical conditions that contribute to insomnia, requiring comprehensive symptom management. It is concluded from the studies analyzed that AD that, in addition to causing neuropsychiatric disorders, interrupts the sleep-wake cycle and that it can be understood as a cause and/or consequence of this type of dementia. The symptoms of AD can be aggravated due to

Resumo: A revisão abordou o desafio de tratar a insônia em pacientes com Alzheimer, destacando que distúrbios do sono são comuns tanto em estágios iniciais quanto avançados da doença. Esses distúrbios são exacerbados por fatores como alterações no ritmo circadiano, problemas de sono primários, influências ambientais, comorbidades e medicamentos. O tratamento requer uma abordagem integrada que considere intervenções farmacológicas e não farmacológicas. A relevância do estudo se concentra nos apontamentos da literatura dos artigos elegíveis pelos critérios de inclusão e exclusão. O estudo objetivou analisar e identificar as estratégias terapêuticas atualmente disponíveis para tratar a insônia em pacientes com DA. O método utilizado para a realização do estudo foi da revisão integrativa que visa analisar as informações de publicações acadêmicas, no caso artigos com recorte temporal entre 2019 e 2024. As comorbidades complicam o tratamento, pois muitos pacientes apresentam condições médicas adicionais que contribuem para a insônia, exigindo um manejo abrangente dos sintomas. Conclui-se pelos estudos analisados que a DA que além de causar os distúrbios neuropsiquiátricos, interrompe o ciclo do sono sono-vigília e que pode tanto ser entendido como causa e/ou consequência desse tipo de demência. Os sintomas da DA podem ser agravados em decorrência da falta de avaliação da presença e dos impactos da insônia e distúrbios do sono agravando o quadro demencial e a qualidade de vida. Há poucas investigações clínicas acerca da segurança e eficácia dos medicamentos para insônia em pessoas com DA, limitando as opções terapêuticas baseadas em evidências concretas para esse grupo específico de pacientes.

Palavras-chave: Demência; Alzheimer; Distúrbios do sono; Terapias.

the lack of assessment of the presence and impacts of insomnia and sleep disorders, aggravating dementia and quality of life. There are few clinical investigations into the safety and efficacy of insomnia medications in people with AD, limiting evidence-based therapeutic options for this specific group of patients.

Keywords: Dementia; Alzheimer 's; Sleep disorders; Therapies.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência entre os idosos, representando entre 60% e 80% dos casos, dos quais cerca de dois terços acometem mulheres. Sua ocorrência aumenta com a idade, afetando cerca de 34% das pessoas após os 85 anos, incluindo demências relacionadas. Além da deterioração cognitiva gradual, os pacientes enfrentam um maior risco de manifestações neuropsiquiátricas, como delírios, alucinações, depressão, ansiedade, desregulação do ciclo circadiano, agitação com ou sem agressão, e distúrbios do sono¹.

À medida que as pessoas envelhecem, problemas

relacionados ao sono se tornam mais prevalentes, especialmente após os 65 anos. Tanto o cérebro quanto o corpo humano dependem do sono REM para operarem de maneira ótima. Assim, a falta de sono tem impactos negativos sobre o funcionamento do organismo, afetando áreas como memória, atenção, reflexos e comprometendo a realização das tarefas diárias^{1,2}.

A insônia é significativa entre os idosos, pois está associada à fragilidade e prejuízos em aspectos clínicos e funcionais, resultando em diminuição da qualidade de vida, concentração, atenção, memória, equilíbrio e danos diurnos. Estudos mostram que pacientes com insônia têm um ritmo de ocorrência mais lento, pior equilíbrio e são mais propensos a apresentar falhas nos testes de memória de indivíduos sem insônia³.

A DA é causada pela agregação de proteínas tóxicas no cérebro, como β -amiloide e tau, que não são eliminadas adequadamente. O sistema glinfático, que usa o líquido cefalorraquidiano para limpar essas substâncias, é essencial nesse processo. Durante o sono, o movimento do líquido cefalorraquidiano aumenta, promovendo a depuração mais eficiente do β -amiloide. Distúrbios do sono estão ligados ao aumento do risco de Alzheimer devido à interrupção desse processo de limpeza⁴.

Assim, quando há interrupção do ciclo, a eliminação desses metabólitos é reduzida. Isso acelera a formação de placas amiloides e de emaranhados neurofibrilares, que são características observadas na fisiopatologia da doença de Alzheimer^{4,5}.

Aproximadamente 15% dos casos de doença de Alzheimer na população podem ser atribuídos a problemas de sono. Foi observado que indivíduos com distúrbios do sono ao longo da vida adulta têm cerca de 1,5 vezes mais chances de desenvolver a doença de Alzheimer em comparação com aqueles que têm padrões de sono normais⁶. Além disso, evidências indicam que a privação de sono na população em geral afeta negativamente o aprendizado ativo, prejudicando a capacidade de memorização, o desempenho em testes cognitivos e aumentando o tempo de reação a estímulos externos⁷. As alterações do sono são mais frequentes em estágios avançados da doença de Alzheimer, mas também podem ser observadas em estágios iniciais. À medida que a doença progride, há uma mudança no padrão de sono-vigília, com insônia durante a noite e cochilos diurnos¹.

No contexto do desafio terapêutico, é comum que

pacientes com demência, ou mais recentemente diagnosticados com transtorno neurocognitivo maior, enfrentem distúrbios no ciclo sono-vigília, os quais tendem a se agravar conforme a progressão da doença⁸. Esses distúrbios podem ser desencadeados por uma variedade de fatores, incluindo mudanças relacionadas à idade e à demência no ritmo circadiano, problemas primários de sono, influências institucionais e ambientais, comorbidades médicas e uso de medicamentos. Essa diversidade de causas exige uma avaliação cuidadosa para determinar a abordagem terapêutica mais apropriada, seja ela farmacológica ou não^{9,10}.

As comorbidades também podem representar um desafio, já que muitos pacientes com Alzheimer têm condições médicas adicionais que contribuem para a insônia, exigindo uma abordagem integrada no tratamento. À medida que a doença progride, os padrões de sono podem mudar, apresentando desafios adicionais, como o aumento da agitação durante a noite e cochilos excessivos durante o dia^{8,9}.

O objetivo deste estudo foi analisar e apontar as estratégias terapêuticas atualmente disponíveis sobre a insônia em pacientes diagnosticados com DA.

MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão integrativa da literatura foi o método utilizado para o desenvolvimento do estudo, pois é uma metodologia que engloba a análise de estudos relevantes que sustentam a tomada de decisões e o aprimoramento da prática clínica, além de identificar lacunas no conhecimento que necessitam ser preenchidas com a realização de novas pesquisas. Possibilita a síntese de diversos estudos publicados e permite conclusões gerais sobre uma área específica de estudo^{11,12}.

A pesquisa fez uso das plataformas digitais como SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), Medline (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e Science Direct. Os artigos foram pesquisados e selecionados por meio da utilização das seguintes palavras-chave e o descritor booleano "and": "Doença de Alzheimer", "Demência" and e "Insônia", "Alzheimer's disease", "Dementia" and "Insomnia".

No estudo em questão, os critérios para a seleção de artigos acadêmicos e científicos buscados em plataformas digitais foram cuidadosamente definidos. Estes critérios foram essenciais para garantir a relevância e a qualidade dos artigos incluídos na análise, sendo elencados os seguintes critérios: abrangência de artigos completos, cobertura idiomática, publicação de acordo com o recorte

temporal especificado (2019 a 2024) e cobertura geográfica ilimitada. E que procuraram responder a pergunta de pesquisa norteadora: Quais são os principais desafios e abordagens terapêuticas para o tratamento da insônia em pacientes com Doença de Alzheimer, considerando tanto intervenções farmacológicas quanto não farmacológicas?

Em relação à disponibilidade de artigos completos gratuitos na Internet, é importante esclarecer que apenas foram considerados os artigos completos, ou seja, não se restringiram apenas a resumos ou trechos. Além disso, foi estabelecido que esses artigos deveriam ser acessíveis de forma gratuita, o que é fundamental para garantir a democratização do acesso à informação.

No que diz tange à cobertura idiomática limitada ao português e inglês, é relevante destacar que os artigos selecionados deveriam estar redigidos em ambos os idiomas especificados. Essa abordagem foi adotada para assegurar que os autores pudessem compreender e analisar adequadamente o conteúdo dos artigos selecionados, garantindo uma interpretação mais abrangente e inclusiva.

Quanto à publicação dentro do recorte temporal entre os anos de 2019 a 2024, é fundamental mencionar que essa escolha foi feita para restringir a seleção a artigos atualizados, refletindo assim as tendências mais recentes sobre o tema na área de estudo.

A respeito da cobertura geográfica ilimitada, é relevante salientar que não houve restrição quanto à

origem geográfica dos artigos selecionados. Isso significa que artigos provenientes de diferentes regiões do mundo foram considerados, possibilitando uma análise mais ampla.

Além disso, foi estabelecido um critério de exclusão para os artigos cujo tema não estivesse alinhado com o objetivo proposto ou que não mencionassem o campo da saúde coletiva. Tal medida visa garantir a inclusão apenas de artigos relevantes para o escopo do estudo, promovendo assim uma análise mais precisa e focada nos objetivos estabelecidos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionados artigos que abordavam as implicações neurológicas da insônia em pacientes diagnosticados com Alzheimer. Após uma análise criteriosa, 10 artigos atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos. Para facilitar a compreensão e organização dos estudos, optou-se por categorizá-los com base em algumas características-chave, incluindo o título, autor, ano de publicação, objetivos e conclusão. Essa estruturação permitiu uma visualização clara e sistematizada das informações, como evidenciado na Tabela 1.

Essa abordagem não apenas facilitou a análise comparativa dos estudos, mas também proporcionou uma base sólida para a síntese e interpretação dos resultados, contribuindo para um entendimento mais abrangente sobre a relação entre insônia e Alzheimer.

Tabela 1. Informações dos artigos incluídos na revisão integrativa (n=10)

Nº	Título/autor/ ano	Objetivo	Conclusão
1	Identification and Management of Insomnia in Alzheimer's Disease (Roth, T.; Brunton, S., 2019) ¹	Avaliar a presença e as consequências da insônia e de outros distúrbios relacionados ao sono dos portadores de DA.	Os Critérios de Beers para Uso de Medicamentos Potencialmente Inapropriados em Idosos recomendam que muitas classes de medicamentos usados para tratar a insônia não sejam usadas em idosos com demência ou comprometimento cognitivo.
2	Repercussões neurológicas da insônia: uma revisão integrativa (Bastos, A.P.S. et al, 2022) ¹³	Apresentar as principais repercussões neurológicas a curto, médio e longo prazo da insônia no corpo humano.	A insônia pode significativamente afetar a qualidade de vida e agravar outras condições de saúde, como ansiedade, depressão, problemas de memória e doenças crônicas como cardiovasculares, hipertensão, diabetes e câncer, além de reduzir a qualidade de vida geral.
3	A relação entre a privação do sono e a doença de Alzheimer: uma revisão integrativa (Tourinho, F.S. et al. 2023) ¹⁴	Analisar a produção científica relevante ao tema e averiguar essa correlação.	A privação do sono está ligada a processos neurodegenerativos, como a DA. Estudos adicionais com amostras maiores e duração mais longa são necessários para entender completamente essa relação.

4	A privação do sono e seus impactos no desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos (Garcia M.P. et al, 2023) ¹⁵	Analisar os efeitos da doença de Alzheimer na vida dos idosos e de seus familiares.	Elucidar os impactos da PS na cognição, no humor e no desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos.
5	Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review (Borges, C.R. et al, 2019) ⁵	Descrever a evolução do conhecimento sobre as relações potencialmente bidirecionais entre DA e distúrbios do sono.	O estudo dos fatores do sono durante a consolidação do Comprometimento Cognitivo Leve é crucial para desenvolver intervenções que possam influenciar a progressão da DA e outras doenças neurodegenerativas.
6	Aumento da beta-amiloide em pacientes com privação do sono e sua associação com o Alzheimer: uma revisão de literatura (Araújo, A.C.O.; Heinzen, R.S.; Moreira, C.E., 2024) ¹⁶	Entender como as alterações no ciclo de sono-vigília afetam a produção e a remoção do beta-amiloide é crucial para compreender sua relação com a doença de Alzheimer.	Um sono de qualidade atua como um protetor cerebral ao remover toxinas que podem contribuir para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer.
7	Manejo Farmacológico da Insônia nos Pacientes com Doença de Alzheimer. (Mateus, B. M. H., de Miranda, I. A., Mühlbauer, M., 2023) ¹⁰	Explorar o tratamento medicamentoso da insônia em pacientes com Alzheimer, incluindo perfis farmacológicos e clínicos dos principais medicamentos.	É fundamental entender as opções de tratamento medicamentoso, especialmente em casos refratários, incluindo o perfil farmacológico e clínico dos medicamentos, bem como o nível de evidência que respalda sua aplicação.
8	A privação do sono e suas implicações na saúde humana: uma revisão sistemática da literatura (Lessa, R.T. et al.2020) ¹⁷	Examinar como a falta de sono afeta a saúde em todas as fases da vida e sua associação com o surgimento de várias doenças.	A privação do sono está comprovadamente associada ao desenvolvimento sistêmico de diversas doenças em todas as fases da vida.
9	Avaliação de eficácia e segurança do uso do Zolpidem no tratamento de insônia em pacientes com demência de Alzheimer (Machado, F.V. 2020) ¹⁸	Avaliar a eficácia e segurança do uso de zolpidem 10 mg em comparação com o uso de placebo para tratar a insônia em pacientes com demência provável de Alzheimer.	O tratamento com zolpidem não afetou a cognição, mas houve uma redução no desempenho do teste de pesquisa por símbolos. A análise subjetiva do sono não demonstrou efeito do zolpidem nos escores do inventário neuropsiquiátrico, e não houve impacto na funcionalidade física. O placebo não teve efeito em nenhum dos resultados.
10	Eficácia e segurança do uso da zopiclona para tratamento da insônia em pacientes com Doença de Alzheimer: ensaio clínico randomizado, triplo-cego e controlado com placebo (Martini, L.L.L.,2022) ¹⁹	Investigar a eficácia da zopiclona (7,5 mg/dia) no tratamento de TI em pacientes com DA provável	o estudo sugere que a zopiclona é eficaz para tratar a insônia em idosos com Alzheimer durante duas semanas. No entanto, as questões relacionadas com a tolerabilidade e segurança devem ser consideradas, e o uso desse medicamento deve ser personalizado, implementado com cautela e monitorado de perto.

A literatura demonstrou que a alta prevalência de insônia em pessoas com DA requer um exame médico completo, incluindo um histórico detalhado de sono com a participação de um cuidador ou familiar, pois a

Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) afeta metade dos pacientes com DA e sua gravidade está relacionada à severidade da demência¹.

Um estudo destacou que insônia é um dos principais

distúrbios do sono que causam repercussões neurológicas a curto, médio e longo prazo. Destacam ainda que ela é um fator de risco significativo para doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson. A insônia crônica leva ao acúmulo de proteínas β -amilóide e Tau no cérebro, causando inflamações que destroem células nervosas em pacientes com Alzheimer¹³.

Na contramão da maioria dos estudos, houve a citação¹⁴ de uma pesquisa que relatou que a perda aguda de sono não aumentou significativamente a proteína β -amilóide, mas elevou os níveis sanguíneos de t-tau. Esses resultados foram obtidos a partir do estudo de biomarcadores em 15 homens saudáveis.

A redução do tempo de sono, conhecida como privação do sono (PS), tem sido objeto de pesquisa para compreender seus efeitos no organismo humano. Estudos em pessoas que experimentam regularmente a privação do sono mostraram consequências negativas para a saúde humana. Observa-se que a privação do sono pode contribuir para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, com uma forte associação com a Doença de Alzheimer. Também há relatos sugerindo uma relação entre privação do sono e outras condições neurodegenerativas, como Doença de Parkinson, Doença de Huntington e Esclerose Múltipla¹⁵.

O estudo dos distúrbios do sono requer uma variedade de métodos diagnósticos. Dois tipos principais são utilizados: métodos subjetivos e objetivos. Os métodos subjetivos incluem registros de comportamento e escalas de sono, enquanto os objetivos abrangem a polissonografia e a actigrafia. Embora os métodos subjetivos sejam convenientes e econômicos, eles podem levar a taxas mais altas de resultados falsos positivos e falsos negativos, o que pode afetar o tratamento clínico. Estudos mostraram discrepâncias entre informações obtidas por métodos subjetivos e objetivos. Por exemplo, pessoas com comprometimento cognitivo leve tendem a ter uma percepção menos precisa do horário de início do sono em comparação com adultos mais velhos saudáveis^{5,16,21}.

Muitos estudos visam entender os mecanismos que predisõem à Doença de Alzheimer (DA), incluindo fatores genéticos e ambientais. Uma hipótese emergente sugere que a privação do sono e distúrbios do ritmo circadiano são fatores de risco para a DA. Essas alterações no ciclo sono-vigília podem prejudicar o *clearance* de macromoléculas cerebrais

pelo sistema glinfático, aumentando o estresse oxidativo local e diminuindo os níveis de melatonina circulante^{16,17}.

O autor¹⁷ abordou em seu estudo o manejo farmacológico da insônia, um sintoma neuropsiquiátrico importante da DA, apresentando orientações e alternativas de tratamento para esse grupo de pacientes. Apesar de ser preferível adotar uma abordagem comportamental e não-farmacológica para tratar a insônia em pacientes com doença de Alzheimer (DA), muitas vezes o tratamento farmacológico se torna necessário. No entanto, é importante destacar que o uso de medicamentos indutores do sono pode gerar resultados inconsistentes e estar associado a efeitos colaterais significativos.

Vários estudos correlacionam a privação do sono com doenças cardiovasculares, quedas noturnas, Alzheimer e problemas de saúde mental em idosos. Além disso, a dor crônica, embora não relacionada à privação do sono, também afeta sua qualidade, levando a uma redução da motivação, apatia social e diminuição do bem-estar. Esses fatores se somam às comorbidades associadas ao envelhecimento, agravando os distúrbios do sono^{17,18,19}.

A síndrome das pernas inquietas impacta o sono de cerca de 5% dos pacientes, e até 40% deles sofrem de depressão nos estágios iniciais e intermediários. O tratamento de outras condições que afetam o sono, como doenças pulmonares, alergias, dores e ansiedade, deve ser otimizado para reduzir a insônia e aliviar a carga sobre o paciente e o cuidador²⁰.

Em um dos artigos elencados, o estudo comparou o Zolpidem (10 mg) com placebo no tratamento da insônia em pacientes com demência de Alzheimer provável. Foram randomizados 41 pacientes entre 2016 e 2020, com metade recebendo Zolpidem e a outra metade placebo por duas semanas. O estudo foi triplo-cego e incluiu avaliações de sono, comportamento, funcionalidade e cognição. Embora o Zolpidem não tenha afetado o tempo total de sono, ele reduziu o tempo acordado após o início do sono e o número de despertares noturnos. Houve uma leve diminuição no desempenho cognitivo com o uso de zolpidem, mas não houve impacto na funcionalidade física. Não foram relatados eventos adversos significativos, indicando que o uso de Zolpidem por duas semanas para tratar a insônia em idosos com DA foi eficaz, seguro e bem suportado¹⁸.

Um estudo similar com Zopiclona, sugere que usar 2 vezes por semana o fármaco no período noturno em

idosos com insônia com DA se mostrou eficiente, mas foi preciso levar em consideração as questões de ordem farmacológicas sobre a tolerância e segurança sobre esse fármaco e sua indicação que necessita de personalização, implementação com cuidados e vigília¹⁹.

A revisão constatou que muitos estudos sobre a relação entre sono e Doença de Alzheimer (DA) têm limitações significativas de amostragem e curtos períodos de análise. Essas mesmas limitações foram encontradas nos estudos que não demonstraram correlação. Isso destaca a necessidade de desenvolver novos biomarcadores seguros e não invasivos para investigar a DA.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo apresentaram uma tendência do aparecimento de problemas de ordem neurológica e que podem facilitar o aparecimento da DA em decorrência da privação do sono, bem como os seus distúrbios, tais como a insônia. Os artigos elegíveis demonstraram que os desafios terapêuticos relacionados ao DA vão além do doente, pois acomete a qualidade de vida, a família e cuidadores. O sono de qualidade, a duração e a necessidade podem variar de indivíduo para indivíduo, no entanto, a sua importância não pode ser negligenciada. E os artigos que abordaram experiências com fármacos mostraram que são eficientes para promoção de um bom sono nas pessoas com DA, mas exige que sejam tomadas algumas precauções na administração desses fármacos, para evitar possíveis transtornos junto à família e ao doente. Os objetivos foram alcançados e as informações foram pertinentes para o entendimento dessa situação que não é totalmente conclusiva, mas que apresentou muitas evoluções na melhora do sono e qualidade de vidas dos pacientes com DA.

REFERÊNCIAS

[1] Roth T, Brunton S. Identification and Management of Insomnia in Alzheimer's Disease. *Journal Of Family Practice*, Detroit. 2019;8(68): 32-38.

[2] Vanderlinden J, Boen, F, Van Uffelen, JGZ. Effects of physical activity programs on sleep outcomes in older adults: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 2020;17:1-15.

[3] Sá, RMB de, Motta, LB da, Oliveira, FJ de. Insônia: prevalência e fatores de risco relacionados em população de idosos acompanhados em ambulatório. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, Rio de Janeiro, 2007; 10 (2): 217-230.

[4] Han, F et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Reduced coupling between cerebrospinal fluid flow and global brain activity is linked to Alzheimer disease-related pathology. *PLoS Biol*. 2021;19(6):e3001233.

[5] Borges, CR. et al. Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review. *Arquivos De neuro-psiQUIATRIA*, 2019; 77: 815-824.

[6] Bubu, O. M. et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*, Oxford University Press (OUP). Tampa, 2016; 40, (1):1-18.

[7] Xie, L. et al. Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, Rochester, 2013; 342 (6156):373-377.

[8] Alves, R. Distúrbios do Sono. In: Nitrini, R; Bacheschi, LA. *A Neurologia Que Todo Médico Deve Saber*. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015; 363-371.

[9] Neikrug A, Ancoli-Israel S. Sleepwake disturbances and sleep disorders in patients with dementia. *UpToDate*. 2021. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>> Acesso em 21 mar. 2024.

[10] Mateus, BMH, de Miranda IA, Mühlbauer M. Manejo Farmacológico da Insônia nos Pacientes com Doença de Alzheimer. *ACTA MSM-Periódico da EMSM*, 2023;10(1): 152-162.

[11] Benefield LE. Implementing evidence-based practice in home care. *Home Healthc Nurse* 2003; 21(12):804-11.

[12] Polit DF, Beck CT. Using research in evidence-based nursing practice. In: Polit DF, Beck CT, editors. *Essentials of nursing research. Methods, appraisal and utilization*. Philadelphia (USA): Lippincott Williams & Wilkins; 2006:457-94.

[13] Bastos, A.P.S. et al. Repercussões neurológicas da insônia: uma revisão integrativa. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 2022;11(4): e47011427528-e47011427528.

[14] Tourinho FS et al. A relação entre a privação do sono e a doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. *Arq. ciências saúde UNIPAR*, 2023; 2745-2757.

[15] Garcia, MP. et al. A privação do sono e seus efeitos no desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos. *Arq. ciências saúde UNIPAR*, 2023; 1:3880-3898.

[16] Araújo ACO, Heinzen RS, Moreira CE. Aumento da beta-amiloide em pacientes com privação do sono e sua associação com o Alzheimer: uma revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 2024; 7(1): 7581-7594.

[17] Lessa RT. et al. A privação do sono e suas implicações na saúde humana: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Eletrônica A c e r v o S a ú d e*, (5 6) , e 3 8 4 6 . <https://doi.org/10.25248/reas.e3846.2020>.

[18] Machado FV. Avaliação de eficácia e segurança do uso do Zolpidem no tratamento de insônia em pacientes com demência de Alzheimer. *Doutorado em Ciências Médicas—Universidade de Brasília, Brasília*, 2020; 1:143.

[19] Martini LLL. Eficácia e segurança do uso da zopiclona para tratamento da insônia em pacientes com Doença de Alzheimer: ensaio clínico randomizado, triplo-cego e controlado com placebo. *Doutorado em Ciências Médicas — Universidade de Brasília, Brasília* 2022; 1:115.

[20] Talarico G. et al. Restless legs syndrome in a group of patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 2013; 28(2): 165-170.

[21] Azambuja, VDA. Et al. Avaliação da qualidade do sono em profissionais de saúde da emergência. *Acta Paulista de Enfermagem*, 2023; 37:eAPE01001.