

Influência da Qualidade do Sono na Demência: Doença de Alzheimer

Ana Isabel Milheiro Silva Moreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Março de 2021

Porque, enfim, tudo passa;
Não sabe o Tempo ter firmeza em nada;
E a nossa vida escassa
Foge tão apressada.
Que quando se começa é acabada.

Luís Vaz de Camões

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Álvarez Pérez, pela disponibilidade e ajuda académica no decorrer desta etapa.

Aos meus pais, pelo carinho e amor incondicional diários. Serei eternamente grata pelo vosso apoio e esforço.

À minha avó, que me ensinou o significado da palavra de Alzheimer desde tenra idade.

À minha irmã Carolina, ao meu cunhado Tiago e às minhas sobrinhas, pelo apoio inigualável.

Ao Dário, pela pessoa especial que é, pela ajuda nos momentos mais difíceis, pela palavra amiga e apaziguadora, obrigada por caminhares comigo.

Ao Jorge, pelo apoio nas horas mais difíceis, sempre com uma palavra amiga e reconfortante.

Aos meus amigos, por todos estes anos de companheirismo e a todas as pessoas que se cruzaram comigo, também essas de alguma forma moldaram o meu caminho.

A todos, obrigada.

Resumo

A agitação no dia a dia da população faz com que haja uma menor capacidade de descanso e de obter um sono restaurador e completo. Perante este facto é fulcral entender melhor a fisiologia do sono e de que forma pode afetar o declínio cognitivo. Dado o aumento alarmante da incidência da Doença de Alzheimer e não havendo uma cura, é fundamental investir na identificação de possíveis fatores de risco modificáveis e apostar na prevenção através dos mesmos.

A presente dissertação pretende sistematizar a informação atualmente disponível de investigações que pesquisam a relação entre a má qualidade do sono e a Doença de Alzheimer e de que forma um sono fragmentado, reduzido ou prolongado pode contribuir para a patogénese da Doença de Alzheimer. Para tal, procedeu-se a uma pesquisa de artigos científicos na sua maioria e completou-se com informações pertinentes de revistas, *websites* e relatórios de organizações não governamentais.

Verificou-se, em alguns estudos, que, em sonos curtos e prolongados, privação do sono ou patologias, como insónia ou Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, há um aumento das proteínas neuropatológicas da Doença de Alzheimer, principalmente, da β -amilóide e uma diminuição da função cognitiva a nível da memória e da fluência. Em alguns estudos com privação do sono ou alterações do ciclo sono-vigília em que tal não se verificou como nos trabalhadores por turnos, surgiu a hipótese de haver uma capacidade de recuperar os ciclos alterados com sonos completos.

Salienta-se a descrição, em inúmeros estudos, da bidirecionalidade entre o sono e a Doença de Alzheimer. Por um lado, o sono pode aumentar os níveis de β -amilóide, favorecendo a patofisiologia demencial. Por outro, a Doença de Alzheimer leva a morte celular em áreas corticais importantes para a correta função do sono.

No futuro, de forma a colmatar a falta de informação acerca deste tema, será importante investir em estudos longitudinais que permitam confirmar se existe uma possível causa-efeito entre a má higiene do sono e a patologia da Doença de Alzheimer. Também será relevante considerar a hipótese de que uma noite com qualidade irá reduzir os efeitos nefastos de noites prejudicadas.

Palavras-chave

Doença de Alzheimer; demência; sono; distúrbios do sono

Abstract

The daily routine of the population means that there is less capacity for rest and for restorative and complete sleep. Given this fact, it is crucial to better understand the physiology of sleep and how it can affect cognitive decline. Given the alarming increase in the incidence of Alzheimer's Disease and with no cure, it is essential to invest in the identification of possible modifiable risk factors and invest in prevention through them.

This review intends to systematize the information currently available that investigate the relationship between poor sleep quality and Alzheimer's Disease and how fragmented, reduced or prolonged sleep can contribute to the pathogenesis of Alzheimer's Disease. To this end, a majority of scientific articles were researched and completed with pertinent information from magazines, websites and reports from non-governmental organizations.

In some studies, it was found that, in short and prolonged sleeps, sleep deprivation or pathologies, such as insomnia or Obstructive Sleep Apnea Syndrome, there is an increase in the neuropathological proteins of Alzheimer's Disease, mainly of β -amyloid and a decrease in cognitive function in terms of memory and fluency. In some studies with sleep deprivation or changes in the sleep-wake cycle in which this was not observed, like the case for shift workers, the hypothesis arose that there was an ability to recover altered cycles with complete sleep.

The description, in numerous studies, of bidirectionality between sleep and Alzheimer's Disease is emphasized. On the one hand, sleep can increase β -amyloid levels, favoring dementia pathophysiology. On the other, Alzheimer's disease leads to cell death in cortical areas that are important for proper sleep function.

In the future, in order to make up for the lack of information on this topic, it will be important to invest in longitudinal studies to confirm whether there is a possible cause-effect between poor sleep hygiene and the pathology of Alzheimer's Disease. It will also be relevant to consider the hypothesis that a quality night will reduce the harmful effects of impaired nights.

Keywords

Alzheimer's disease;dementia;sleep;sleep wake disorders

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Doença de Alzheimer	4
4. Sono	6
4.1 Estado de Vigília	7
4.2 Fases do Sono	7
5. Hipóteses Explicativas	10
5.1 “Sistema Glinfático”	10
5.2 Atividade Sináptica	11
5.3 Inflamação	11
6. Influência do Sono na Doença de Alzheimer	12
6.1 Bidirecionalidade entre o Sono e a Doença de Alzheimer	16
7. Conclusão	19
8. Bibliografia	20

Lista de Figuras

Figura 1 – Relação bidirecional da patologia do sono e DA

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Horas de sono recomendadas em função da faixa etária, *National Sleep Foundation* 's

Lista de Acrónimos

β A	β -Amilóide
β A40	β -Amilóide composta por 40 aminoácidos
β A42	β -Amilóide composta por 42 aminoácidos
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Défice Cognitivo Ligeiro
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
EEG	Eletroencefalografia
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletroculografia
Hz	Hertz
IL – 6	Interleucina 6
IL – 12	Interleucina 12
IL – 23	Interleucina 23
IMC	Índice de Massa Corporal
nREM	<i>non-Rapid Eye Movement</i>
PCR	Proteína C-Reativa
PET	Tomografia por Emissão de Positrões (<i>Positron Emission Tomography</i>)
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>)
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α (<i>Tumor Necrosis Factor α</i>)

Introdução

No dia a dia, o ser humano precisa de gerir o seu tempo para conciliar a vida profissional, familiar e pessoal com aquele que disponibiliza para dormir, regulando o período sono-vigília da forma que melhor lhe convém. A ocupação diária a que estão sujeitos, faz com que, por vezes, haja uma negligência da necessidade de dormir, havendo, desta forma, mais tempo livre para praticar outras atividades e se dedicarem mais a estas. Há, assim, um descuido do período noturno em prol do trabalho ou da socialização. (1)

A sociedade vive emergida em luz e em *gadgets* luminosos, como os televisores, computadores e telemóveis, que se apresentam como adversários do sono, estado este que impede a diversão e a produtividade. Thomas Edison, criador da lâmpada, referia que o sono era uma perda de tempo e um mau hábito. (2)

Cada fase do sono é caracterizada por eventos químicos, celulares e anatómicos específicos de vital importância para o correto funcionamento neuronal. A privação de sono pode afetar as habilidades humanas e o funcionamento neuronal de diversas formas (1). É comum que, após uma noite de sono de boa qualidade, haja uma maior lucidez, ao passo que, se o oposto ocorrer, o desempenho nas atividades diárias esteja afetado. Deste modo, tanto a duração quanto a qualidade do sono são essenciais para manter o bom desempenho e cognição humana (3).

A privação total de sono por mais de 36 horas pode, nos seres humanos, reduzir a capacidade de realizar tarefas cognitivas, como tomada de decisão executiva, memória espacial, expressão verbal fluida, tarefas de planeamento, deteção de mudanças no ambiente, entre outros. Além disso, leva a uma forte experiência subjetiva de fadiga, sonolência, dor e, em alguns casos, mau humor e *stress*. Após um longo período de privação de sono, os humanos demonstram uma capacidade significativamente diminuída de detetar mudanças no ambiente ao seu redor, bem como atraso de reações perante estímulos externos (1).

Dado que os distúrbios do sono contribuem para a ocorrência de hipertensão e diabetes e estão associados a um estilo de vida sedentário e isolamento social, **geri-los pode ter benefícios em vários fatores não independentes**, proporcionando uma redução do perfil de risco da DA (4).

O sono, tal como a alimentação saudável e a atividade física, é parte vital da saúde física, cognitiva e emocional (5). É uma função humana crítica e os seus distúrbios estão associados a patologias neurológicas e psiquiátricas, incluindo a demência (6). Dado o rápido aumento do número de indivíduos com DA e a ausência de tratamento curativo, é de particular importância tornar claras as estratégias preventivas para retardar ou reduzir a progressão desta demência (7).

Influência da Qualidade do Sono na Demência: Doença de Alzheimer

Deste modo, é fundamental obter uma melhor compreensão da relação entre o sono e a patogénese da DA (8), de forma a detetar possíveis fatores de risco uma vez que a sua morbilidade e mortalidade estão a aumentar (9).

Nesta revisão sistemática, analisa-se a crescente literatura que estuda se a má qualidade do sono contribui para a demência, com particular foco na DA, ou seja, o objetivo desta é avaliar a associação entre os distúrbios do sono e o risco de demência. Para tal, a presente dissertação expõe uma breve revisão da DA, cobre os elementos fundamentais do sono e, em seguida, destaca os avanços recentes na compreensão da relação entre o sono e a patogénese da DA.

Metodologia

Para a elaboração desta dissertação foi realizada, na sua maioria, uma revisão bibliográfica de artigos científicos entre maio e setembro de 2020.

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed, Chrono Library e JAMA pela credibilidade na comunidade científica. Foram introduzidas palavras-chave como “*sleep*”, “*Alzheimer disease*”, “*dementia*”, “*sleep deprivation*”, “*sleep wake disorders*”. Deu-se preferência a artigos mais recentes, excluindo estudos que analisaram formas específicas de demência além da Doença de Alzheimer, como, por exemplo, Demência Vascular, dos Corpos de Lewy ou Frontotemporal.

Para além destes, foram também consultados manuais, revistas, *websites* e relatórios de organizações não governamentais de modo a completar o presente trabalho com informações adicionais pertinentes.

Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa caracterizada por uma perda cognitiva progressiva de gravidade suficiente para afetar a função diária de uma pessoa (7, 10), correspondendo a cerca de 60 a 70% dos casos de demência (11). É, em todo o mundo, uma das principais causas de incapacidade (12) e dependência na população mais envelhecida, afetando a memória, as habilidades cognitivas, o comportamento e a capacidade de realizar as atividades de vida diárias.

Em 2015, os números indicavam que 47 milhões de pessoas em todo o mundo apresentavam esta patologia, porém estima-se que estes aumentem para 75 milhões em 2030 e 132 milhões em 2050 (13). Em Portugal, os dados referentes ao último relatório da *Alzheimer Europe* indicam que 193 516 pessoas têm patologia de Alzheimer. Para além deste número, a prevalência estimada para 2025 é de 229 914 e, em 2050, de 346 905 (14). O Relatório “*Health at a Glance 2019*” coloca Portugal como o 4º país com mais casos de demência por cada mil habitantes e estima que, em 2050, 1 em cada 25 sofrerá dessa patologia. (15)

Este crescente número de casos, está fortemente relacionado com o aumento de esperança média de vida, sendo, deste modo, a idade o fator de risco mais forte para o declínio cognitivo, porém a demência não é natural ou uma inevitável consequência do envelhecimento (10, 16). Estima-se que os fatores de risco relacionados ao estilo de vida, como inatividade física, obesidade, dietas desequilibradas, consumo de tabaco ou álcool, diabetes *mellitus* e hipertensão (4) contribuam para mais de um terço de todos os casos prevalentes de DA (7). Para além destes, acrescenta-se o funcionamento pré-mórbido, escolaridade e realização ocupacional que contribuem para a reserva cognitiva (17), bem como os fatores genéticos (13). Relativamente a estes, sabe-se que o alelo da apolipoproteína E4 é o maior fator de risco, enquanto que o alelo da apolipoproteína E2 é protetor (18).

O impacto desta não representa apenas custos financeiros, mas também humanos substanciais para indivíduos, famílias, sociedades e países (13). Enquanto não há cura para a DA, a prevenção através da identificação e prevenção de fatores de risco modificáveis para demência, em geral, ou DA, em particular, será o único meio para reduzir a sua prevalência ou retardar o seu aparecimento (19).

As principais características neuropatológicas da DA são a deposição difusa de placas β A extracelulares, agregação da proteína tau hiperfosforilada em emaranhados neurofibrilares e, subsequente, perda neuronal (10,20), sendo o seu diagnóstico definitivo realizado aquando da autópsia (18). Enquanto que, na prática clínica, é diagnosticada pela apresentação clínica (7).

No estágio inicial da DA pré-clínica, período no qual ainda não é apresentada sintomatologia do foro cognitivo (21), a proteína β A solúvel, é originada pela clivagem da proteína precursora amiloide (22) em proteínas constituídas por 40 e 42 aminoácidos, denominando-se β A40 e β A42, respetivamente (23). Torna-se insolúvel e agrega-se inicialmente em oligómeros,

posteriormente em fibrilas e, finalmente, em placas amiloides extracelulares, manifestando uma redução nos níveis de β A solúvel no LCR (7,24). Com efeito, a neurotoxicidade de β A induz disfunções sinápticas e morte neuronal, levando ao declínio cognitivo (22). Embora a gravidade do comprometimento cognitivo se correlacione com a carga de emaranhados neurofibrilares e placas neuríticas, estas características da DA podem detetar-se no envelhecimento do cérebro humano sem clínica de comprometimento cognitivo, sugerindo que as respostas individuais à agregação de β A e tau podem variar substancialmente (25).

A agregação da tau correlaciona-se com a perda neuronal e sináptica (26) e, ulterior, atrofia cerebral e défice cognitivo. A agregação localizada de tau no lobo temporal medial durante o envelhecimento normal é provavelmente independente de β A. No entanto, na DA, a sua propagação para o neocórtex parece ocorrer após a acumulação de β A (21). Embora a proteína tau seja predominantemente citoplasmática, é, geralmente, libertada pelos neurónios no espaço extracelular. Esta libertação aumenta devido à atividade neuronal excitatória, levando ao aumento da propagação e a patologia da tau (26).

A avaliação do LCR, de acordo com a descida dos níveis de β A e o aumento da concentração da proteína tau fosforilada e tau total, pode ser útil no diagnóstico de DA e precede 15 a 20 anos os sintomas cognitivos ou perda neuronal significativa (21, 27). De facto, aquando o aparecimento dos primeiros sintomas clínicos, a presença de β A está perto de atingir o seu pico e a patologia tau neocortical frequentemente já está presente (21).

Perante estas marcas patológicas, acompanhadas por comprometimento progressivo da memória, linguagem e cognição, bem como uma resposta imune inata proeminente, perda sináptica e atrofia cerebral, a DA caracteriza-se por uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta amplas áreas do córtex cerebral e do hipocampo (8, 17).

Em termos de biomarcadores, faz-se pesquisa de β A e tau por análise do LCR ou visualização de placas amiloides e tau no cérebro com recurso a PET, demonstrando que os processos patológicos podem iniciar-se duas décadas antes da sintomatologia da demência. Estes, em conjunto com a deteção de atrofia em neuroimagem, permitiram reconhecer que a DA pode estar presente num estágio pré-clínico, com presença de β A e tau. Isso destaca uma janela crítica de oportunidade para intervenções preventivas, bem como o potencial na deteção de alterações neurodegenerativas (7).

Sono

Uma boa qualidade de sono é reconhecida como um preditor de saúde física, mental, bem-estar e vitalidade, porém não há um consenso desta definição (28).

O sono é essencial e ocupa cerca de um terço da vida de uma pessoa e, entre outras funções, beneficia a consolidação da memória. Por outro lado, a perda de sono prejudica o desempenho de tarefas, a recuperação pós-atividade física, o desempenho cognitivo e o humor, aumenta a fadiga e diminui o vigor (3, 29).

O sistema circadiano, controlado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, regula as oscilações de 24 horas numa ampla variedade de processos biológicos, como função sono-vigília e transcrição de genes envolvidos no metabolismo, inflamação e *stress* oxidativo (30).

A duração adequada de sono para cada faixa etária encontra-se descrita na tabela 1.

Idade	Horas de sono recomendadas	Horas de sono apropriadas	Horas de sono não recomendadas
0 – 3 meses	14 a 17	11 a 13; 18 a 19	< 10; >19
4 – 11 meses	12 a 15	10 a 11; 16 a 18	< 10; >18
1 – 2 anos	11 a 14	9 a 10; 15 a 16	< 9; >16
3 – 5 anos	10 a 13	8 a 9; 14	< 8; >14
6 – 13 anos	9 a 11	7 a 8; 12	<7; >12
14 – 17 anos	8 a 10	7; 11	< 7; >11
18 – 25 anos	7 a 9	6; 10 a 11	< 6; >11
26 – 64 anos	7 a 9	6; 10	< 6; >10
≥ 65 anos	7 a 8	5 a 6; 9	< 5; >9

Tabela 1 - Horas de sono recomendadas em função da faixa etária, *National Sleep Foundation's* (Adaptado de (5))

A privação de sono pode afetar as habilidades humanas e o funcionamento neurológico de diversas formas, observando-se mudanças aos níveis macro, meso e micro. O nível macro descreve o efeito da privação de sono no comportamento humano, incluindo funções cognitivas, processos emocionais e atividade muscular. O nível meso envolve o estudo da atividade neuronal de áreas maiores do cérebro até grupos menores de células e o nível micro lida com a parte molecular e celular, ou seja, os canais iônicos, a expressão génica e a síntese proteica (1).

A literatura descreve que há diferentes formas de privação de sono: privação total de sono, restrição crónica de sono e a fragmentação do sono. A privação total de sono denota falta de sono por um período de, pelo menos, uma noite, fazendo com que a vigília se torne mais longa. A restrição crónica do sono implica a redução a longo prazo da duração normal do sono (5). O

sono fragmentado significa sono interrompido e ocorre, principalmente, nos casos de distúrbios do sono como a SAOS, mas também está presente em indivíduos que vivem em ruas barulhentas, cuja dinâmica usual do sono é interrompida por distúrbios externos. Estes três tipos a longo prazo representam um impacto negativo no funcionamento cognitivo (1).

A curto prazo, substâncias como café e nicotina, mas também a atividade física, podem reduzir os efeitos agudos da privação de sono. Todavia, a sua capacidade de afetar os possíveis efeitos crônicos negativos da privação de sono ainda não foram descritos (1).

Com o avançar da idade, o tempo de sono fica mais curto, mais fragmentado e de pior qualidade (25). Desde o início da idade adulta até à meia-idade, a percentagem de sono de ondas lentas nREM diminui significativamente, sendo, por isso, compensado por um aumento da percentagem de sono mais leve (8). Quase metade dos adultos com mais de 60 anos de idade têm dificuldade em iniciar e manter padrões normais de sono (4). Muitos com 65 anos ou mais têm aumento do despertar matinal, da fragmentação e da latência do sono, diminuição da qualidade e dificuldade de manutenção do sono (8). O envelhecimento está associado a um relógio biológico que inicia os mecanismos de promoção do sono no início do dia e diminui a amplitude dos sinais circadianos que aumentam a necessidade de sono (30). Além disso, as mulheres são mais propensas a relatar distúrbios do sono do que os homens (4).

A nível da qualidade do sono na população portuguesa, não foram encontrados dados representativos. Por esse motivo, a Associação Portuguesa do Sono irá lançar até 2021 dois grandes estudos, um a abranger crianças e, outro, adultos de forma a colmatar a escassez de informação (31). Apesar da falta de informações mais concretas, um inquérito da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, realizado em 2019, numa amostra de 653 portugueses com idade igual ou superior a 25 anos, apontava que 46% dos inquiridos, dormiam menos de seis horas por dia. (32)

Estado de Vigília

Define-se pela ativação motora voluntária e responsividade a estímulos internos e externos (25).

Durante a vigília com os olhos abertos, o EEG é caracterizado, principalmente, por atividade beta com frequências superiores a 13 Hz, porém com os olhos fechados, domina a atividade alfa, com frequências entre 8–13 Hz (8).

Fases do Sono

O sono divide-se em duas fases: REM e nREM. Por sua vez, o sono nREM divide-se em: estágio N1, que é o mais leve, e os estágios N2, N3 e N4, entrando progressivamente num sono mais profundo (8). Os registos polissonográficos permitem registar os parâmetros do sono, incluindo EEG, EMG e EOG (25).

Um episódio de sono inicia-se com um curto período de nREM estágio 1, seguido pelos estádios 2, 3, 4 e, finalmente, para REM. Porém, os indivíduos não permanecem em sono REM o resto da noite, fazem-se ciclos de nREM e REM ao longo da noite, alternando ciclicamente (33). Cada ciclo do sono dura, aproximadamente, 90 minutos. Especificamente, os ciclos mais precoces são mais curtos, com duração de 70 a 100 minutos e os ciclos tardios são ligeiramente mais duradouros, com 90 a 120 minutos (34).

O sono de estágio N1 ocorre após a vigília e é caracterizado por baixa voltagem e atividade EEG rápida, caracteriza-se pela passagem da atividade alfa para uma atividade teta (4-8 Hz), juntamente com movimentos lentos dos olhos e amplitude variável EMG (8). O estágio N1 é muito curto e dura cerca de 1 a 5 minutos (35), cerca de 5% do tempo total do sono (8).

O sono no estágio N2 segue, normalmente, o estágio N1 e é caracterizado predominantemente por atividade teta (4-8 Hz) e surtos ocasionais de atividade mais rápida, sem movimento dos olhos e uma atividade EMG tonicamente baixa. É acompanhado por uma diminuição progressiva da função fisiológica e metabólica periférica, incluindo pressão arterial, secreções gastrointestinais e atividade cardíaca, durando cerca de 25 minutos (35). Com o decorrer de cada ciclo, pode ir aumentando, perfazendo cerca de metade de todo o sono (34).

Os estádios N3 e N4 do sono denominam-se, conjuntamente, sono de ondas lentas e ocorrem, maioritariamente, durante o primeiro terço da noite. O estágio 3 dura apenas alguns minutos e constitui cerca de 3 a 8% do sono. O estágio 4 dura, aproximadamente, 20 a 40 minutos no primeiro ciclo, representando cerca de 10 a 15% do sono. Ambos são caracterizados por uma atividade de onda lenta no EEG, daí a sua nomenclatura (36). As suas características são essenciais para um sono restaurador, como, são exemplos, a recuperação e desenvolvimento corporal e o fortalecimento do sistema imunitário (34), sendo crucial para a consolidação da memória após a aprendizagem de uma informação espacial (22).

O estágio REM tem um papel na consolidação da memória espacial e contextual (22). Descreve-se a atonia muscular, exceto nos músculos oculares e respiratórios, mesmo de olhos fechados, dá-se um movimento rápido dos olhos, daí o nome desta fase (34). Em comparação com a supressão da atividade fisiológica e metabólica observada no sono nREM, a atividade durante o estágio REM do sono é superior. Deste modo, a pressão arterial e a frequência cardíaca aumentam e mostram flutuações intermitentes, a respiração torna-se irregular e o consumo de oxigénio cerebral aumenta (8). Em circunstâncias normais, o sono REM inicia-se após 90 minutos de sono e, com o passar do ciclo, os seus tempos vão aumentando, assim, enquanto o primeiro estágio REM pode durar apenas alguns minutos, nos estádios posteriores, pode durar cerca de uma hora. No total, representam, em adultos, cerca de 25% do sono (34).

O envelhecimento está associado a mudanças complexas nos padrões de sono e ao aumento do risco de declínio cognitivo (37). Salienta-se o facto do estágio N3 de ondas lentas e a fase REM diminuírem com a idade. As diminuições relacionadas à idade na quantidade e qualidade são

Influência da Qualidade do Sono na Demência: Doença de Alzheimer

paralelas ao aumento da quantidade de tempo para acordar à noite, tornando o sono mais fragmentado. Para além disso, também se experiéncia um aumento da prevaléncia dos distúrbios primários do sono, como é o caso da insónia e de distúrbios respiratórios do sono, prejudicando a sua qualidade restauradora. No geral, a privação total de sono de curto prazo tem um efeito deletério significativo na maioria dos domínios cognitivos, incluindo atenção, memória de trabalho, velocidade de processamento, memória de curto prazo e raciocínio, sendo este mais notório em indivíduos mais velhos comparados com os adultos jovens. É importante ressaltar, no entanto, que a interrupção do sono não é observada uniformemente em adultos mais velhos de idade equivalente (38, 39). Por outro lado, ao que concerne aos períodos diurnos, a sonolência excessiva aumenta com a idade, havendo maior propensão para adormecer durante o dia (37).

Hipóteses explicativas

Têm sido descritos mecanismos que propõem a explicação entre a perda e acumulação de β A (40). De facto, a perturbação do sono pode levar à acumulação de β A por meio de interrupções na sua depuração que depende do sono, o que, por sua vez, pode reduzir a capacidade do cérebro limpar a β A num ciclo de *feedback* positivo (6).

“Sistema Glinfático”

Descreve-se um processo de fluxo englobado no “sistema glinfático”, ou seja, um sistema linfático dependente da glia (25, 41-43.). Este relata os mecanismos de transporte molecular pelos quais a privação do sono pode afetar a depuração de β A através do processo dependente do fluxo do fluido intersticial (41). Este aparenta ser mais eficaz durante o sono, onde há depuração de metabólitos intersticiais, (42) em comparação com o cérebro em vigília (25, 40).

Em contraste com os vasos linfáticos, que drenam o excedente de produtos intersticiais para a circulação geral, o cérebro, que tem uma alta taxa metabólica e subprodutos tóxicos relacionados, não apresenta um sistema linfático convencional. Em vez disso, a literatura descreve o “sistema glinfático” como o mecanismo que permite a depuração de proteínas tóxicas intersticiais, como a β A, por meio de uma interação dinâmica entre o LCR e o fluido intersticial, que está localizado ao redor da vasculatura cerebral. Este processo requer um canal permeável de água astrocítico aquaporina 4, que apresenta maior expressão nas terminações dos astrócitos (41), e é essencial para o influxo e efluxo de LCR do interstício cerebral (3).

Desta forma, é descrito como um mecanismo de “limpeza” (41, 43), sendo que a perda de sono pode levar a uma redução da depuração “glinfática” de β A (44). Durante a vigília, os níveis extracelulares de metabólitos no cérebro aumentam, incluindo β A, que contribui para a patogénese da DA. Contrabalançando a sua acumulação no cérebro, o sono facilita a remoção desses metabólitos do espaço extracelular uma vez que há um aumento de 60% do fluxo de líquido. Deste modo, quando o ciclo sono-vigília é interrompido, a depuração dos metabólitos extracelulares do SNC é diminuída (23, 45).

Por outro lado, os distúrbios do sono podem ativar as vias de resposta ao *stress*, como a atividade noradrenérgica, aumentando a inflamação sistémica através da ativação do sistema imunitário. Na transição do sono para a vigília, os níveis de noradrenalina central aumentam, enquanto os mecanismos de depuração “glinfática” diminuem, reduzindo o fluxo “glinfático” e a depuração de β A (4). Assim, pondera-se que a ativação do sistema noradrenérgico esteja inversamente relacionada à depuração do fluxo “glinfático” e, por sua vez, o sono é uma condição que diminuiu a estimulação desse sistema. Estes resultados sugerem que este fluxo esteja predominantemente relacionado ao estado de excitabilidade e não diretamente ao ritmo circadiano (9).

Atividade Sináptica

Uma outra hipótese que associa o sono à DA afirma que o β A é o principal produto residual que se acumula durante a vigília devido à atividade sináptica. Por contraste, durante o sono, a redução da atividade sináptica leva a uma produção mais baixa de β A (44).

Sugere-se a influência do ciclo sono-vigília, em particular do sono de ondas lentas, que ocorre durante a fase nREM, embora a causa para este facto ainda seja indeterminada (46, 47). A atividade das ondas lentas reduz a atividade sináptica e o metabolismo do córtex cerebral. Em contrapartida, a interrupção do sono aumenta a expressão de β A e a excitabilidade neuronal (48). A perda de sono, especialmente, do sono de ondas lentas, ao longo de muitos anos, pode aumentar as concentrações de β A, o que, por sua vez, pode desencadear a neurodegeneração associada à DA e a perda da função cognitiva (40, 49).

Como, por exemplo, casos de vigília sustentada como ocorre durante o *jet lag*, trabalho por turnos e perda crónica de sono apresentam alta atividade e, deste modo, aumenta a produção local do SNC ou a libertação de β A e tau. Poderá haver, assim, uma associação entre a produção e depuração dos principais substratos na patogénese de DA (42).

Inflamação

Os distúrbios do sono aumentam a inflamação sistémica, mediada por citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α , e PCR, que ativam células da microglia, contribuindo para a redução da depuração de β A, aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e inflamação local. Estas mudanças levam a um ciclo de *feedback*, em que o aumento da inflamação local no SNC leva a um maior número de células da microglia ativadas, com consequente aumento da neuropatologia da DA.

Além disso, a acumulação de β A leva à expressão de IL-12 e IL-23, que não são expressas pela microglia em cérebros saudáveis. O aumento destas e dos seus recetores, levam ao aumento da deposição de β A e, consequente, dano neuronal, o que contribui para o envelhecimento cognitivo e DA. Dado que a inflamação pode ser um fator de risco biológico para sintomas clínicos, como o DCL que precede o início da DA e que a perturbação do sono tem efeitos na inflamação, esta é considerada como uma via biologicamente plausível, relacionando distúrbios do sono e risco de DA (4).

Influência do Sono na Doença de Alzheimer

A perturbação do sono é prevalente na população e está associada a uma miríade de problemas crónicos do sono (25). Pode ser afetada pelas mudanças relacionadas à idade na homeostase do sono e do ritmo circadiano; comorbilidades médicas e psiquiátricas, bem como, os seus tratamentos; distúrbios primários do sono, como SAOS, síndrome das pernas inquietas e distúrbio comportamental do sono REM; maus hábitos de sono por fatores comportamentais, ambientais ou sociais; ou uma combinação destes (4, 24, 27).

Apuraram-se dezanove fatores de risco para a DA, sendo que dez destes, apresentam forte evidência: atividade cognitiva, hiperhomocisteinemia, aumento do IMC em fases tardias da vida, depressão, *stress*, diabetes, traumatismo craniano, hipertensão, hipotensão ortostática e educação. Os restantes nove apresentam evidências menos sólidas: obesidade, perda de peso em fases tardias da vida, exercício físico, tabaco, sono, doenças cerebrovasculares, fibrilação auricular, vitamina C e fragilidade (50).

A relação entre o sono e a DA pode ser medida por vários estudos, como questionários e registos de sono, actígrafos e estudos baseados em EEG para medir a atividade elétrica no cérebro, diferenciando fases sono-vigília. Cada um deles com vantagens e desvantagens. Os questionários do sono são facilmente executados por um elevado número de participantes, contudo dependem do relato subjetivo da qualidade do sono. A actigrafia é realizada através de um dispositivo colocado no punho que deteta os movimentos para definir os períodos de sono e de vigília. Deste modo, depende dos ritmos de movimento e de repouso, ou seja, reconhece a imobilização como o período do sono. Em contraste, a polissonografia determina esse período por mudanças nos padrões de atividade elétrica do sono, permitindo uma melhor caracterização da atividade de sono-vigília. É considerado o melhor método para o estudo, contudo é mais dispendioso (51).

Os indivíduos que relatam períodos de sono mais longos mostram níveis transversais significativamente mais baixos de raciocínio espaço-visual, velocidade de processamento e memória verbal. Por outro lado, aqueles que relatam sonos mais longos à noite e períodos de sesta diurna exibiram uma velocidade de processamento significativamente menor e declínios longitudinais mais acentuados no raciocínio espaço-visual e na velocidade de processamento (37).

Alperin N., et al. publicou um estudo onde avaliou, em 74 participantes com idades compreendidas entre os 60 e os 92 anos, se a qualidade do sono afeta regiões cerebrais relacionadas com o DCL. Em relação aos indivíduos com qualidade de sono normal, os que apresentam défice exibiram reduções significativas nos volumes corticais e subcorticais bilateralmente no hipocampo, bem como no lobo parietal superior e amígdala esquerda. Os resultados são mais evidentes no lobo parietal superior esquerdo, seguindo-se o hipocampo. Salienta-se o facto de sonos mais reduzidos se correlacionarem com maior volume cortical afetado (52).

Influência da Qualidade do Sono na Demência: Doença de Alzheimer

Os mecanismos pelos quais esses distúrbios do sono podem contribuir para a neurodegeneração são múltiplos e incluem: o impacto do sono fragmentado na eliminação de neurotoxinas e, em doenças respiratórias do sono, pelos efeitos aditivos da hipoxia intermitente na produção de β A, morte celular, neuroinflamação e danos da vasculatura cerebral (7).

Em comparação com o sono normal, sonos curtos, inferiores a 6 horas, prolongados superiores a 8 ou 9 horas e distúrbios do sono a partir da meia idade aumentam o risco de comprometimento cognitivo ou DA, com maior risco para sonos prolongados (53, 54). Em sonos mais reduzidos e longos, observam-se piores desempenhos de função cognitiva a nível de fluência verbal, memória de lista e de trabalho (38). Sugere-se que longas durações de sono possam acelerar a taxa de atrofia frontotemporal da substância cinzenta entre adultos mais velhos, prejudicando a memória (55).

A meta-análise de Bubu et al. revelou que os indivíduos com problemas de sono, incluindo curta e longa duração do sono, má qualidade do sono, anormalidade do ritmo circadiano, insónia e SAOS, apresentam um risco de 1,68 vezes superior para o resultado combinado de comprometimento cognitivo e/ou DA, ou seja, aproximadamente, 15% da patologia da DA pode ser atribuída a problemas de sono. Os problemas de sono relatados revelaram um risco 1,55, 1,65 e 3,78 vezes superior de DA, comprometimento cognitivo e DA pré-clínica do que indivíduos sem patologia do sono, respetivamente (54).

Tanto a duração do sono de ondas lentas na fase nREM abaixo de 1 Hz como a eficiência do sono permitem prever a subsequente deposição de β A ao longo do tempo (56).

De facto, num estudo desenvolvido por Yo-El, et al., que envolveu um grupo de 70 adultos saudáveis com idades compreendidas entre os 35 e os 65 anos, detetou-se que a interrupção do sono de ondas lentas leva ao aumento proporcional de β A de forma aguda. Para além disso, identificou-se um aumento de proteína tau no LCR, porém esta alteração necessita de períodos mais longos de má qualidade de sono (46).

Por outro lado, num estudo realizado por Carvalho, et al. a 283 participantes com idade igual ou superior a 70 anos sem diagnóstico demencial, demonstrou-se que a sonolência diurna excessiva, que pode ser interpretada como uma manifestação de má qualidade do sono devido à instabilidade do mesmo, está associada a um aumento de acumulação longitudinal de proteína β A no giro cingulado e na região *precuneus* (48).

Sob outra perspetiva, Holth JK, et al., monitorizou, com cateteres lombares, uma noite de sono normal e uma noite de privação de sono, um grupo com idades entre os 30 e os 60 anos. Detetou-se que a privação do sono leva a um aumento de 30% da β A e de 50% da proteína tau no LCR (26). Noutro estudo com 26 homens saudáveis com idades compreendidas entre os 40 e os 60 anos, 13 dos indivíduos puderam dormir, normalmente, por uma noite, mostrando uma

diminuição de 6% nos níveis de β A no LCR. Por outro lado, os restantes 13 indivíduos que sofreram privação de sono não apresentaram alterações nos níveis de β A (23).

Em relação à insónia, caracterizada pela dificuldade em adormecer à noite ou acordar muito cedo, pode levar à fadiga diurna, baixa energia, dificuldade em manter a atenção e formação de memória de longo prazo (12). Define-se insónia inicial, onde há dificuldade para adormecer, e a insónia terminal, perante a qual se acorda muito cedo, pelo menos 1 a 2 horas mais cedo que o pretendido. Resultados demonstram que a insónia na meia-idade, a insónia terminal e a duração do sono prolongada, isto é, por mais de 9 horas na idade avançada estão associadas a um risco aumentado de demência. Todavia, não se encontram evidências da relação de insónia inicial e de sonos curtos (53).

Os distúrbios respiratórios do sono, do qual faz parte a SAOS, são caracterizados por uma disfunção das vias aéreas superiores que variam de sintomatologia ligeira, como roncos, a episódios frequentes de obstrução completa das vias aéreas (6). Este distúrbio respiratório é caracterizado pelo colapso recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, associado à fragmentação do sono por hipoxia intermitente (57). Deste modo, para além da perturbação do sono, as hipopneias e as apneias levam a quedas intermitentes nos níveis de oxigenação. A própria hipoxia pode potenciar a morte e disfunção de células neuronais, especialmente no hipocampo, associando-se a um aumento da produção e da redução da depuração de β A (7). Assim, a SAOS parece ser um forte fator de risco para DA, pelo facto de a hipoxia desempenhar um papel vital e contribuir para o aumento da produção de β A, facilitando assim a patogénese da doença (54). As alterações cerebrais associadas a estes distúrbios em indivíduos cognitivamente saudáveis incluem: maior deposição de β A e atividade neuronal em regiões sensíveis à DA, notavelmente o córtex cingulado e a região *precuneus* (57).

No estudo prospetivo de Rotterdam de base populacional, realizado por Lysen TS, et al., submeteram-se 4 835 pessoas, com idade média de 72 anos e com uma percentagem de 58% de mulheres, a uma entrevista domiciliar entre 2002–2006, que incluiu o PSQI para avaliar a qualidade do sono, sendo que os participantes foram acompanhados até 2015 para casos de demência incidente. Com o passar dos anos, 420 participantes desenvolveram demência, dos quais 320 DA. A má qualidade subjetiva do sono não se associou ao risco de demência. Da mesma forma, os componentes individuais do PSQI também não foram associados à mesma. Neste estudo, não se encontra associação da má qualidade subjetiva do sono com maior risco de demência (58).

Os indivíduos submetidos à privação de sono relatam, subjetivamente, sonolência, fadiga e dor, contudo aqueles que apresentam privação crónica de sono não os descrevem. Assim, após um período maior de restrição crónica do sono, não se consegue avaliar subjetivamente a perda objetiva de habilidades cognitivas (1).

Influência da Qualidade do Sono na Demência: Doença de Alzheimer

A fim de investigar grupos de trabalhadores por turnos, Thomas J, et al. nas suas investigações, avaliou os efeitos de longos períodos de perda de sono relacionada com o trabalho na função cognitiva na velhice, nos primeiros sintomas de demência e na qualidade do sono atual, bem como na carga de β A no cérebro (44, 49, 40, 59). Os estudos aproveitaram o cronograma de trabalho e descanso específico dos turnos. Num dos estudos representou-se uma pequena amostra de 19 indivíduos, com faixa etária entre 48 e 60 anos, na qual se observou que a interrupção do sono intermitente de longo prazo não teve efeitos sobre os níveis de β A cerebrais globais ou na função cognitiva (40). Noutro estudo, realizado a 20 trabalhadores com idades compreendidas entre os 30 e 50 anos, constatou-se a existência de um sono mais pobre e queixas subjetivas em alguns domínios cognitivos, contudo não foram encontrados défices cognitivos objetivos em comparação com aqueles sem interrupção do sono (59). Num terceiro estudo, contrariamente aos dois anteriores, usou-se como amostra um grupo de 50 homens aposentados, com idade média de 72 anos e com história de trabalho superior a 25 anos. Igualmente aos anteriores, não foram encontradas evidências de que a exposição prolongada à perda de sono relacionada com o trabalho resultasse em declínio cognitivo ou sintomas precoces de demência (44). Porém é referido que mais estudos são necessários para o concluir uma vez que a sua amostra foi relativamente pequena. Além disso, sugere que pode haver uma possível adaptação ao padrão normal do sono após anos de perda do mesmo relacionada ao trabalho devido aos períodos de descanso adequados e oportunos. Podendo, desta forma, a acumulação de β A durante os períodos de interrupção do sono ser reduzida em noites com sono normal (44, 49, 40, 59).

Após 24 horas de vigília combinada com tarefas cognitivamente exigentes em indivíduos saudáveis, identificaram-se volumes subcorticais aumentados e uma diminuição do volume dos ventrículos cerebrais, em comparação com os volumes observados após o sono normal. Tendo essas mudanças sido revertidas após o sono de recuperação (23).

Influência da Qualidade do Sono na Demência: Doença de Alzheimer

De facto, o sono tem uma função restauradora, removendo resíduos metabólicos do cérebro e evitando o aumento de β A. Por outro lado, os distúrbios do sono também podem surgir como resultado da atrofia de regiões do cérebro envolvidas no sono e na vigília, que são comuns na demência (61). Embora esta relação bidirecional seja provável, os mecanismos subjacentes não são claros (39).

Insónia ou perturbações do sono a partir da meia-idade têm um risco aumentado de alterações patológicas que precedem a DA, como, por exemplo, aumento da carga amiloide do SNC, emaranhados neurofibrilares, bem como um risco aumentado de demência e DA. A fragmentação do sono, decorrente nessas patologias, causa níveis mais elevados de marcadores associados à DA, aumenta o *stress* oxidativo do SNC e compromete a depuração de β A.

É importante ressaltar que os indivíduos com cognição prejudicada ou carga aumentada de β A apresentam sinais de sono prejudicado (23). Especificamente, a DA causa morte celular de áreas importantes para a correta função do sono, como, por exemplo, o *locus coeruleus*, que é responsável pela regulação da respiração e do estado de alerta, o hipocampo pelo sono de ondas lentas e REM e o núcleo supraquiasmático pelo ritmo circadiano. Por outro lado, podem estar afetadas áreas do córtex importantes para o controlo neuromuscular das vias aéreas superiores. Estas alterações levam a uma ventilação instável e a ciclos interrompidos de sono-vigília, contribuindo para distúrbios respiratórios do sono ou sono fragmentado (7).

A arquitetura do sono em indivíduos com DA indica uma redução quantitativa do sono de ondas lentas e REM e um grau significativo de fragmentação do sono que diminui o estado de alerta diurno e aumenta os períodos de sesta (60).

O sono é perturbado em pacientes com DA e piora com a progressão da doença, havendo, nos estádios avançados, um colapso extremo da regulação circadiana do sono. Com efeito, as alterações neuropatológicas progressivas causadas nos centros cerebrais envolvidos na regulação do sono, como o núcleo supraquiasmático, são a causa provável das alterações na atividade sono-vigília (4). O sono fragmentado pode levar à redução da depuração de β A, potencializando a acumulação de placas amiloides tóxicas que desencadeiam a patologia da DA (7). E, por sua vez, esta deposição de β A desregula o sono e interrompe os ritmos circadianos (23).

Em suma, a neurodegeneração é acompanhada por dificuldades de sono devido à redução da amplitude e mudanças de fase dos ritmos circadianos, bem como às influências perturbadoras dos processos neurodegenerativos no sono. Por outro lado, o sono inadequado, em termos de duração e qualidade, aumenta o processo neurodegenerativo e agrava o quadro clínico subjacente (60). Assim, a magnitude da fragmentação do sono tende a progredir proporcionalmente com a gravidade da sintomatologia e patologia da DA (39).

Influência da Qualidade do Sono na Demência: Doença de Alzheimer

Evidências crescentes referem que, geralmente, as patologias do sono precedem o diagnóstico de demência, estando presentes antes ou imediatamente antes do diagnóstico. Mais de 60% destes pacientes têm, pelo menos, um transtorno clínico do sono, sendo SAOS e insônia os mais comuns, porém, estas também aumentam o risco de desenvolver DCL e DA, sugerindo mais uma vez a relação recíproca entre a perturbação do sono e a patofisiologia da DA. (6, 39).

Lucey et al. descreve que a fase nREM de ondas lentas relaciona-se inversamente com a patologia da DA e que essa associação foi mais evidente nas frequências mais baixas. Dado que os participantes deste estudo eram, na sua maioria, cognitivamente saudáveis, sugere-se que as mudanças nesta fase, especialmente em 1 a 2 Hz, podem ser capazes de identificar a patologia e o comprometimento cognitivo antes ou nos primeiros estádios da DA sintomática (21).

Desta forma, o sono pode representar uma ferramenta potencialmente acessível, escalável e não invasiva para quantificar a progressão patológica de β A, antes dos sintomas cognitivos da DA (56).

Conclusão

Nas últimas décadas, têm surgido avanços na investigação da fisiologia do sono e de que forma este desempenha ou não uma função na eliminação de toxinas cerebrais e na regulação dos níveis de β A.

Contudo, os artigos que estudam esta hipótese não estão presentes num elevado número, destaca-se que não foram encontradas investigações em Portugal, nem as suas conclusões são consistentes. Com base no que foi apresentado, exploram-se as mesmas sucintamente.

Em primeiro, evidenciou-se que a privação do sono leva a um aumento agudo de β A no LCR, porém sem explicação daquilo que acontecerá a longo prazo ou se haverá possibilidade de restabelecer os níveis das neurotoxinas promotoras de DA.

Segundo, a insónia e o sono prolongado correlacionam-se com um maior risco de desenvolver demência nos estudos apresentados.

Terceiro, o SAOS pela sua fisiopatologia, que conduz à hipoxia com conseqüente morte celular, poderá ser um fator de risco para a DA.

Por último, em vários estudos, é descrita a bidirecionalidade entre o sono e a DA.

Deste modo, dever-se-á investigar o impacto do sono como fator de risco para a incidência de DA, de que forma os distúrbios de sono alteram a trajetória da patologia, se o tratamento da fragmentação e distúrbios do sono reduz o risco de DA e se tem capacidade de atrasar o seu curso.

Dado a prevalência atual da DA e as estimativas futuras, será importante encontrar novas formas de prevenção, enquanto não há terapêutica modificadora da patologia. Assim, considera-se que ainda há um longo caminho para entender os mecanismos desta associação e corroborar ou refutar se a má higiene do sono pode levar ao desenvolvimento de DA de modo a obter resultados firmes. É importante responder a esta associação de forma a que se tenha outra janela de prevenção disponível para diminuir a prevalência da DA.

Bibliografia

1. Bobić TT, Šečić A, Zavoreo I, Matijević V, Filipović B, Kolak Ž, et al. The impact of sleep deprivation on the brain. *Acta Clin Croat*. 2016;55(3):469–73.
2. Finkel M. Quer adormecer? Leia esta reportagem. *National Geographic*. 2018 Aug;18:2-37.
3. Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RCC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer's disease. *Front in Neuroendocrinol*. 2019;54:100764.
4. Irwin MR, Vitiello MV. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):296–306.
5. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, et al. National sleep foundation's sleep time duration recommendations: Methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1(1):40–3.
6. Fjell AM, Sederevicius D, Sneve MH, de Lange AMG, Bråthen AC, Idland AV, et al. Self-reported Sleep Problems Related to Amyloid Deposition in Cortical Regions with High HOMER1 Gene Expression. *Cereb Cortex*. 2020;30(4):2144–56.
7. Ward SA, Pase MP. Advances in pathophysiology and neuroimaging: Implications for sleep and dementia. *Respirology*. 2020;25(6):580-592.
8. Yulug B, Hanoglu L, Kilic E. Does sleep disturbance affect the amyloid clearance mechanisms in Alzheimer's disease? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(10):673–7.
9. Carvalho DZ, St Louis EK, Knopman DS, Boeve BF, Lowe VJ, Roberts RO, et al. Association of Excessive Daytime Sleepiness With Longitudinal β -Amyloid Accumulation in Elderly Persons Without Dementia. *JAMA Neurol*. 2018;75(6):672–80.
10. Macedo AC, Balouch S, Tabet N. Is Sleep Disruption a Risk Factor for Alzheimer's Disease? *J Alzheimers Dis*. 2017;58(4):993–1002
11. Towards a dementia plan: a WHO guide. Geneva: World Health Organization; 2018. 78p. Report No.: 978–92–4–151413–2.
12. Sadeghmousavi S, Eskian M, Rahmani F, Rezaei N. The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):289.
13. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. Geneva: World Health Organization; 2017. 52p. Report No.: 978-92-4-151348-7.

14. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook. Estimating the prevalence of dementia in Europe. Luxembourg:2019. 108p. Report No.: 978-99959-995-9-9.
15. Organization for Economic Co-operation and Development. Health at a Glance 2019. Paris:2019. 243p. Report No.: 978-92-64-38208-4.
16. Risk Reduction Of Cognitive Decline And Dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019. 96p. Report No.: 978-92-4-155054-3.
17. Elcombe EL, Lagopoulos J, Duffy SL, Lewis SJG, Norrie L, Hickie IB, et al. Hippocampal volume in older adults at risk of cognitive decline: the role of sleep, vascular risk, and depression. *J Alzheimers Dis.* 2015;44(4):1279–90.
18. Osorio RS, Ayappa I, Mantua J, Gumb T, Varga A, Mooney AM, et al. Interaction between sleep-disordered breathing and apolipoprotein E genotype on cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in cognitively normal elderly individuals. *Neurobiol Aging.* 2014;35(6):1318–24.
19. Spira AP, Gottesman RF. Sleep disturbance: an emerging opportunity for Alzheimer's disease prevention? *Int Psychogeriatr.* 2017;29(4):529-31
20. Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, Spira AP. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol.* 2017; 37(4):395-406.
21. Lucey BP, McCullough A, Landsness EC, Toedebusch CD, Mcleland JS, Zaza AM, et al. Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.* 2019 Jan 9;11(474):eaau6550. doi:10.1126/scitranslmed.aau6550.
22. Dufort-Gervais J, Mongrain V, Brouillette J. Bidirectional relationships between sleep and amyloid-beta in the hippocampus. *Neurobiol Learn Mem.* 2019;160:108–17.
23. Cedernaes J, Osorio RS, Varga AW, Kam K, Schiöth HB, Benedict C. Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev.* 2017;31:102–11.
24. Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):104–20.
25. Bah TM, Goodman J, Iliff JJ. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3):554–68.

26. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*. 2019;363(6429):880–84.
27. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal fluid tau/beta-amyloid(42) ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults. *Arch Neurol*. 2007; 64:343-49.
28. Ohayon M, Wickwire EM, Hirshkowitz M, Albert SM, Avidan A, Daly FJ, et al. National Sleep Foundation’s sleep quality recommendations: first report. *Sleep Health*. 2017;3(1):6–19.
29. Troynikov O, Watson CG, Nawaz N. Sleep environments and sleep physiology: A review. *J Therm Biol*. 2018;78:192–203.
30. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju YES. Circadian Rest-Activity Pattern Changes in Aging and Preclinical Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*. 2018;75(5):582–90.
31. Expresso. O nosso mal é o sono [Internet]. 2019 Jun 30 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://expresso.pt/sociedade/2019-06-30-O-nosso-mal-e-o-sono>
32. Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Quase metade dos adultos com mais de 25 anos dorme menos de seis horas por dia [Internet]. 2019 Mar 15 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.sppneumologia.pt/noticias/quase-metade-dos-adultos-com-mais-de-25-anos-dorme-menos-de-seis-horas-por-dia>
33. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. Chapter 2, Sleep Physiology. [cited 2020 Aug 17] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
34. SleepFoundation. Stages of Sleep [Internet]. 2020. [updated 2020 Aug 14; cited 2020 Sept 28]. Available from: <https://www.sleepfoundation.org/articles/stages-of-sleep>
35. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2020. Chapter Physiology, Sleep Stages. [cited 2020 Sept 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
36. Institute of Medicine (US) Committee on Sleep Medicine and Research; Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2006. Chapter 2, Sleep Physiology [cited 2020 Sept 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>

37. Cox SR, Ritchie SJ, Allerhand M, Hagenaars SP, Radakovic R, Breen DP, et al. Sleep and cognitive aging in the eighth decade of life. *Sleep*. 2019;42(4): zsz019. doi: 10.1093/sleep/zsz019.
38. Dzierzewski JM, Dautovich N, Ravyts S. Sleep and Cognition in Older Adults. *Sleep Med Clin*. 2018;13(1):93–106.
39. Mander BA, Winer JR, Jagust WJ, Walker MP. Sleep: A Novel Mechanistic Pathway, Biomarker, and Treatment Target in the Pathology of Alzheimer’s Disease? *Trends Neurosci*. 2016;39(8):552–66.
40. Thomas J, Ooms SJ, Mentink LJ, Booij J, Olde Rikkert MGM, Overeem S, et al. Effects of long-term sleep disruption on cognitive function and brain amyloid- β burden: A case-control study. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):101.
41. Ju YES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology-a bidirectional relationship. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(2):115–9.
42. Benedict C, Blennow K, Zetterberg H, Cedernaes J. Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men. *Neurology*. 2020;94(11):e1181–9.
43. Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(17):4483–8.
44. Thomas J, Overeem S, Claassen JAHR. Long-Term Occupational Sleep Loss and Post-Retirement Cognitive Decline or Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;48(1–2):105–12.
45. Green TRF, Ortiz JB, Wonnacott S, Williams RJ, Rowe RK. The Bidirectional Relationship Between Sleep and Inflammation Links Traumatic Brain Injury and Alzheimer’s Disease. *Front Neurosci*. 2020;14:894.
46. Ju Y-ES, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*. 2017;140(8):2104–11.
47. Kam K, Parekh A, Sharma RA, Andrade A, Lewin M, Castillo B, et al. Sleep oscillation-specific associations with Alzheimer’s disease CSF biomarkers: Novel roles for sleep spindles and tau. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):10.
48. Uddin MS, Tewari D, Mamun AA, Kabir MT, Niaz K, Wahed MII, et al. Circadian and sleep dysfunction in Alzheimer’s disease. *Ageing Res Rev*. 2020;60:101046.

49. Thomas J, Ooms S, Verbeek M, Booij J, Rijkema M, Kessels RPC, et al. Sleep-Cognition Hypothesis in maritime Pilots, what is the effect of long-term work-related poor sleep on cognition and amyloid accumulation in healthy middle-aged maritime pilots: Methodology of a case-control study. *BMJ Open*. 2019;9(6):e026992. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026992.
50. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1201–9.
51. Lucey BP. It's complicated: The relationship between sleep and Alzheimer's disease in humans. *Neurobiol Dis*. 2020;144:105031.
52. Alperin N, Wiltshire J, Lee SH, Ramos AR, Hernandez-Cardenache R, Rundek T, et al. Effect of sleep quality on amnesic mild cognitive impairment vulnerable brain regions in cognitively normal elderly individuals. *Sleep*. 2019;42(3):zsy254. doi:10.1093/sleep/zsy254.
53. Sindi S, Kåreholt I, Johansson L, Skoog J, Sjöberg L, Wang HX, et al. Sleep disturbances and dementia risk: A multicenter study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(10):1235–42.
54. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw032.
55. Gildner TE, Salinas-Rodríguez A, Manrique-Espinoza B, Moreno-Tamayo K, Kowal P. Does poor sleep impair cognition during aging? Longitudinal associations between changes in sleep duration and cognitive performance among older Mexican adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;83:161–8.
56. Winer JR, Mander BA, Kumar S, Reed M, Baker SL, Jagust WJ, et al. Sleep Disturbance Forecasts β -Amyloid Accumulation across Subsequent Years. *Curr Biol*. 2020;30(21):4291–98.
57. André C, Rehel S, Kuhn E, Landeau B, Moulinet I, Touron E, et al. Association of Sleep-Disordered Breathing With Alzheimer Disease Biomarkers in Community-Dwelling Older Adults: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):716–24.
58. Lysen TS, Wolters FJ, Luik AI, Ikram MK, Tiemeier H, Ikram MA. Subjective Sleep Quality is not Associated with Incident Dementia: The Rotterdam Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(1):239–47.
59. Thomas J, Overeem S, Dresler M, Kessels RPC, Claassen JAHR. Shift-work-related sleep disruption and the risk of decline in cognitive function: The CRUISE Study. *J Sleep Res*. 2020;e13068. doi: 10.1111/jsr.13068

60. Spinedi E, Cardinali DP. Neuroendocrine-Metabolic Dysfunction and Sleep Disturbances in Neurodegenerative Disorders: Focus on Alzheimer's Disease and Melatonin. *Neuroendocrinology*. 2019;108(4):354–64.

61. Westwood AJ, Beiser A, Jain N, Himali JJ, DeCarli C, Auerbach SH, et al. Prolonged sleep duration as a marker of early neurodegeneration predicting incident dementia. *Neurology*. 2017;88(12):1712-79.