

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

RICARDO DEBON

DISTÚRBIOS DO SONO E DEMÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

**PASSO FUNDO, RS
2022**

RICARDO DEBON

DISTÚRBIOS DO SONO E DEMÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo RS (UFFS-PF) como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Esp. Tiago Teixeira Simon

PASSO FUNDO, RS

2022

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Debon, Ricardo

Distúrbios do sono e demência: uma revisão sistemática / Ricardo Debon. -- 2022. 58 f.

Orientador: Especialista Tiago Teixeira Simon

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2022.

1. Sono. 2. Demência. 3. Doença de Alzheimer. I. Simon, Tiago Teixeira, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul. III. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

RICARDO DEBON

DISTÚRBIOS DO SONO E DEMÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo RS (UFFS-PF) como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em __/__/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Esp. Tiago Teixeira Simon
Orientador

Prof^ª. Ma. Ana Luísa Casado Brasil Dozza

Prof. Me. Rogerio Tomasi Riffel

APRESENTAÇÃO

A presente elaboração é um Trabalho de Curso (TC) desenvolvido para o Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo RS (UFFS-RS) pelo acadêmico Ricardo Debon como requisito parcial para a obtenção do título de Médico. Tem como objetivo avaliar a relação entre distúrbios do sono e o surgimento de demência, valendo-se, para isso, de uma revisão sistemática de literatura. O TC foi desenvolvido ao longo de 3 semestres sob orientação do Prof Esp. Tiago Teixeira Simon nos componentes curriculares de Trabalho de Curso I, II e III. No segundo semestre de 2021, foi elaborado o projeto de pesquisa; no primeiro semestre de 2022, o relatório de pesquisa; por fim, no segundo semestre de 2022, foi feito o artigo científico e realizada a defesa do TC. O atual Trabalho de Curso está em conformidade com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento do TC do curso.

RESUMO

Já foi proposto que distúrbios do sono poderiam ser um fator de risco para demência, um transtorno com implicações nas esferas individuais e coletiva. Objetiva-se então investigar se há associação entre distúrbios do sono e o surgimento de demência. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática com busca de dados nas bases MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e SciELO, tendo como critérios de inclusão: estudos observacionais longitudinais, publicados até maio de 2022, em língua inglesa, que avaliaram a relação entre a ocorrência de distúrbios do sono e o surgimento de demência e que tivessem o trabalho gratuitamente disponível. Foram excluídos trabalhos em que estavam disponíveis apenas os resumos. A busca inicial foi feita por 2 pesquisadores e uma discrepância entre os artigos encontrados foi checada por um terceiro. Como resultado, foram encontrados 19 estudos para análise foram divididos em 4 grupos: associando distúrbios do sono e demência sem grupo controle, com grupo controle, associação de duração do sono com casos de demência, e por fim, os estudos que não se encaixaram nas outras categorias. Pôde-se concluir que distúrbios e perturbações do sono foram ligados a um aumento do risco de desenvolver demência em adultos; duração do sono, seja curta e/ou longa, associaram-se ao surgimento de demência; menor porcentagem e maior latência do sono REM, menor eficiência e maior latência do sono total, diminuição da amplitude e robustez do ritmo de atividade circadiana e ritmos atrasados também foram associados a maior risco. O mecanismo da relação sono/declínio cognitivo não está totalmente elucidado, tendo como hipótese uma falha do sistema glinfático no *clearance* de metabólitos cerebrais acumulados, porém estudos futuros ainda são necessários para melhor esclarecimento desta e de outras hipóteses.

Palavras-chave: Sono; Demência; Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

It has been proposed that sleep disturbances could be a risk factor for dementia, a disorder with individual and collective implications. Therefore, our objective is to investigate whether there is a relationship between sleep disorders and the development of dementia. The methodology consisted of a systematic review was carried out with MEDLINE, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) and SciELO databases from March to May, 2022, having as inclusion criteria longitudinal observational studies, published until May 2022, in English, that evaluated the relationship between the occurrence of sleep disorders and the onset of dementia and that had the work available for free. Studies in which only abstracts were available were excluded. The initial search was performed by 2 researchers and a discrepancy between the articles was found and checked by a third one. We found a total of 19 studies for analysis that were divided into 4 groups: associating sleep disorders and dementia without a control group, with a control group, association of sleep duration with cases of dementia, and finally, studies that did not fit into the other categories. We concluded that sleep disorders and disturbances have been linked to an increased risk of developing dementia in adults; sleep duration, whether short and/or long, were associated with the onset of dementia; lower percentage and higher latency of REM sleep, lower efficiency and higher latency of total sleep, decreased amplitude and robustness of circadian activity rhythm, and delayed rhythms were also associated with higher risk. The mechanism of the sleep/cognitive decline relationship is not fully elucidated, with a failure of the glymphatic system in the clearance of accumulated brain metabolites as a candidate, but future studies are still needed to further clarify the basis of this and other proposals.

Keywords: Sleep; Dementia; Alzheimer disease.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 DESENVOLVIMENTO	11
2.1 Projeto de pesquisa	11
2.1.1 Tema	11
2.1.2 Problema	11
2.1.3 Hipótese	12
2.1.4 Objetivo	12
2.1.4.1 Objetivo geral	12
2.1.5 Justificativa	12
2.1.6 Referencial teórico	13
2.1.6.1 Visão geral do sono	13
2.1.6.2 Distúrbios do sono: classificação e visão geral	15
2.1.6.3 Visão geral da demência	18
2.1.6.4 Principais demências	18
2.1.6.5 Sono e demência	20
2.1.7. Metodologia	21
2.1.7.1 Tipo de estudo	21
2.1.7.2 Local e período de realização	21
2.1.7.3 Estratégia de busca	21
2.1.7.4 Critérios de inclusão e exclusão	22
2.1.8 Recursos	22
2.1.9 Cronograma	23
2.1.10 Referências	23
2.2 Relatório de pesquisa	26
3 ARTIGO CIENTÍFICO	28
3.1 Introdução	30
3.2 Metodologia	31
3.3 Resultados	34
3.4 Discussão	37
3.4.1 Pacientes com distúrbio comportamental do sono REM	37

3.4.2 Distúrbios/perturbações do sono	38
3.4.3 Casos de demência por duração do sono	40
3.4.4 Visão geral dos artigos remanescentes	42
3.4.5 Fisiopatologia da relação distúrbios do sono/demência	44
3.4.6 Comparação com a literatura	45
3.4.7 Pontos fortes e limitações do estudo	45
3.5 Conclusão	46
3.6 Conflito de interesse	46
3.7 Financiamento da pesquisa	46
3.8 Referências	47
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
5 ANEXO I	52

1 INTRODUÇÃO

Há inúmeras conexões entre sono e demência, sendo que distúrbios do sono poderiam contribuir para o desenvolvimento dela (WARD e PASE, 2020). Assim, é necessário entender melhor essas duas situações a fim de buscar uma relação entre elas.

Atualmente, acredita-se que o sono seja um estado de alta organização criado pela ação conjunta de diversos fatores comportamentais e neurais. Para definir quando ocorre o sono e a fim de descrevê-lo/estudá-lo, utilizam-se três parâmetros: movimentos oculares (captados pelo eletrooculograma – EOG), tônus muscular (registrado pelo eletromiograma – EMG) e a atividade encefálica, a qual é apontada pelo eletroencefalograma (EEG). Através desses mecanismos dividiu-se o sono em 2 tipos e 5 estágios. Os tipos são o sono *rapid eye movement* (REM) e o sono *non rapid eye movement* (não REM ou NREM), enquanto os estágios são categorizados de 1 a 5, sendo que do 1 ao 4 pertencem ao sono NREM e o 5 corresponde ao sono REM. No processo de adormecer, inicia-se pela transição entre o estado de vigília e o sono no estágio 1, sono não REM, e procede-se até o estágio 4 progressivamente acentuando-se eventos como a diminuição da temperatura corporal e a diminuição dos mecanismos encefálicos de alerta para então chegar no estágio 5, ou sono REM, em que há a regressão rápida pelos outros estágios chegando-se ao estado de movimento rápido dos olhos, período em que acontecem os sonhos vívidos. Cada ciclo desses dura, em média, 90 minutos e ocorre várias vezes por noite. Embora a classificação dos níveis do sono aqui apresentada ainda seja usada, a *American Academy of Sleep Medicine* propôs uma nova terminologia em 2007, na qual os estágios do sono NREM foram denominados N1, N2, e N3 (este último agrupando os clássicos estágios 3 e 4) e o termo R para o sono REM foi introduzido (KANDEL et al., 2014).

A terceira edição da *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3, 2014) categorizou os distúrbios do sono em sete categorias principais: insônia, distúrbios respiratórios relacionados ao sono, transtornos centrais de hipersonolência, transtornos do sono-vigília do ritmo circadiano, parassonias, distúrbios do movimento relacionados ao sono e outros distúrbios do sono.

Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, 2014), a demência é enquadrada como um transtorno neurocognitivo (TNC) maior, sendo uma síndrome adquirida e não desenvolvida. Não só na demência, como também nos outros TNCs, o *deficit* cognitivo presente nessas situações é caracterizado como estando presente a partir de um limite basal anterior do indivíduo e que não estava presente ao nascer ou no início da vida. As apresentações mais evidentes da demência situam-se como declínio cognitivo, isto é, a diminuição da capacidade de processar pensamentos, em uma ou mais áreas como aprendizagem e memória, linguagem e função executiva, entre outras. Algumas etiologias, que também são classificadas como subtipos de demência, são a doença de Alzheimer, degeneração lobar frontotemporal, doença com corpos de Lewy e doença vascular.

Distúrbios do sono e neurocognitivos costumam ocorrer juntos, sendo a relação entre problemas do sono e cognição prejudicada provavelmente complexa e bidirecional. Desvendar a relação entre essas duas entidades poderia, potencialmente, fomentar o desenvolvimento de ações em saúde para mitigar/prevenir o declínio cognitivo.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Projeto de pesquisa

2.1.1 Tema

Relação entre a presença de distúrbios do sono e o desenvolvimento de demência.

2.1.2 Problema

Há uma relação entre os distúrbios de sono e o surgimento de demência?

2.1.3 Hipótese

Distúrbios do sono propiciam o desenvolvimento de demência.

2.1.4 Objetivo

2.1.4.1 Objetivo geral

Investigar se há relação entre distúrbios do sono e o desenvolvimento de demência.

2.1.5 Justificativa

A demência pode complicar não só a capacidade do próprio paciente de cuidar de si mas também pode se tornar um empecilho nas relações familiares e dificultar o cuidado clínico de outras condições (BUNN et al., 2014). Distúrbios do sono poderiam contribuir para o desenvolvimento da demência e, ainda, por ser um fator comportamental modificável, torna-se um importante alvo potencial para intervenção no declínio cognitivo (WARD e PASE, 2020). Além disso, pacientes com demência têm um impacto significativo de custo a longo prazo nos sistemas de saúde (KACZYNSKI et al., 2019). Quanto ao estado atual do tema do presente trabalho, pesquisando-se na plataforma de busca científica Pubmed encontrou-se duas revisões sistemáticas de assunto semelhante. Em uma delas, Shi et al. (2018) sugere que distúrbios do sono podem prever o risco de demência e, ainda, que a insônia foi associada apenas (entre as demências) à doença de Alzheimer e que distúrbios respiratórios do sono foram um fator de risco para todas as causas de demência. Porém, os distúrbios do sono desse estudo foram avaliados principalmente com base em autorrelatos. Outro artigo (XU et al., 2019), concluiu que o gerenciamento do sono pode ser um alvo promissor para a prevenção de demência.

Logo, uma possível comprovação associativa entre distúrbios do sono e surgimento de demência direcionaria a produção de políticas de saúde para diminuir o acometimento de indivíduos e evitar mazelas decorrentes do processo demencial.

2.1.6 Referencial teórico

2.1.6.1. Visão geral do sono

O sono pode ser caracterizado como um estado comportamental reversível de desconexão perceptiva do ambiente (KRYGER et al., 2017). No momento, não há um consenso sobre quais seriam as funções exatas o sono. Propõe-se que o sono seja responsável por: regulação do sistema imune (perda de sono deixaria o indivíduo mais vulnerável à infecções, interleucina 1 (IL-1) e *tumor necrosis factor* (TNF) (citocinas envolvidas em respostas imunes) estão ligadas à regulação fisiológica do sono, e outros parâmetros do sistema imune se alteram após privação de sono – atuação de células *natural killer* (NK), por exemplo); conservação de energia/redução do gasto calórico (a taxa metabólica durante o sono é menor do que na vigília, o que supõe-se ter um valor adaptativo); renovação metabólica no cérebro (o consumo de glicose pelo encéfalo é cerca de duas vezes maior durante a vigília do que no sono); restauração de performance reduzida por tempo desperto (falta de sono leva a deterioração de desempenho cognitivo e comportamental); neuroplasticidade (a formação de novas conexões entre neurônios, processos influenciados pela expressão gênica – muitos dos genes envolvidos são dependentes de atividade e estão envolvidos na regulação do sono) (KRUEGER et al., 2016). Mais recentemente, evidenciou-se que uma noite de privação total de sono prejudica a depuração molecular do cérebro e que os humanos não recuperam o sono perdido, o que foi sugerido estabelecer uma relação entre falta de sono e disfunções, como declínio cognitivo (EIDE et al., 2021).

O sono é dividido em dois tipos principais, cada qual com fases/estágios distintos: *rapid eye movement* (REM), subdividido em estágios de 1 a 4 na classificação clássica; e *non rapid eye movement* (não REM), de estágio único. Em 2007, a *American Academy of Sleep Medicine* introduziu uma nova terminologia, em

que os estágios do sono não REM (ou NREM) foram intitulados N1, N2, e N3 (este agrupando os antigos estágios 3 e 4) e o termo R para o sono REM foi apresentado. O início do sono se dá observando-se três parâmetros, o eletroencefalograma (EEG), o qual mede atividade elétrica encefálica e evidencia mudanças ao adormecer, o eletromiograma (EMG), que mostra diminuição gradual do tônus muscular, embora não seja preciso para determinar exatamente o começo do sono, e o eletrooculograma (EOG), o qual mostra uma movimentação assíncrona dos olhos ao iniciar o sono que logo cessa e, posteriormente, indica os movimentos rápidos dos olhos do sono REM (KANDEL et al., 2014; KRYGER et al., 2017).

Tanto no sono REM como no NREM acontecem os sonhos, no entanto, no primeiro, os sonhos são mais longos, principalmente visuais, com conteúdo emocional e, de modo geral, não ligados ao conteúdo cotidiano; eles se encaixam mais no que foi denominado pelo psicanalista Sigmund Freud de conteúdo onírico latente, isto é, material do inconsciente do indivíduo que foi trabalhado e exposto no sonho. Já no sono não REM, os sonhos adquirem um caráter mais relacionado ao cotidiano, são menos visuais e emocionais, além de serem mais curtos; se assemelham ao designado por Freud de conteúdo manifesto do sonho, ou seja, têm maior consonância com a realidade. Costuma-se lembrar somente do último sonho que se teve antes de despertar, porém, é possível passar até duas horas totais por noite sonhando quando se pensa em cada ciclo de sono (KANDEL et al., 2014).

Os ciclos do sono duram, em média, 90 minutos, embora variações de 80 até 120 minutos possam ocorrer, também sofrendo mudanças conforme fatores como idade e ingestão de drogas. O primeiro ciclo de sono da noite inicia pelo estágio 1 do sono não REM, que dura de 1 à 7 minutos, sendo que nesse ponto o indivíduo apresenta um limiar de despertar baixo, ou seja, mesmo sons suaves podem descontinuar essa etapa. A seguir, no estágio 2, estendendo-se por 10 à 25 minutos, fica um pouco mais difícil de despertar e estímulos que levariam a isso no estágio anterior aqui causam somente alterações no EEG. O estágio 3 apresenta mudanças no EEG comparando-o com o anterior e perdura por apenas alguns minutos, sendo, portanto, um estado de transição para o próximo, estágio 4, no qual, durando de 20 à 40 minutos, é necessário um grande estímulo para que a pessoa desperte. Após esse período, ocorre uma regressão entre os estágios citados, o que costuma ser

sinalizado por alguns movimentos corporais. Inicia-se então o sono REM, que nesse primeiro ciclo da noite é normalmente curto, conservando-se por até 10 minutos e tendo um limiar de despertar variável. Desse modo, o sono NREM ocupa, ao longo da noite, de 75 à 80% do sono, enquanto o REM compreende de 20 à 25% (KRYGER et al., 2017).

A divisão REM do sono torna-se progressivamente mais duradoura ao longo dos ciclos durante a noite, enquanto os estágios 3 e 4 diminuem a partir do segundo ciclo, podendo desaparecer e dar lugar ao estágio 2 em ciclos posteriores. No início do sono, isto é, de todos os ciclos durante a noite, o sono NREM e em particular o sono de ondas lentas (SWS) – estágios 3 e 4 – ocupam a maior parte do tempo, enquanto no último terço da noite o sono REM torna-se dominante (KRYGER et al., 2017).

Dos fatores que modificam a distribuição dos estágios do sono, a idade é o mais importante – em recém-nascidos o ciclo do sono dura de 50 à 60 minutos, contra cerca de 90 no adulto saudável, e despertares durante a noite aumentam com a idade; outros fatores incluem história de sono pregressa (restrição noturna de sono pode resultar em distribuição incomum dos estágios do sono e levar até ao surgimento de alucinações hipnagógicas (alterações sensoperceptivas na transição sono-vigília)); ritmo circadiano (o momento do dia que dorme-se pode alterar a distribuição do sono); temperatura (extremos de temperatura perturbam o sono, sendo o sono REM mais sensível por uma diminuição da capacidade de regulação da temperatura corporal); ingestão de drogas, como benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos e álcool; e além da presença distúrbios do sono já estabelecidos (KRYGER et al., 2017).

2.1.6.2. Distúrbios do sono: classificação e visão geral

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, terceira edição (ICSD-3, 2014), da *American Academy of Sleep Medicine*, define 7 categorias de distúrbios que servem para nortear, entre outros fatores, classificação e estudos: insônia, distúrbios respiratórios relacionados ao sono, transtornos centrais de

hipersonolência, transtornos do sono-vigília do ritmo circadiano, parassonias, distúrbios do movimento relacionados ao sono e outros distúrbios do sono.

A insônia é definida como sendo uma persistente dificuldade de iniciar o sono, manter/consolidar o sono ou despertar antes do desejado (curta duração), com prejuízo da qualidade do sono que acontece apesar de oportunidade adequada para dormir e que resulta em alguma forma de malefício durante o dia, que comumente inclui sintomas como fadiga, afeto deprimido, irritabilidade e menor capacidade cognitiva. Esse distúrbio deixou de ser classificado como primário ou secundário na terceira edição do ICSD e passou a ser visto como um transtorno ou distúrbio comórbido que merece tratamento separado. As insônias são classificadas em três categorias: distúrbio de insônia crônica, na qual os sintomas devem estar presentes por pelo menos 3 vezes por semana há pelo menos 3 meses; distúrbio de insônia de curta duração, em que apresenta-se os sintomas pelo menos 3 vezes por semana há menos de 3 meses; e outros distúrbios de insônia. Os sintomas não podem ser explicados por oportunidade inadequada para dormir ou circunstâncias inapropriadas, além disso outros distúrbios do sono não explicam melhor a situação. Na patologia da insônia, não identifica-se mudanças estruturais discretas no cérebro da maioria dos indivíduos. Essa doença ocorre em cerca de 10 % da população, sendo a insônia crônica mais comum em mulheres, indivíduos com distúrbios psiquiátricos e em estratos socioeconômicos mais baixos (ICSD-3, 2014).

Os distúrbios respiratórios relacionados ao sono são caracterizados por anormalidades da respiração durante o sono e, em alguns casos, também na vigília. Esse grupo de enfermidades engloba as seguintes condições: apneia obstrutiva do sono, na qual há um estreitamento ou fechamento da via aérea superior durante o sono enquanto o esforço respiratório segue por pelo menos uma parte do evento; síndromes da apneia do sono central, em que acontece redução ou cessação do fluxo de ar por esforço respiratório diminuído ou ausente; distúrbios de hipoventilação relacionados ao sono, há um aumento anormal da pressão parcial de oxigênio arterial durante o sono; distúrbios de hipoxemia relacionados ao sono, nos quais acontecem períodos de saturação de oxiemoglobina no sono (ICSD-3, 2014).

Os distúrbios centrais de hipersonolência agrupam distúrbios caracterizados por sonolência exacerbada durante o dia que não é causada por sono perturbado ou

ritmo circadiano alterado. O nível de sonolência, isto é, a incapacidade de ficar desperto e alerta durante o dia, varia conforme a situação dependendo do nível de atenção exigida. Nessa categoria incluem-se distúrbios como a narcolepsia, em que o indivíduo experimenta episódios de necessidade inevitável de dormir ou lapsos de sono, e hipersonolências causadas por medicamento ou substância, associadas à desordem psiquiátrica e associadas à condição médica (ICSD-3, 2014).

Nos transtornos do sono-vigília do ritmo circadiano há uma alteração no sistema que regula as atividades biológicas diárias, durando um pouco mais de 24 horas. Se o sono não se encaixa no seu período dentro do ritmo circadiano há uma perturbação do sistema de *timing* interno ou há uma alteração externa (ICSD-3, 2014).

As parassonias são eventos ou experiências indesejáveis que acontecem na transição, durante ou no despertar do sono, sendo que englobam movimentos complexos, comportamentos, emoções, percepções, sonhos e atividade do sistema nervoso autônomo. Nesses distúrbios, ocorre um estado transitório de dissociação instável entre os componentes da consciência, ou seja, entre vigília, sono REM e NREM que podem resultar em sonambulismo, terror do sono e despertares confusionais (ICSD-3, 2014).

Distúrbios do movimento relacionados ao sono caracterizam-se por apresentar movimentos simples e estereotipados (repetitivos e sem aparente motivo) que perturbam o sono, sendo a síndrome das pernas inquietas uma exceção já que o paciente caminha ou move um membro de forma não estereotipada para reduzir desconforto nas pernas. Embora movimentos corporais também apareçam nas parassonias, nestas eles são mais complexos, diferente dos distúrbios de movimento relacionados ao sono. Um distúrbio bem conhecido presente nessa categoria é o bruxismo relacionado ao sono (ICSD-3, 2014).

Outros distúrbios do sono englobam condições que não se encaixam nas demais categorias, seja porque o distúrbio do sono sobrepõe mais de uma classe ou porque não há dados suficientes para estabelecer um diagnóstico (ICSD-3, 2014).

2.1.6.3. Visão Geral da demência

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5, 2014) categoriza a demência como um transtorno neurocognitivo (TNC) maior. Todas as demências têm mecanismos comuns responsáveis pela etiologia e progressão da condição que incluem hipóxia, estresse oxidativo, neurodegeneração, permeabilidade da barreira hematoencefálica e neuroinflamação (RAZ, KNOEFEL e BHASKAR, 2016).

A principal característica dos TNCs maiores é um declínio cognitivo adquirido a partir de um nível basal anterior em um ou mais dos seguintes domínios neurocognitivos: perceptomotor, que engloba habilidades de percepção visual, visuoespacial, perceptomotora, práxis e gnose; cognição social, isto é, capacidade de reconhecimento de emoções e de considerar o estado mental de outra pessoa; aprendizagem e memória, imediata, recente e de longo prazo; linguagem, pode ser expressiva (nomear objetos, encontrar palavras, uso de gramática) e receptiva (realizar ações segundo comando verbal); atenção complexa, avalia-se atenção sustentada, seletiva e dividida; e função executiva, inclui planejamento, tomada de decisão, memória de trabalho, resposta a *feedback*/utilização de erros, substituição de hábitos e flexibilidade mental/cognitiva. Tais manifestações precisam ter como base prejuízo substancial cognitivo devidamente documentado e preocupação do indivíduo ou de alguém capacitado que há declínio da função cognitiva. Os prejuízos interferem na atividade diária, não ocorrem exclusivamente com *delirium* e não são melhores explicados por outros transtornos psiquiátricos (DSM-5, 2014).

2.1.6.4. Principais demências

Algumas das principais etiologias de demência, brevemente abordadas a seguir, são a doença de Alzheimer, degeneração lobar frontotemporal, demência com corpos de Lewy e doença cerebrovascular. Outra causa possível é por trauma repetido na cabeça, que merece destaque por ser uma condição externa (DSM-5, 2014).

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa de causa ainda incerta e patologia não totalmente elucidada, sendo uma doença que é incomum afetar indivíduos com menos de 65 anos e tem aumento acentuado com a idade, dobrando a prevalência a cada 5 anos a partir dos 65 anos de idade. O Alzheimer é uma significativa etiologia de demência que afeta cerca de 47 milhões de pessoas no mundo, no entanto, nem todos acometidos pela doença desenvolvem demência, sendo a incidência dessa condição nos pacientes com Alzheimer (DA) variando conforme idade, de 5 casos a cada 1000 pessoas para 65 a 70 anos, até 60 a 80 casos a cada 1000 para aqueles com 85 anos ou mais. Sintomas cardinais da DA incluem perda de memória (normalmente o primeiro a surgir), declínio de função executiva, decréscimo de atividade de diversos domínios cognitivos – como linguagem – e alterações comportamentais e psicológicas – como apatia e irritabilidade (WOLK e DICKERSON, 2021; KEENE, MONTINE e KULLER, 2018).

Degeneração lobar frontotemporal é um grupo de desordens neurodegenerativas que cursa com alterações de comportamento social, personalidade e linguagem acompanhadas de degeneração dos lobos frontal e/ou temporal. É uma das causas mais comuns de demência e afeta principalmente indivíduos com menos de 65 anos, com média de idade do surgimento aos 58 anos de idade (LEE, 2021).

Demência com corpos de Lewy (DCL), termo que inclui tanto a própria DCL como também Parkinson com demência, é uma condição neurodegenerativa que apresenta um marcante achado patológico com presença de inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas, chamadas corpos de Lewy, normalmente presentes nas camadas corticais profundas em todo o cérebro, especialmente nos lobos frontal anterior, temporal, giro do cíngulo e ínsula. Essa doença apresenta-se, em média, aos 75 anos de idade e tem como principais alterações flutuações cognitivas, alucinações visuais, distúrbio do sono REM e parkinsonismo (MACFARLAND, 2021; LATIMER e MONTINE, 2021).

Demência cerebrovascular, ou demência vascular, diz respeito a qualquer demência que é causada principalmente por doença cerebrovascular ou fluxo sanguíneo cerebral prejudicado, ou em que essas duas condições sejam fatores contribuintes. As duas síndromes principais de demência vascular são demência

pós-AVC e demência vascular sem AVC recente. A demência vascular pode ser acompanhada por sinais neuropsiquiátricos, como depressão, abulia, apatia, psicose com delírios ou alucinações. Além disso, os indivíduos podem apresentar risos ou choro patológicos (efeito pseudobulbar). Essa doença é a causa ou contribuinte em 25 à 50% dos casos de demência e sua incidência aumenta com a idade (SMITH e WRIGHT, 2020).

2.1.6.5. Sono e demência

Distúrbios do sono e neurocognitivos costumam ocorrer juntos, sendo a relação entre problemas do sono e neurocognição prejudicada provavelmente complexa e bidirecional. Alterações no sono podem ser um substrato fundamental ou um risco relativo importante para algumas causas neurodegenerativas de demência. Esses efeitos seriam de provável etiologia multifatorial, tendo como alguns fatores uma associação de distúrbios do sono e atrofia cortical encefálica; sono curto sendo associado a um aumento dos ventrículos, o que reflete perda de volume cerebral, e possivelmente degeneração do hipocampo, estrutura ligada a emoção e memória, através de meios como diminuição da plasticidade sináptica (SHENKER, 2017; WENBERG et al., 2017). Outro mecanismo envolvido seria uma diminuição do *clearance* de proteínas amiloide- β e α -sinucleína no cérebro – relacionadas à patologia de Alzheimer e demência com corpos de Lewy, respectivamente – pelo sistema glinfático, complexo que realiza distribuição de compostos como proteínas e metabólitos pelo cérebro, no entanto, esse mecanismo não está totalmente desvendado (NEDERGAARD e GOLDMAN, 2020).

2.1.7. Metodologia

2.1.7.1. Tipo de estudo

O presente trabalho é uma revisão sistemática conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2009). Por se tratar de revisão, não foi necessária aprovação de comitê de ética.

2.1.7.2. Local e período de realização

A extração de dados será realizada de março a maio de 2022 junto ao curso de Medicina da UFFS campus Passo Fundo.

2.1.7.3. Estratégia de busca

A pesquisa realizará a busca nas bases de dados MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e SciELO. Cada sistema será pesquisado individualmente usando como estratégia de busca a seguinte formação: ((((((dementia) OR Alzheimer) OR Lewy body) OR vascular dementia) OR frontotemporal lobar degeneration)) AND (((((sleep disorder) OR insomnia) OR restless legs syndrome) OR periodic limb movement disorders) OR parasomnias)) AND risk. A pesquisa e extração de dados procederão de forma independente por dois pesquisadores e discordâncias entre os resultados serão resolvidas por um terceiro indivíduo. Após obtenção dos estudos finais para análise, um fluxograma com o processo de busca será feito.

Os artigos e dados encontrados serão organizados em tabelas/quadros para melhor visualização dos dados conforme uma distribuição de tópicos a ser definida após análise dos trabalhos encontrados. Variáveis coletadas serão identificação dos autores do artigo, amostra, faixa média de idade inicial, seguimento médio, eventos demenciais e risco absoluto calculado a partir de dados extraídos dos trabalhos.

Outras variáveis serão coletadas de acordo com o tema de cada artigo, duração do sono, por exemplo.

2.1.7.4. Critérios de inclusão e exclusão

Como critérios de inclusão irá selecionar-se estudos observacionais longitudinais, publicados até maio de 2022, em língua inglesa, que avaliem uma relação entre a ocorrência de distúrbios do sono e o surgimento demência e que tenham a íntegra do trabalho gratuitamente disponível. Serão excluídos trabalhos em que estejam disponíveis apenas os resumos.

2.1.8. Recursos

A fonte dos recursos abaixo será proveniente do próprio autor.

Quadro 1 – Orçamento				
Item	Unidade	Quantidade	Custo unitário	Custo total
Notebook	Acer Nitro 5	1	R\$ 3500,00	R\$ 3500,00
Tablet	Ipad Air 3	1	R\$ 2600,00	R\$ 2600,00
Total				R\$ 6100,00

2.1.9. Cronograma

Quadro 2 – Agenda	Meses de 2022									
	Mar	Abril	Maio	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Coleta de dados	X	X	X							
Análise de dados				X	X	X	X			
Redação do artigo								X	X	X
Apresentação de resultados									X	

2.1.10 Referências

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5. ed. Artmed, 2014.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3). 2014.

BUNN, Frances; BURN, Anne-Marie; GOODMAN, Claire; RAIT, Greta; NORTON, Sam; ROBINSON, Louise; SCHOEMAN, Johan; BRAYNE, Carol. Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature. BMC Medicine, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229610/>. Acesso em: 15 set. 2021.

EIDE, Per Kristian; VINJE, Vegard; PRIPP, Are Hugo; MARDAL, Kent-Andre; RINGSTAD, Geir. Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. Brain: a journal of neurology, 2021. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/144/3/863/6214917>. Acesso em: 26 out. 2021.

KACZYNSKI, Anika; MICHALOWSKY, Bernhard; EICHLER, Tilly; THYRIAN, Jochen René; WUCHERER, Diana; ZWINGMANN, Ina; HOFFMANN, Wolfgang. Comorbidity in Dementia Diseases and Associated Health Care Resources Utilization and Cost. Journal of Alzheimer's Disease, 2019. Disponível em: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad180896>. Acesso em: 15 set. 2021.

KANDEL, Eric et al. Princípios de Neurociências. 5. ed. AMGH Editora Ltda., 2014.

KEENE, C. Dirk; MONTINE, Thomas J; KULLER, Lewis H. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. UpToDate, 2018. Acesso em: 4 dez. 2021.

KRUEGER, James M; FRANK, Marcos G; WISOR, Jonathan P; ROY, Sandip. Sleep function: Toward elucidating an enigma. Sleep Medicine Reviews, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4769986/#S8title>. Acesso em: 26 out. 2021.

KRYGER, Meir et al. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6. ed. Elsevier, 2017.

LATIMER, Caitlin S; MONTINE, Thomas J. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of dementia with Lewy bodies. UpToDate, 2021. Acesso em: 4 dez. 2021.

LEE, Suzee E. Frontotemporal dementia: Epidemiology, pathology, and pathogenesis. UpToDate, 2021. Acesso em: 4 dez. 2021.

MACFARLAND, Nikolaus. Clinical features and diagnosis of dementia with Lewy bodies. UpToDate, 2021. Acesso em: 4 dez. 2021.

MOHER, David; LIBERATI, Alessandro; TETZLAFF, Jennifer; ALTMAN, Douglas G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. British Medical Journal, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714657/>. Acesso em: 26 out. 2021.

NEDERGAARD, Maiken; GOLDMAN, Steven A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. Science, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8186542/#S9title>. Acesso em: 5 dez. 2021.

RAZ, Limor; KNOEFEL, Janice; BHASKAR, Kiran. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4758551/>. Acesso em: 26 out. 2021.

SHENKER, Joel I. Sleep and Dementia. Missouri Medicine, 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6140093/#__sec6title. Acesso em: 4 dez. 2021.

SHI, Le et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28890168/>. Acesso em: 26 out. 2021.

SMITH, Eric; WRIGHT, Clinton B. Etiology, clinical manifestations, and diagnosis of vascular dementia. UpToDate, 2020. Acesso em: 4 dez. 2021.

WARD, Stephanie A; PASE, Matthew P. Advances in pathophysiology and neuroimaging: Implications for sleep and dementia. *Respirology*, 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/resp.13728>. Acesso em: 26 set. 2021.

WOLK, David A; DICKERSON, Bradford C. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease. *UpToDate*, 2021. Acesso em: 4 dez. 2021.

WELLS, GA; SHEA, B; O'CONNELL, D; PETERSON, J; WELCH, V; LOSOS, M, TUGWELL, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 4 dez. 2021.

WENNBERG, Alexandra MV; WU, Mark N; ROSENBERG, Paul B; SPIRA, Adam P. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Seminars in Neurology*, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5910033/#S2title>. Acesso em: 5 dez. 2021.

XU, Wei; TAN, Chen-Chen; ZOU, Juan-Juan; CAO, Xi-Peng; TAN, Lan. Sleep problems and risk of all-cause cognitive decline or dementia: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31879285/>. Acesso em: 26 out. 2021.

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

A decisão de optar pelo tema “relação entre a presença de distúrbios do sono e o desenvolvimento de demência” se deu a partir de uma pergunta feita a mim mesmo ao ouvir um *podcast* em que o assunto debatido na ocasião era sobre distúrbios do sono. O questionamento que me surgiu no momento foi o de pensar se essas desordens poderiam ser responsáveis por alguma forma de prejuízo cognitivo a longo prazo. Então fui atrás de pesquisar em bases de dados médicos o que havia sobre o assunto e me deparei com trabalhos que exploravam a relação entre distúrbios do sono e o surgimento de diferentes tipos de demência. A partir disso, pensei em fazer uma revisão sistemática sobre o assunto por achar que este modelo de trabalho traz uma noção abrangente sobre o tema de escolha e que entender melhor esse tópico torna-se importante quando pensamos o quão comum queixas de sono são, ainda mais levando-se em consideração que isso poderia ter implicações cognitivas em pessoas mais velhas, as quais já tem algum prejuízo nessa área e podem levar o indivíduo a um grau de dependência indesejável.

A opção pelo orientador Prof Esp Tiago Teixeira Simon se deu por ele ser especialista em medicina do sono e, portanto, acreditei ser adequado para o tema optado. Após o professor ter aceitado o pedido de orientação, tivemos conversas sobre o Trabalho de Curso (TC) nas quais foi possível definir aspectos como nível de aprofundamento de conteúdo, coleta de dados, análise, entre outros. O início do desenvolvimento foi marcado por constantes mudanças na organização do referencial teórico pois conforme ia estudando o assunto e conversando com meu orientador encontrava maneiras melhores de abordar os distúrbios do sono e as demências do que inicialmente pensado. Ao chegar na metodologia, foi necessário estudar sobre o tipo de trabalho proposto – revisão sistemática – já que eu tinha pouco conhecimento prévio, para posteriormente conseguir elaborar a estratégia de busca e partir para a coleta de dados.

A busca e extração de dados deu-se de março a maio de 2022, sendo realizada por 2 pessoas. Encontrou-se, inicialmente, pelo pesquisador 1, um total de 1167 artigos, sendo 1165 na base MEDLINE, 0 na SciELO e 2 na LILACS, que, após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão e retirada de duplicatas, chegou ao

número de 32 artigos, todos da MEDLINE; o pesquisador 2 encontrou um total de 1370 trabalhos, sendo 1358 na MEDLINE, 1 na SciELO e 11 na LILACS, e, após aplicar os critérios de inclusão/exclusão e retirar as duplicatas, chegou ao número de 10 artigos, sendo 8 da MEDLINE e 2 da LILACS. Posteriormente, os trabalhos coletados foram comparados e notou-se uma discrepância de 28 artigos (estudos que um selecionou e o outro não), para os quais um terceiro pesquisador foi solicitado a verificar esses resultados. Chegou-se então ao número de 19 estudos para análise, os quais, após leitura, foram separados em quatro partes (3 tabelas e um quadro) para melhor distribuição dos dados. A tabela 1 incluiu trabalhos em que a população já apresentava algum distúrbio do sono de base e não havia grupo controle (os trabalhos dessa tabela, coincidentemente, tratavam da mesma doença de base, distúrbio comportamental do sono REM); na segunda estavam os artigos com portadores de distúrbios/perturbações do sono com grupo controle; na terceira tabela, estudos que examinaram a associação entre duração do sono e demência; por fim, o quadro continha os demais artigos que não se enquadravam nas demais categorias ou que não possuíam dados suficientes para serem incluídos nas tabelas.

O objetivo específico do trabalho de investigar se algum distúrbio do sono propiciava mais que outros o surgimento de demência foi abandonado quando a análise dos estudos começou pois percebeu-se que as informações necessárias para cumprir a meta específica não estariam presentes.

A discussão dos trabalhos prosseguiu, então, realizando uma descrição dos achados de cada artigo, separados pelos tópicos das tabelas/quadro, e fazendo uma comparação com a literatura vigente. Em conversa com o orientador do presente estudo, optou-se por seguir as normas de publicação da revista *Sleep Science*, da Associação Brasileira de Sono (ABS), que constam no anexo I, ao final do trabalho.

Por fim, ressalta-se a importância do presente estudo na atualização de conhecimento sobre um tema presente na vida de todos, sono, e, a nível pessoal, como minha primeira experiência de elaboração de um trabalho científico que poderá fornecer informações baseadas em evidência de utilidade à medicina.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

DISTÚRBIOS DO SONO E DESENVOLVIMENTO DE DEMÊNCIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Ricardo Debon¹, Tiago Teixeira Simon¹

1. Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, Rio Grande do Sul, Brasil.

Resumo: Introdução: Já foi sugerido que distúrbios do sono podem aumentar o risco de desenvolver demência, uma condição com importantes implicações para o indivíduo, seu círculo afetivo e os sistemas de saúde. **Objetivo:** Investigar se existe relação entre distúrbios do sono e o surgimento de demência. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática com busca de dados nas bases MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e SciELO, tendo como critérios de inclusão: estudos observacionais longitudinais, publicados até maio de 2022, em língua inglesa, que avaliaram a relação entre a ocorrência de distúrbios do sono e o surgimento de demência e que tivessem o trabalho gratuitamente disponível. Foram excluídos trabalhos em que estavam disponíveis apenas os resumos. A busca inicial foi feita por 2 pesquisadores e uma discrepância entre os artigos encontrados foi checada por um terceiro. **Resultados:** Os 19 estudos finais para análise foram divididos em 4 grupos: associando distúrbios do sono e demência sem grupo controle, com grupo controle, associação de duração do sono com casos de demência, e por fim, os estudos que não se encaixaram nas outras categorias. **Conclusão:** Distúrbios e perturbações do sono foram ligados a um aumento do risco de desenvolver demência em adultos; duração do sono, seja curta e/ou longa, associaram-se ao surgimento de demência; menor porcentagem e maior latência do sono REM, menor eficiência e maior latência do sono total, diminuição da amplitude e robustez do ritmo de atividade circadiana e ritmos atrasados também foram associados a maior risco. O mecanismo da relação sono/declínio cognitivo não está totalmente elucidado, tendo como hipótese uma falha do sistema glinfático no

clearance de metabólitos cerebrais acumulados, porém estudos futuros ainda são necessários para melhor esclarecimento desta e de outras propostas.

Palavras-chave: Sono; Demência; Doença de Alzheimer.

Abstract: Introduction: It has been suggested that sleep disorders may increase the risk of developing dementia, a condition with important implications at individual, affective circle and health systems levels. **Objective:** To investigate whether there is a relationship between sleep disorders and the development of dementia. **Methodology:** A systematic review was carried out with MEDLINE, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS) and SciELO databases from March to May, 2022, having as inclusion criteria longitudinal observational studies, published until May 2022, in English, that evaluated the relationship between the occurrence of sleep disorders and the onset of dementia and that had the work available for free. Studies in which only abstracts were available were excluded. The initial search was performed by 2 researchers and a discrepancy between the articles was found and checked by a third one. **Results:** The final 19 studies for analysis were divided into 4 groups: associating sleep disorders and dementia without a control group, with a control group, association of sleep duration with cases of dementia, and finally, studies that did not fit into the other categories. **Conclusion:** Sleep disorders and disturbances have been linked to an increased risk of developing dementia in adults; sleep duration, whether short and/or long, were associated with the onset of dementia; lower percentage and higher latency of REM sleep, lower efficiency and higher latency of total sleep, decreased amplitude and robustness of circadian activity rhythm, and delayed rhythms were also associated with higher risk. The mechanism of the sleep/cognitive decline relationship is not fully elucidated, with a failure of the glymphatic system in the clearance of accumulated brain metabolites as a candidate, but future studies are still needed to further clarify the basis of this and other proposals.

Keywords: Sleep; Dementia; Alzheimer disease.

3.1 Introdução

O sono pode ser caracterizado como um estado comportamental reversível de desconexão perceptiva do ambiente¹, e já foi sugerido que distúrbios desse domínio podem favorecer o desenvolvimento de demência².

O sono é dividido em duas fases principais: *rapid eye movement* (REM), subdividido em estágios de 1 a 4 na classificação clássica; e *non rapid eye movement* (não REM), de estágio único. Em 2007, a *American Academy of Sleep Medicine* introduziu uma nova terminologia, em que os estágios do sono não REM (ou NREM) foram intitulados N1, N2, e N3 (este agrupando os antigos estágios 3 e 4) e o termo R para o sono REM foi apresentado. Algumas atribuições do sono propostas são: função imune (perda de sono deixaria o indivíduo mais vulnerável à infecções, interleucina 1 (IL-1) e *tumor necrosis factor* (TNF) (citocinas envolvidas em respostas imunes) estão ligadas à regulação fisiológica do sono, e outros parâmetros do sistema imune se alteram após privação de sono – atuação de células *natural killer* (NK), por exemplo); conservação de energia/redução do gasto calórico (a taxa metabólica durante o sono é menor do que na vigília, o que supõe-se ter um valor adaptativo); renovação metabólica no cérebro (o consumo de glicose pelo encéfalo é cerca de duas vezes maior durante a vigília do que no sono); restauração de performance reduzida por tempo desperto (falta de sono leva a deterioração de desempenho cognitivo e comportamental); neuroplasticidade (a formação de novas conexões entre neurônios, processos influenciados pela expressão gênica – muitos dos genes envolvidos são dependentes de atividade e estão envolvidos na regulação do sono)³. Mais recentemente, evidenciou-se que uma noite de privação total de sono prejudica a depuração molecular do cérebro e que os humanos não recuperam o sono perdido, o que foi sugerido estabelecer uma relação entre falta de sono e disfunções, como declínio cognitivo⁴.

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono⁵, da *American Academy of Sleep Medicine*, define 7 categorias de doenças dessa ordem: insônia, distúrbios respiratórios relacionados ao sono, transtornos centrais de hipersonolência, transtornos do sono-vigília do ritmo circadiano, parassonias, distúrbios do movimento relacionados ao sono e outros distúrbios do sono.

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) categoriza a demência como um transtorno neurocognitivo (TNC) maior. A principal característica dos TNCs maiores é um declínio cognitivo adquirido a partir de um nível basal anterior em um ou mais dos seguintes domínios neurocognitivos: perceptomotor, práxis e gnosia, cognição social, aprendizagem e memória, linguagem, atenção complexa, e função executiva. Tais manifestações precisam ter como base prejuízo substancial cognitivo devidamente documentado e preocupação do indivíduo ou de alguém capacitado que há declínio da função cognitiva. Os prejuízos interferem na atividade diária, não ocorrem exclusivamente com *delirium* e não são melhores explicados por outros transtornos psiquiátricos⁶. As demências têm mecanismos comuns responsáveis pela etiologia e progressão da condição que incluem hipóxia, estresse oxidativo, neurodegeneração, permeabilidade da barreira hematoencefálica e neuroinflamação⁷. Esse TNC pode complicar não só a capacidade de autocuidado do indivíduo, mas também pode se tornar uma complicação nas relações afetivas e dificultar o cuidado clínico de outras condições⁸. Além disso, pacientes com demência têm um impacto significativo de custo a longo prazo nos sistemas de saúde⁹.

Distúrbios do sono e neurocognitivos costumam ocorrer juntos, sendo a relação entre problemas do sono e cognição prejudicada provavelmente complexa e bidirecional. Alterações no sono podem ser um substrato fundamental ou um risco relativo importante para algumas causas neurodegenerativas de demência, sendo que interrupção, duração e distúrbios do sono poderiam aumentar o risco de declínio cognitivo originado de demência¹⁰⁻¹¹.

Portanto, o atual artigo tem como objetivo investigar se há relação entre distúrbios do sono e o desenvolvimento de demência, ao que levantamos a hipótese de que distúrbios do sono propiciam o desenvolvimento dessa condição.

3.2 Metodologia

O presente estudo é uma revisão sistemática conduzida de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹²

realizada de março a dezembro de 2022 e, portanto, não necessitou de aprovação de comitê de ética, pois não realizou ensaios com humanos.

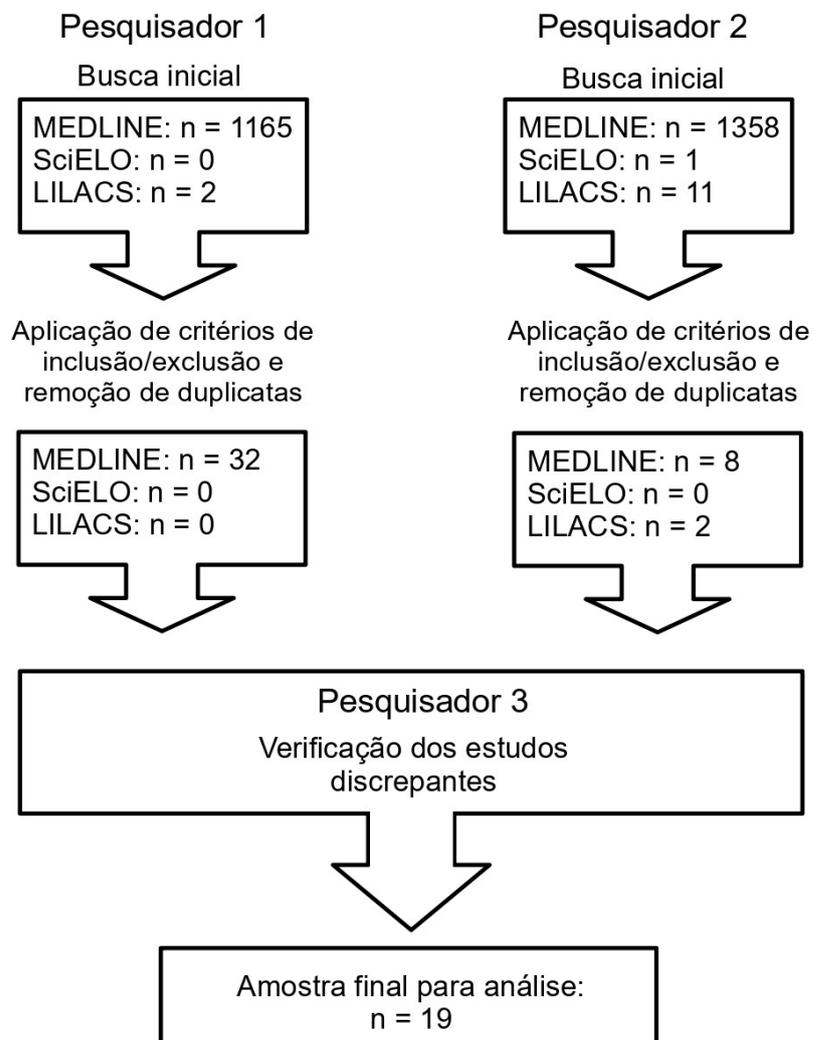
A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e SciELO. Cada uma foi pesquisada individualmente por dois pesquisadores usando a seguinte estratégia de busca: ((((((dementia) OR Alzheimer) OR Lewy body) OR vascular dementia) OR frontotemporal lobar degeneration)) AND (((((sleep disorder) OR insomnia) OR restless legs syndrome) OR periodic limb movement disorders) OR parasomnias)) AND risk. Como critérios de inclusão, selecionou-se estudos observacionais longitudinais, publicados até maio de 2022, em inglês, que avaliassem a relação entre a ocorrência de distúrbios do sono e o aparecimento de demência e que tivessem o trabalho disponível gratuitamente. Foram excluídos os trabalhos em que apenas resumos estavam disponíveis.

Após a busca inicial, o pesquisador 1 encontrou um total de 1167 artigos, sendo 1165 na base MEDLINE, 0 na SciELO e 2 na LILACS, que, após aplicação dos critérios de inclusão/exclusão e retirada de duplicatas, chegou ao número de 32 artigos, todos da MEDLINE; o pesquisador 2 encontrou um total de 1370 trabalhos, sendo 1358 na MEDLINE, 1 na SciELO e 11 na LILACS, e, após aplicar os critérios de inclusão/exclusão e retirar as duplicatas, chegou ao número de 10 artigos, sendo 8 da MEDLINE e 2 da LILACS. Em seguida, os trabalhos coletados pelos dois pesquisadores foram comparados e notou-se uma discrepância de 28 artigos (estudos que um selecionou e o outro não), para os quais um terceiro pesquisador foi solicitado a verificar esses resultados. O processo de busca é mostrado no fluxograma 1.

Posteriormente, os artigos foram organizados em 3 tabelas e 1 quadro para apresentação dos resultados. A primeira tabela incluiu artigos em que a população estudada já apresentava algum distúrbio do sono de base e não havia grupo controle; na segunda estavam os artigos com portadores de distúrbios/perturbações do sono com grupo controle; na terceira tabela, estudos que avaliaram a relação entre duração do sono e demência; por fim, o quadro continha os demais artigos que não se enquadravam nas categorias das demais tabelas ou que não possuíam dados para serem incluídos nas demais. As variáveis comuns nas 3 primeiras

tabelas foram identificação dos autores do artigo, amostra, faixa média de idade inicial, seguimento médio, eventos demenciais e risco absoluto calculado a partir de dados extraídos dos estudos e presentes nas tabelas. A Tabela 2 também continha uma variável para distinguir grupos expostos e controles, e a tabela 3 tinha uma variável de duração do sono. No quadro 1, os estudos foram organizados de acordo com a identificação dos autores e as conclusões sobre a relação entre distúrbios do sono e demência.

Fluxograma 1: Busca dos estudos



3.3 Resultados

Um total de 19 estudos¹³⁻³¹ foram selecionados para análise.

A Tabela 1 mostra cinco estudos¹³⁻¹⁷ que avaliaram a cognição de pacientes com distúrbio comportamental do sono REM sem a presença de grupo controle. O risco absoluto médio para eventos demenciais em todos os cinco trabalhos foi de 14,4% com desvio padrão (DP) de $\pm 2,2$.

Tabela 1: Pacientes com distúrbio comportamental do sono REM sem grupo controle

	Postuma et al. (2009)	Postuma et al. (2015)	Terzaghi et al. (2013)	Postuma et al. (2019)	Iranzo et al. (2014)
Amostra	93	279	20	1280	174
Idade inicial média (anos)	65,4	68,3	66,1	66,3	69 *
Seguimento médio (anos)	5,2	3,8	3,5	4,6	4
Casos de demência	11	47	3	153	29
Risco absoluto	11,8%	16,8%	15%	11,9%	16,6%

* Idade de diagnóstico

A Tabela 2 mostra os estudos¹⁸⁻²¹ que avaliaram o desfecho de demência em pessoas com distúrbios/perturbações do sono ao longo do tempo e que tiveram grupo controle. O risco relativo (RR) para Chang et al. (2013) foi de 2,2; Lin et al. (2015), 3,4; Jin e Choi (2021), 2,6; e Benedict et al. (2015), 1,3.

Tabela 2: Portadores de distúrbios/perturbações* do sono com grupo controle

Artigo	Grupo	Amostra	População	Idade inicial média (anos)	Seguimento médio (anos)	Casos de demência	Risco absoluto
Chang et al. (2013)	Exposto	1414	Indivíduos com AOS	≥ 40	4,8	62	4,4%
	Controle	7070	Sem AOS †	≥ 40	4,9	137	2%
Lin et al. (2015)	Exposto	604	Indivíduos com DMRS	57,1	5	77	12,7%
	Controle	2416	Sem DMRS ‡	56,6	5	89	3,7%
Jin and Choi (2021)	Exposto	1059	Distúrbios do sono por qualquer causa Ω	57,8	5,7	138	13%
	Controle	38076	Sem distúrbio do sono Ω			1921	5%
Benedict et al. (2015)	Exposto	342	Homens com perturbações do sono			72	21%
	Controle	1232	Homens sem perturbações do sono provenientes da mesma população	49,6	40	198	16%

* Por perturbações do sono, entenda-se pelo menos um dos seguintes pontos autorrelatados: dificuldade em adormecer à noite, acordar de madrugada e ficar incapaz de voltar a dormir, e tomar pílulas para dormir mais de 3 vezes por semana
AOS: apneia do sono

DMRS: distúrbios do movimento relacionados ao sono

† Pacientes selecionados aleatoriamente que foram pareados ao grupo de estudo de acordo com sexo, idade e data de acompanhamento

‡ Indivíduos pareados com a coorte do estudo em termos de idade, sexo, comorbidades e data de acompanhamento

Ω População com diabetes tipo 2 de início recente

A Tabela 3 apresenta trabalhos²²⁻²⁵ que investigaram a relação entre duração do sono e eventos demenciais.

Tabela 3: Casos de demência por tempo de sono

Artigos	Amostra	Duração do sono (horas)	Idade inicial média (anos)	Seguimento médio (anos)	Casos de demência	Risco absoluto
Sabia et al. (2021)	3149	≤ 6			211	6,7%
	3624	7	50,6	24,6	219	6%
	1186	≥ 8			91	7,7%
Chen et al. (2016) *	693	≤ 5			65	9,4%
	2149	6			188	8,7%
	2686	7	70,1	7,5	163	6%
	1610	8			110	6,8%
	298	≥ 9			23	7,7%
Lutsey et al. (2018)	257	< 7			17	6,6%
	435	≥ 7 e < 8			21	4,8%
	330	≥ 8 e < 9	61,4	14,9	15	4,5%
	59	> 9			4	6,8%
Westwood et al. (2017)	209	< 6			24	11,5%
	2152	≥ 6 e ≤ 9	72	10	191	8,9%
	96	> 9			19	19,8%

* Este estudo teve uma população exclusivamente feminina e o desfecho mostrado na tabela considera casos de comprometimento cognitivo leve e demência

Quadro 1: Conclusões dos artigos restantes sobre a relação sono/demência

Artigos	Conclusões
Bokenberger et al. (2017)	Tempo na cama (TIC) curto e prolongado e levantar tardio entre os idosos predisseram aumento da incidência de demência nos 17 anos de seguimento. O padrão de achados sugere que TIC estendido e despertar tardio representam características prodromicas, enquanto TIC curto parece ser um fator de risco para demência.
Pase et al. (2017)	Este estudo prospectivo de uma amostra de base populacional revela que a porcentagem de sono REM mais curta e a latência mais longa para o sono REM foram independentemente associadas a um maior risco de demência incidente. A maior vigília após o início do sono, uma medida de dificuldade em manter o sono, também foi associada a um risco aumentado de demência, mas apenas em um modelo estatístico ajustado. Os estágios do sono não REM não foram associados à incidência de demência em nossa amostra.
Diem et al. (2016)	A eficiência média do sono mais baixa e a latência média do sono mais longa, mas não o tempo total de sono ou a vigília noturna, foram associados a maiores chances de desenvolver comprometimento cognitivo.
Johar et al. (2016)	Este estudo apresenta evidências para a associação prospectiva entre vigília noturna mais longa e declínio cognitivo ao longo de 3 anos de acompanhamento, mesmo após ajuste para variáveis de idade, sexo, escore cognitivo basal, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, sintomas depressivos, hipertensão e comorbidades somáticas. Em particular, indivíduos com cognição normal no início do estudo estavam em risco se tivessem dificuldades em manter o sono. A dificuldade em manter o sono em idosos pode ser um sinal de alerta precoce de aumento do risco de declínio cognitivo.
Cavallès et al. (2022)	A sonolência diurna excessiva foi associada a um alto risco de demência por todas as causas e ainda mais fortemente à demência com componente vascular, mas não à doença de Alzheimer.
Tranah et al. (2011)	Entre 1282 mulheres idosas, as variações nos ritmos de atividade circadiana foram associadas a maiores chances de desenvolver demência ou comprometimento cognitivo leve (CCL), independente de múltiplos fatores de confusão. Menor amplitude, ritmo menos robusto e atraso no pico de atividade foram consistentemente relacionados ao desenvolvimento de demência ou CCL. Essas associações foram independentes da fragmentação do sono (por exemplo, eficiência do sono) e duração do sono.

3.4 Discussão

3.4.1 Pacientes com distúrbio comportamental do sono REM

Os estudos mostrados na tabela 1¹³⁻¹⁷ apresentaram um risco maior de desenvolver demência em pacientes com distúrbio comportamental do sono REM (DCR). Embora as amostras tenham variado de 20 a 1280 indivíduos, com média de 369 (DP ± 463), o que se traduz em grande diferença entre os tamanhos populacionais estudados, as demais variáveis tiveram números semelhantes: idade inicial média 65,4 – 69 anos, seguimento médio 3,8 – 5,2 anos e risco absoluto

médio 11,8 – 16,8% (média 14,4%, DP \pm 2,2). Esses últimos números sugerem consistência entre os resultados, apesar dos estudos não terem grupos de controle. Como comparação limitada com outro estudo¹⁴ mostrado na tabela 2, um grupo controle de 38076 pacientes sem distúrbios do sono (idade média inicial de 57,8 anos e seguimento médio de 5,7 anos) apresentou risco absoluto de 5% para desenvolver demência.

Os resultados são consistentes com uma revisão sistemática e metanálise³² que indicou maior risco de pacientes com DCR desenvolverem condições neurodegenerativas, com maior risco para Doença de Parkinson seguida de Demência com Corpos de Lewy, o mesmo afirmado pelo estudo de Postuma et al. (2009), que consta na tabela 1.

3.4.2 Distúrbios/perturbações do sono

Uma visão geral da tabela 2 revela que todos os estudos¹⁸⁻²¹ apontaram maior chance de pacientes com distúrbios/perturbações do sono desenvolverem demência quando comparados com os respectivos grupos controles.

Chang et al. (2013) indicaram um risco aumentado de pacientes com idade \geq 40 com apneia do sono (AOS) desenvolver demência (RR = 2,2) durante um período médio de acompanhamento de 4,8 anos em comparação com um grupo controle de pacientes selecionados aleatoriamente que foram pareados para o estudo grupo de acordo com sexo, idade e data de seguimento. O estudo também descobriu que pacientes do sexo feminino com AOS eram mais propensas a desenvolver demência dentro de um período de seguimento de 5 anos do que os do sexo masculino, para o que os autores sugerem que a AOS seria um fator de risco dependente do sexo para demência. No entanto, vale ressaltar que os autores encontraram maior risco de pacientes com AOS desenvolverem demência apenas nos primeiros 2,5 anos, e não nos segundos 2,5 anos, o que poderia indicar um caso de causalidade reversa. Assim, os primeiros anos da AOS podem ser críticos para a ocorrência de demência e intervenção. Esses achados correlacionam-se com uma revisão sistemática e meta-análise³³ que afirmou que pacientes com AOS tinham um risco aumentado de

desenvolver qualquer tipo de transtorno neurocognitivo (RR = 1,43), especialmente doença de Alzheimer e doença de Parkinson, mas não para demência vascular.

Lin et al. (2015) avaliaram a relação entre distúrbios do movimento relacionados ao sono (DMRS) e demência em pacientes com idade média de 57,1 anos (grupo exposto) e 56,6 anos (grupo controle) durante um período médio de acompanhamento de 5 anos e tiveram um grupo controle pareado em termos de idade, sexo, comorbidades e data de acompanhamento, com resultados que demonstraram um risco aumentado (RR = 3,95) de desenvolver demência por todas as causas em pacientes com DMRS. Os autores também descobriram que o risco foi progressivamente aumentado por vários intervalos de tempo de acompanhamento (<1 ano, 1-2 anos e ≥ 2 anos) e as mulheres tiveram um risco maior de desenvolver demência por todas as causas (RR = 4,37).

Outro estudo²⁰ mostrado na tabela 2 examinou a relação entre a incidência de demência em pacientes com diabetes tipo 2 de início recente e distúrbios do sono por todas as causas. Com uma faixa etária de 42 a 84 anos (idade média 57,8, DP \pm 9,5) e seguimento médio de 5,7 anos, eles demonstraram um risco aumentado de desenvolver demência nas seguintes populações quando comparados a um grupo controle pareado: pacientes com diabetes tipo 2 e pacientes com diabetes tipo 2 concomitante a distúrbio do sono (RR ajustado = 1,46). Além disso, os autores afirmaram que homens e idosos com distúrbios do sono apresentaram maior risco de demência do que aqueles sem. Dado a especificidade da população estudada nesse artigo, não foi possível achar trabalhos para comparação.

Por fim, Benedict et al. (2015) avaliaram o surgimento de demência em homens com média etária inicial de 49,6 anos com os pacientes sendo examinados depois da investigação de base aos 60, 70, 77, 82 e 88 anos. A exposição desse estudo foi a presença de perturbações do sono autorrelatadas, em que cada participante respondia três perguntas: você tem dificuldade em adormecer à noite? Você costuma acordar de madrugada e fica incapaz de voltar a dormir? Você toma pílulas para dormir mais de 3 vezes por semana? Respondendo sim para qualquer uma das questões colocava o participante como portador de perturbação do sono. Esse estudo demonstrou que homens com perturbações do sono autorrelatadas

tenham um risco 33% maior de desenvolver demência, principalmente Doença de Alzheimer, em comparação com o grupo controle.

Não foi possível encontrar estudos similares para realizar uma comparação direta, porém, relacionando esse trabalho²¹ com os outros apresentados na tabela 2, percebe-se um risco relativo de desenvolver demência menor, de 1,3 contra, para Chang et al. (2013), 2,2; Lin et al. (2015), 3,4; Jin e Choi (2021), 2,6, o que deve-se, provavelmente, ao fato de os outros trabalhos avaliarem populações com presença de doenças do sono propriamente ditas. Possivelmente, isso demonstre que, embora os distúrbios do sono tenham mecanismos e desfechos específicos diferentes no indivíduo, suas características comuns de prejudicar o sono tenham algum mecanismo subjacente responsável por levar ao declínio cognitivo, quiçá dependente da intensidade do prejuízo ao sono, visto a diferença entre os estudos mostrados acima, dadas as devidas limitações de comparação entre as populações.

3.4.3 Casos de demência por duração do sono

Os estudos da tabela 3²²⁻²⁵ demonstraram resultados diferentes quanto a quantidade de sono curto e/ou longo sendo associada à demência, porém todos indicaram alguma relação entre a duração do sono e o surgimento dessa condição.

Sabia et al. (2021) investigaram a duração do sono de 7959 participantes ao longo de um seguimento médio de 24,6 anos. Tendo como referência 7 horas de sono e como desfecho o desenvolvimento de demência, os indivíduos com duração do sono menor ou igual a 6 horas tiveram um risco relativo de 1,28, enquanto aqueles com 8 horas ou mais foi de 1,25. Embora esses números indiquem maior risco tanto para sono curto quanto longo, usando uma regressão de Cox e ponderação de probabilidade inversa para contabilizar dados perdidos e ajustados para diversas variáveis, os autores não encontraram evidência clara de risco aumentado de demência para sono longo, somente curto. O estudo conclui que sono curto persistente (≤ 6 horas) aos 50, 60 e 70 anos de idade em comparação com duração de 7 horas de sono persistente foi associada a um aumento de 30% no risco de demência, independentemente de fatores sociodemográficos, comportamentais, cardiometabólicos e de saúde mental.

Outro estudo²³ da tabela 3 acompanhou durante uma média de 7,5 anos um grupo de 7444 mulheres idosas, idade média de 70,1 anos, cognitivamente intactas, constatando que tanto sono de curta duração (≤ 6 horas por noite) quanto de longa duração (≥ 8 horas por noite) foi relacionado a um risco aumentado de deficiências cognitivas, incluindo demência, em comparação com aquelas com sono de 7 horas por noite – efeitos observados permaneceram após o ajuste para fatores demográficos e socioeconômicos. Ajustando os riscos relativos para condições socioeconômicas, estilo de vida, depressão e características clínicas relacionadas a doenças cardiovasculares, os autores encontraram um RR para o surgimento de comprometimento cognitivo leve e demência para sono ≤ 6 horas de 1,36 e, para sono ≥ 8 horas, de 1,27. A partir disso, o estudo conclui que em mulheres idosas, a duração habitual do sono, curto ou longo, prediz o risco futuro de deficiências cognitivas, independente de fatores de risco vasculares.

Lutsey et al. (2018) examinaram se apneia do sono (AOS) e duração do sono estão relacionadas com o surgimento de demência. Para isso, avaliaram uma população de 1667 indivíduos com idade média de 61,4 anos por uma cerca de 15 anos e encontraram como resultado que AOS não foi associada à incidência de demência usando-se códigos de diagnóstico de hospitalização. Porém, em análises restritas àqueles que foram submetidos a uma avaliação neurocognitiva abrangente, AOS grave foi associada a maior risco de demência por todas as causas. Quanto a duração do sono, um padrão semelhante do mostrado acima foi percebido, em que não houve associação com demência conforme verificado pelos códigos de diagnóstico de hospitalização. No entanto, quando restrito a participantes com uma avaliação abrangente do estado cognitivo, dormir menos de 7 horas por noite foi associado a um risco 2 vezes maior de demência por todas as causas.

Por fim, Westwood et al. (2017) constataram que, num grupo de 2457 participantes com idade média de 72 anos e com 10 anos de acompanhamento, as pessoas que relataram dormir mais de 9 horas versus 9 horas ou menos no início do estudo tiveram um risco maior de demência por todas as causas. As pessoas que relataram dormir mais de 9 horas em comparação com 6 a 9 horas também apresentaram menor volume cerebral transversal e menor velocidade de processamento transversal e função executiva.

Atualmente, assim como mostrado nos estudos acima²²⁻²⁵, não há um consenso na literatura sobre sono curto e/ou longo e eventos de demência. Uma revisão sistemática e metanálise³⁴ mostrou que a longa duração do sono estava associada a um aumento de 77% no risco de demência por todas as causas (RR = 1,77), enquanto sono curto não foi estatisticamente associado a um risco aumentado de demência (RR = 1,20). Já uma outra metanálise³⁵ demonstrou uma relação de curva em U para a associação entre duração do sono e demência, indicando que os dois extremos seriam fatores de risco. Ainda, o estudo de Winer et al. (2021)³⁶, em um trabalho transversal, constatou que ambas as durações de sono curta e longa foram associadas a acúmulo de placas β -amiloide, relacionadas com a doença de Alzheimer, e declínio cognitivo.

3.4.4 Visão geral dos artigos remanescentes

Os estudos mostrados no quadro 1²⁶⁻³¹ observaram diferentes parâmetros da relação sono/demência, sendo que todos apontaram alguma associação entre deterioração/mudança de parâmetros do sono e declínio cognitivo.

Pôde-se observar que tempo curto (≤ 6 horas) e prolongado (> 9 horas) na cama em comparação com o grupo de referência, tempo na cama entre 6 e 9 horas, um RR de 1,40 e 1,11, respectivamente, e levantar as 8 horas ou mais tarde em comparação levantar da cama antes foi associado a maior incidência de demência, RR de 1,12²⁶.

Avaliando a arquitetura do sono e demência, Pase et al. (2017) concluíram que a porcentagem de sono REM mais curta e a latência mais longa para o sono REM foram independentemente associadas a um maior risco de demência, sendo que cada redução percentual no sono REM foi associada a um aumento de aproximadamente 9% no risco de demência. Esses achados correlacionam-se com um trabalho que identificou que aumento do tempo no estágio N1 e o menor tempo no estágio R (sono REM) estão associados à piora do desempenho cognitivo em homens idosos³⁷.

Com uma análise de padrão sono/vigília em mulheres idosas, Diem et al. (2016) observaram que as pessoas com menor eficiência do sono (porcentagem de

tempo que o participante dormiu na cama) teve uma chance 1,5 maior de desenvolver comprometimento cognitivo leve ou demência ao longo dos 4,9 anos, enquanto aquelas com latência de sono (quantidade de tempo até o início do sono) mais longa tiveram uma chance 1,4 maior de apresentar declínio cognitivo. Além disso, a variabilidade na eficiência do sono e no tempo total de sono também foram associados a maiores chances de desenvolver comprometimento cognitivo.

Ao examinar o efeito de padrões distintos de sono prejudicado (dificuldades em iniciar ou manter o sono, sonolência diurna ou duração do sono) sobre o desempenho cognitivo em 740 indivíduos, idade média 75 anos, por 3 anos, Johar et al. (2016) observou-se que a dificuldade em manter o sono foi associada ao declínio cognitivo em idosos sem prejuízo cognitivo prévio e longa duração do sono também, porém em idosos com deficiência cognitiva prévia.

Cavaillès et al. (2022) acompanharam, durante 12 anos, 6851 participantes com 65 anos ou mais recrutados aleatoriamente avaliando o impacto da sonolência diurna excessiva (SDE), queixas de insônia, qualidade do sono e hipnóticos no risco de demência por qualquer causa. Após ajustes para diversas variáveis, como estilo de vida e características sociodemográficas, constatou-se que aqueles com SDE tiveram maior risco de demência por todas as causas (RR = 1,21) e demência vascular (RR = 1,58), mas não doença de Alzheimer (DA). Ademais, embora não seja o objetivo do presente artigo relacionar demência e hipnóticos, como essa classe de medicamentos está ligada ao tratamento de insônia, achou-se prudente acrescentar que o estudo acima apontou que o uso persistente desses fármacos aumentou o risco de demência por todas as causas, especificamente DA (RR = 1,28), mas não demência vascular.

Por último, seguindo 1282 mulheres com idade média de 83 anos por 4,9 anos e avaliando a relação ritmo de atividade circadiana/declínio cognitivo, Tranah et al. (2011) apontaram que diminuição da amplitude e robustez do ritmo de atividade circadiana, e ritmos atrasados aumentaram as chances de desenvolver demência e comprometimento cognitivo leve.

3.4.5 Fisiopatologia da relação distúrbios do sono/demência

Os efeitos dos distúrbios do sono sobre o desenvolvimento de demência seriam de provável etiologia multifatorial, tendo como alguns fatores uma associação entre distúrbios do sono e atrofia cortical encefálica; sono curto sendo associado a um aumento dos ventrículos – o que reflete perda de volume cerebral – e possivelmente degeneração do hipocampo (estrutura ligada a emoção e memória) através de meios como diminuição da plasticidade sináptica^{8;38}. Outro mecanismo envolvido seria uma diminuição do *clearance* de proteínas β -amiloide e α -sinucleína no cérebro – relacionadas à patologia de Alzheimer e demência com corpos de Lewy, respectivamente – pelo sistema glinfático, complexo que realiza distribuição de compostos como proteínas e metabólitos pelo cérebro, sendo um mecanismo mais ativo durante o sono e que degrada-se com a idade³⁹. Esse sistema ainda não está completamente elucidado, porém, em roedores, descobriu-se que o líquido é continuamente transportado para o espaço subaracnoideo que cobre os hemisférios cerebrais e, em seguida, entra nos espaços periarteriais impulsionado por fluxo de massa, então o líquido é levado para o espaço do líquido intersticial pelos canais de água da aquaporina 4 (AQP4), presentes nas extremidades dos astrócitos, um processo que permite a mistura de líquido e do líquido intersticial e a remoção de solutos residuais. Por fim, esse conjunto é transportado para o compartimento perivenoso das veias centrais maiores de onde eventualmente sai para os vasos linfáticos e para a circulação sistêmica⁴⁰. Em relação a aquaporina, evidenciou-se que, em roedores, a deleção da AQP4 resultou em um comprometimento do transporte glinfático e acúmulo de proteínas β -amiloide e tau no cérebro após distúrbio de sono. Esses roedores sem AQP4 mostraram ativação severa da microglia, neuroinflamação e perda de proteínas sinápticas no hipocampo, além de diminuição da memória de trabalho⁴¹. Ainda, foi apontado que uma noite de privação total de sono prejudica o *clearance* molecular do cérebro, e que humanos não recuperam o sono perdido⁴. Tal mecanismo seria responsável pela deterioração cognitiva resultante de sono prejudicado, no entanto, estudos futuros ainda são necessários para reunir maior evidência em humanos.

3.4.6 Comparação com a literatura

Encontramos dois trabalhos similares ao presente estudo. O primeiro deles⁴², de 2018, teve como objetivo realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre os papéis preditivos dos distúrbios gerais do sono, seus subtipos e outros problemas do sono na incidência de demência por todas as causas. Os autores concluíram que distúrbios do sono podem aumentar o risco de desenvolver demência; a insônia pode aumentar o risco de doença de Alzheimer; e distúrbio respiratório do sono é um fator de risco para demência por todas as causas. Outro trabalho³⁵, de 2020, buscou conduzir uma revisão sistemática atualizada e meta-análise da associação entre sono e distúrbios cognitivos de todas as causas, ao que os autores associaram dez condições do sono ao declínio cognitivo, sendo seis delas (insônia, fragmentação do sono, disfunção diurna, latência prolongada, distúrbio comportamental do sono REM e tempo excessivo na cama) com níveis moderados a altos de evidência, e quatro (apneia, ausência de cochilos habituais, ineficiência e aumento da duração do sono) com baixos níveis de evidência. Além disso, o estudo apontou que a duração do sono insuficiente (<4 horas por noite ou total diário) ou excessiva (>10 horas por noite e >12,5 horas para o total diário) pode elevar o risco de distúrbios cognitivos por todas as causas, revelando um padrão de curva em U para a associação entre duração do sono e declínio cognitivo.

3.4.7 Pontos fortes e limitações do estudo

Como ponto forte pode-se citar a grande amplitude do trabalho, não sendo restrito a certos tipos de demência ou distúrbios do sono, trazendo, assim, uma revisão abrangente sobre o tema. O estudo foi limitado por levar em consideração apenas artigos gratuitos, dessa forma, alguns trabalhos sobre o assunto não foram contemplados.

3.5 Conclusão

De modo geral, sono prejudicado foi vinculado ao declínio cognitivo em adultos, porém o mecanismo ainda não está totalmente elucidado, tendo como candidato uma diminuição do *clearance* de metabólitos do cérebro que ocorre mais ativamente durante o sono através do sistema glinfático. Mais especificamente, distúrbio comportamental do sono REM foi associado a um maior risco de desenvolver demência em pacientes na sétima década de vida. Distúrbios e perturbações do sono foram ligados a um aumento do risco de desenvolver demência em adultos acima de 40 anos, tendo maior risco para doenças do que para perturbações, o que poderia, possivelmente, indicar uma relação de intensidade do sono prejudicado à incidência de demência. Não há consenso na literatura sobre se sono curto e/ou longo são fatores de risco para demência, as duas categorias já foram associadas a essa doença, sejam juntas ou separadas, logo, pode-se inferir que a duração do sono como um todo impactaria a incidência de demência. Outros parâmetros, como porcentagem de sono REM mais curta e a latência mais longa para o sono REM, menor eficiência e maior latência do sono, diminuição da amplitude e robustez do ritmo de atividade circadiana e ritmos atrasados foram associados a maior risco de demência. Tais achados podem fomentar o desenvolvimento de ações em saúde voltadas ao sono visando a prevenção/atenuação de declínio cognitivo, além de incentivar pesquisas futuras sobre o mecanismo da relação apresentada.

3.6 Conflito de interesse

Sem conflito de interesse a declarar.

3.7 Financiamento da pesquisa

Qualquer necessidade financeira foi provida pelos autores.

3.8 Referências

1. Kryger M. Principles and practice of Sleep Medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
2. Ward SA, Pase MP. Advances in pathophysiology and neuroimaging: Implications for sleep and dementia. *Respirology*. 2020 Jun;25(6):580-92.
3. Krueger JM, Frank MG, Wisor JP, Roy S. Sleep function: Toward elucidating an enigma. *Sleep Medicine Reviews*. 2016 Aug;28:46-54.
4. Eide PK, Vinje V, Pripp AH, Mardal K, Ringstad G. Sleep deprivation impairs molecular clearance from the human brain. *Brain*. 2021 Apr 12;144(3):863-74.
5. International Classification of Sleep Disorders. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
6. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing; 2013.
7. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016 Jan;36(1):172-86.
8. Bunn F, Burn A, Goodman C, Rait G, Norton S, Robinson L, et al. Comorbidity and dementia: a scoping review of the literature. *BMC Med*. 2014 Dec;12(1):192.
9. Kaczynski A, Michalowsky B, Eichler T, Thyrian JR, Wucherer D, Zwingmann I, et al. Comorbidity in Dementia Diseases and Associated Health Care Resources Utilization and Cost. *JAD*. 2019 Mar 29;68(2):635-46.
10. Shenker JI, Singh G. Sleep and Dementia. *Mo Med*. 2017 Jul-Aug;114(4):311-5.
11. Wu M, Rosenberg P, Spira A, Wennberg A. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol*. 2017 Aug;37(04):395-406.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2535.
13. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2009 Apr 14;72(15):1296-300.
14. Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Manni R, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter study. *Ann Neurol*. 2015 May;77(5):830-9.

15. Terzaghi M, Zucchella C, Rustioni V, Sinforiani E, Manni R. Cognitive Performances and Mild Cognitive Impairment in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: Results of a Longitudinal Follow-Up Study. *Sleep*. 2013 Oct 1;36(10):1527-32.
16. Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, et al. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*. 2019 Mar 1;142(3):744-59.
17. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, Serradell M, Molinuevo JL, Valldeoriola F, et al. Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients. *PLoS ONE*. 2014 Feb 26;9(2):e89741.
18. Chang W, Liu M, Chang W, Yang AC, Ku Y, Pai J, et al. Sleep Apnea and the Risk of Dementia: A Population-Based 5-Year Follow-Up Study in Taiwan. *PLoS ONE*. 2013 Oct 24;8(10):e78655.
19. Lin C, Chou C, Fan Y, Yin J, Chung C, Chien W, et al. Increased Risk of Dementia Among Sleep-Related Movement Disorders. *Medicine*. 2015 Dec;94(51):e2331.
20. Jin D, Choi JW. Sleep disorders and risk of dementia in patients with new-onset type 2 diabetes: A nationwide population-based cohort study. *Journal of Diabetes*. 2021 Feb;13(2):101-10.
21. Benedict C, Byberg L, Cedernaes J, Hogenkamp PS, Giedratis V, Kilander L, et al. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimer's & Dementia*. 2015 Sep;11(9):1090-7.
22. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, van Hees VT, Paquet C, Sommerlad A, et al. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat Commun*. 2021 Dec;12(1):2289.
23. Chen J, Espeland MA, Brunner RL, Lovato LC, Wallace RB, Leng X, et al. Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimer's & Dementia*. 2016 Jan;12(1):21-33.
24. Lutsey PL, Misialek JR, Mosley TH, Gottesman RF, Punjabi NM, Shahar E, et al. Sleep characteristics and risk of dementia and Alzheimer's disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzheimer's & Dementia*. 2018 Feb;14(2):157-66.
25. 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 Mar 21;88(12):1172-9.
26. Bokenberger K, Ström P, Dahl Aslan AK, Johansson ALV, Gatz M, Pedersen NL, et al. Association Between Sleep Characteristics and Incident Dementia Accounting

for Baseline Cognitive Status: A Prospective Population-Based Study. *GERONA*. 2017 Jan;72(1):134-9.

27. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, Beiser AS, Satizabal CL, Aparicio HJ, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*. 2017 Sep 19;89(12):1244-50.

28. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Tranah G, Cauley JA, et al. Measures of Sleep–Wake Patterns and Risk of Mild Cognitive Impairment or Dementia in Older Women. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016 Mar;24(3):248-58.

29. Johar H, Kawan R, Thwing RE, Karl-Heinz L. Impaired Sleep Predicts Cognitive Decline in Old People: Findings from the Prospective KORA Age Study. *Sleep*. 2016 Jan 1;39(1):217-26.

30. Cavallès C, Berr C, Helmer C, Gabelle A, Jaussent I, Dauvilliers Y. Complaints of daytime sleepiness, insomnia, hypnotic use, and risk of dementia: a prospective cohort study in the elderly. *Alz Res Therapy*. 2022 Dec;14(1):12.

31. Tranah GJ, Blackwell T, Stone KL, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Ensrud KE, et al. Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women. *Ann Neurol*. 2011 Nov;70(5):722-32.

32. Galbiati A, Verga L, Giora E, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The risk of neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Sleep Medicine Reviews*. 2019 Feb;43:37-46.

33. Guay-Gagnon M, Vat S, Forget M, Tremblay-Gravel M, Ducharme S, Nguyen QD, et al. Sleep apnea and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sleep Research*. 2022 Oct;31(5):e13589.

34. Fan L, Xu W, Cai Y, Hu Y, Wu C. Sleep Duration and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2019 Dec;20(12):1480-1487.e5.

35. Xu W, Tan CC, Zou JJ, Cao XP, Tan L. Sleep problems and risk of all-cause cognitive decline or dementia: an updated systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 03;91(3):236-44.

36. Winer JR, Deters KD, Kennedy G, Jin M, Goldstein-Piekarski A, Poston KL, et al. Association of Short and Long Sleep Duration With Amyloid- β Burden and Cognition in Aging. *JAMA Neurol*. 2021 10 1;78(10):1187-96.

37. Song Y, Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Stone KL. Relationships between sleep stages and changes in cognitive function in older men: the MrOS Sleep Study. *Sleep*. 2015 Mar 1;38(3):411-21.

38. Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, Spira AP. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol.* 2017 08;37(4):395-406.
39. Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science.* 2020 10 2;370(6512):50-6.
40. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow Through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012 Aug 15;4(147):147ra111.
41. Zhang R, Liu Y, Chen Y, Li Q, Marshall C, Wu T, et al. Aquaporin 4 deletion exacerbates brain impairments in a mouse model of chronic sleep disruption. *CNS Neurosci Ther.* 2020 02;26(2):228-39.
42. Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018 08;40:4-16.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo teve como objetivo investigar se há relação entre distúrbios do sono e o desenvolvimento de demência. Terminando o projeto, pode-se observar que, de fato, sono prejudicado está associado ao declínio cognitivo, o que pode contribuir para futuras políticas públicas de prevenção/atenuação da incidência de demência, além de contribuir para futuros estudos que abordem o mesmo tema.

5 ANEXO I

Instructions for Authors

SCOPE AND POLICY

The SLEEP SCIENCE journal (ISSN 1984-0659 print version) is the official organization of Associação Brasileira de Sono (ABS – Brazilian Sleep Association) and Federação Latino-Americana de Sociedades de Sono (FLASS – Latin American Federation of Sleep Societies) for publication of scientific papers concerning sleep, chronobiology, and related topics. After being approved by the Editorial Board, all articles will be evaluated by two or more qualified Reviewers, in a blind process. Articles that fail to present merit, have significant errors in methodology or are not in accordance with the editorial policy of the journal will be directly rejected by the Editorial Board, with no recourse. Manuscripts that have not been published elsewhere except in abstract form, on any aspect of sleep and chronobiology and both in basic and clinical areas will be considered. The accuracy of all concepts presented in the manuscript is the exclusive responsibility of the authors. The journal reserves the right to make stylistic, grammatical and other alterations to the manuscript. Manuscripts must not be concurrently submitted to any other publication, print or electronic. Articles may be written in English (American or British usage is accepted, but not a mixture of these) and should state that the protocol has been approved by the Ethics Committee of the Institution where the research was carried out. All studies involving human subjects should inform that written consent has been obtained from all subjects (individually). Sleep Science regrets that the period from submission to publication has been extended due to the great number of papers that are being received during the pandemic. This may also result in a delay in the response of Sleep Science to authors. We apologize for these delays, and hope to improve the situation as soon as possible.

SUBMISSION CHECKLIST

For each manuscript submitted to Sleep Science, the authors should assure that a) the content of the manuscript has not been submitted for publication in another journal or book (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint) in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder; b) each potential conflict of interests of the authors are dully disclosed; c) the experimental procedures were properly approved by the ethics committee of the institution where the research was carried out, if the investigation involves experiments on humans or animals; d) every possible funding source was disclosed; e) all participants provided

signed consent forms, in the case of medical research on humans; f) the copyright of the manuscript after its acceptance will be transferred to Sleep Science. To verify originality, your article may be checked by the originality detection service CrossCheck. It is requested that the authors strictly follow the editorial guidelines of the journal. Failure to comply with the author instructions will result in the manuscript being returned to the authors. Abbreviations should be used sparingly and should be limited only to those that are widely accepted. All abbreviations should be defined at first use. Sleep Science will accept clinical trials for publication only if they have received an identification number from the Clinical Trial Registry, or from a similar clinical trial database, validated by the criteria established by World Health Organization (WHO) and International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE). For more information: <http://clinicaltrials.gov>.

CHANGES TO AUTHORSHIP

Authors are expected to consider carefully the list and order of authors before submitting their manuscript and provide the definitive list of authors at the time of the original submission. Any addition, deletion or rearrangement of author names in the authorship list should be made only before the manuscript has been accepted and only if approved by the journal Editor. To request such a change, the Editor must receive the following from the corresponding author: (a) the reason for the change in author list and (b) written confirmation (e-mail, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Only in exceptional circumstances will the Editor consider the addition, deletion or rearrangement of authors after the manuscript has been accepted. While the Editor considers the request, publication of the manuscript will be suspended. If the manuscript has already been published in an online issue, any requests approved by the Editor will result in a corrigendum.

TYPES OF PAPER

This journal publishes contributions in the following categories:

Original Articles: This manuscript should be the result of original investigation, presenting unpublished data. Each manuscript should clearly state its objective or hypothesis; the design and methods used; the study setting and time period; the essential features of any interventions; the main outcome measures; the main results of the study; and a section placing the results in the context of published literature.

Short Communication: A Short Communication is related to concise reports on a single issue, preliminary findings on a given subject, or any other case in which the findings are not sufficient for a full original article. As in Original Articles, should be the result of original investigation, presenting unpublished data. The scope of this section is intended to be wide and to encompass methodology and experimental data on subjects of interest to the readers of the journal.

Review article: A Review article should provide a broad and critical analysis of a relevant area and should not be merely a chronological description of the literature or a data compilation. Illustrations summarizing the main concepts of the Reviews are highly recommended.

Overview: As a Review, An Overview does not contain unpublished data. It presents the point of view of the author(s) in a less rigorous form than in regular Reviews and is of interest to the general reader.

Case report: A case report should have at least one of the following characteristics to be published in Sleep Science: a case of special interest to the clinical research community; a rare case that is particularly useful to demonstrate a mechanism or a difficulty in diagnosis; new diagnostic method; new or modified treatment. If available, the authors could present a series of cases, rather than one individual case.

Theoretical essays: This is a very broad category of articles. Theoretical essays encompass several kinds of non-experimental articles, such as perspectives, hypotheses, and opinions. In these articles, the goal is to clearly report authors' point of view regarding a specific field of research clinical area.

Correspondences: Correspondences are intended to promote scientific debate. This specific and brief kind article will be an opportunity to comment, criticize, or highlight papers that were already published in Sleep Science.

	Maximum length*	Mandatory sections	Abstract	Keywords	Figures and tables	References
Original articles	Up to 6,000 words	Abstract; Introduction; Material and Methods; Results; Discussion; References	Maximum of 250 words, structured as Objective, Methods, Results, Discussion	Three to six	Limited to 8	Limited to 60
Short communications	Up to 3,000 words	Abstract; Introduction; Material and Methods; Results; Discussion; References	Maximum of 150 words, structured as Objective, Methods, Results, Discussion	Three to six	Limited to 4	Limited to 20
Reviews	Up to 8,000 words	Abstract; References	Maximum of 250 words; unstructured	Three to six	Limited to 8	Unlimited
Overviews	Up to 5,000 words	Abstract; References	Maximum of 250 words; unstructured	Three to six	Limited to 4	Limited to 40
Case reports	Up to 1,500 words	Abstract; References	Maximum of 150 words; unstructured	Three to six	Limited to 4	Limited to 20
Theoretical essays	Up to 4,000 words	Abstract; References	Maximum of 250 words; unstructured	Three to six	Limited to 4	Limited to 40
Correspondences	Up to 500 words	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not allowed	Limited to 10

MANUSCRIPT SUBMISSION

Submission to this journal proceeds totally online. Use the following guidelines to prepare your article. Via the homepage of this journal <https://www.gnpapers.com.br/sleepscience> you will be guided stepwise through the creation and uploading of the various files. All correspondence, including notification of the Editor's decision and requests for revision, takes place by e-mail and via the author's homepage, removing the need for a hard-copy paper trail. If you are unable to provide an electronic version, please contact the editorial office prior to submission (email: sleepscience@sleepscience.com.br). The email of Sleep Science (sleepscience@sleepscience.com.br) is not working. Please contact the Managing Editor Isabela Antunes Ishikura (email: ibantunes@hotmail.com) for any information.

Article structure

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing: do not just refer to 'the text'. Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

Title page: The title page should include the title and a running title to be used as a page heading, which should not exceed 60 letters and spaces; and a declaration of any and all sources of funding.

Abstract and keywords: The abstract should present the information in such a way that the reader can easily understand without referring to the main text and should be followed by 3 to 6 keywords in English defining the main subjects of the study.

Tables and Figures: All tables and figures should be in black and white or in gray scales, on separate pages. Tables and figures should be included in the step 5, the figures should be included in step 6 of the submission process. Photographs depicting surgical procedures, as well as those showing the results of exams or biopsies, will be considered for publication in color, at no additional cost to the authors, provided that they are essential for the manuscript. Each table and figure should be numbered with an Arabic numeral corresponding to its citation in the text.

Legends: Table legends should accompany the respective tables in the main manuscript file. For figure legends they should be inserted on a separate page, after the references. In addition, all abbreviations, acronyms, and symbols should be defined below each table or figure in which they appear.

References: References should be listed in order of their appearance in the text and should be numbered consecutively with Arabic numerals. The presentation should follow the Vancouver Style, according to the examples below. The titles of the journals listed should be abbreviated according to the style presented by the List of Journals Indexed in the Index Medicus of the National Library of Medicine, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/journals/loftext.noprov.html>. A total of six authors may be listed. For works with more than six authors, list the first six, followed by 'et al.'

Examples:

Journal articles

1. Tufik S, Lindsey CJ, Carlini EA. Does REM sleep deprivation induce a supersensitivity of dopaminergic receptors in the rat brain? *Pharmacology*. 1978;16(2):98-105.
2. Andersen ML, Poyares D, Alves RS, Skomro R, Tufik S. Sexsomnia: abnormal sexual behavior during sleep. *Brain Res Rev*. 2007;56:271-82.

Abstracts

3. Moreno CRC, Carvalho FA, Matuzaki LA, Louzada FM. Effects of irregular working hours on sleep and alertness in Brazilian truck drivers [abstract]. *Sleep*. 2002;25:399.

Chapter in a book

4. Andersen ML, Bittencourt LR. Fisiologia do sono. In: Tufik S, editor. *Medicina e biologia do sono*. São Paulo: Manole; 2007. P. 48-58.

Official publications

5. World Health Organization. Guidelines for surveillance of drug resistance in tuberculosis. 2nd ed. Geneva: WHO; 2003. p. 1-24.

Thesis

6. Bittencourt L. Avaliação da variabilidade do Índice de apnéia e hipopnéia em pacientes portadores da síndrome da apnéia e hipopnéia do sono obstrutiva [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 1999.

Electronic publications

7. Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 3 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Homepages/URLs

8. Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc., c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

Other situations:

In other situations not mentioned in these author instructions, the recommendations given by the ICMJE should be followed, specifically those in the article Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (Updated October 2009), available from: <http://www.icmje.org/>. Additional examples for special situations involving references can be obtained at: www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Important notes

- **Corresponding author:** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.
- **Keywords:** Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.
- **Acknowledgements:** Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).