

AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA

Elton Alves da Silveira Júnior

Jeder Starling Bergamini Grijó

Luis Augusto Souza Mendes

Maria Luiza Sá Zacarias

**IMPACTO DA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER NO CICLO
CIRCADIANO: revisão de literatura**

IPATINGA – MG

2024

Elton Alves da Silveira Júnior
Jeder Starling Bergamini Grijó
Luis Augusto Souza Mendes
Maria Luiza Sá Zacarias

IMPACTO DA DEMÊNCIA DE ALZHEIMER NO CICLO

CIRCADIANO: revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Afa Faculdade de Ciências Médicas de
Ipatinga, como requisito parcial à graduação no
curso de Medicina.

Prof.^a orientadora: Melissa Araújo Ulhôa
Quintão.

Prof.^a coorientadora: Juliana Cristina
de Vasconcellos Benatti

IPATINGA - MG

2024

IMPACTO DO CICLO CIRCADIANO NA DEMÊNCIA

Elton Alves Silveira Júnior¹, Jeder Starling Bergamini Grijó¹, Luis Augusto Souza Mendes¹, Maria Luiza Sá Zacarias¹, Juliana Cristina de Vasconcellos Benatti²,
Melissa Araújo Uihôa Quintão³

1. Acadêmicos do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Coorientadora do TCC.
3. Docente do curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

Resumo

Introdução: A demência é uma síndrome determinada pelo comprometimento cognitivo progressivo. As alterações características da doença de Alzheimer DA – causa mais comum de demência - incluem, dentre outras, a perda de memória e das funções executivas, as quais são influenciadas por fatores genéticos, de neurodegeneração e condições metabólicas, provocando um mau funcionamento do principal mecanismo regulatório do sono, o ciclo circadiano, o que afeta diretamente na qualidade de vida dessa população. **Objetivo:** reunir informações, com base em referenciais teóricos de como a demência, especialmente a de Alzheimer, interfere no ciclo circadiano, destacando a importância do ambiente na regulação do ciclo, que impacta no funcionamento cerebral e pode agravar sintomas neuropsiquiátricos como depressão e agitação. **Método:** Utilizando uma abordagem bibliográfica com artigos das bases de dados PubMed, SciELO, Science direct e EBSCO, foi investigado como a DA pode afetar o ritmo circadiano, buscando identificar fatores modificáveis que possam mitigar esse impacto. **Desenvolvimento:** Diferentes tipos de demência, como Alzheimer, demência vascular, por corpos de Lewy, entre outras, afetam domínios cognitivos específicos como memória, atenção, e funções executivas. A demência é prevalente principalmente em idosos, e estima-se que até 2030, 1 em cada 6 pessoas terá 60 anos ou mais. Tratamentos como a fototerapia têm mostrado melhorar a qualidade do sono e redução dos sintomas psicocomportamentais, podendo ser efetivos na DA, que está associada a distúrbios do sono e alterações no ciclo circadiano, embora sua eficácia ainda seja objeto de estudo. **Conclusão:** É provável que haja uma relação direta entre o ciclo circadiano anormal e a progressão da demência afetando diretamente na qualidade de vida, apesar de controvérsias quanto a qualidade do sono autorreferido. O entendimento dessa interação é crucial, dado o aumento da população idosa e a prevalência crescente de demência, estabelecendo a necessidade de estratégias de cuidado que integrem a gestão do ciclo circadiano para melhorar a funcionalidade dos indivíduos afetados.

Palavras-chave: Demência. Doença de Alzheimer. Transtornos do Sono do Ritmo Circadiano.

Introdução

A demência é uma síndrome definida pelo comprometimento cognitivo que acontece de maneira progressiva, interferindo diretamente na qualidade de vida do indivíduo e no prejuízo dos domínios funcionais, sendo a doença de Alzheimer seu principal desencadeador (Migliaccio *et al.*, 2020). Exemplos desses prejuízos são:

perda da funcionalidade dos domínios de memória, função executiva, aprendizagem, atenção, cognição motora-perceptiva-social, linguagem, além do pensamento concreto, prolixo e perseverante (Xiong *et al.*, 2024). Para a contextualização, o comprometimento de funções executivas envolve a realização de tarefas complexas e que exigem julgamento, como o manejo de finanças, a compreensão de situações de risco, a realização de atividades sequenciais; a respeito das habilidades visuoespaciais, inclui-se a capacidade de reconhecer faces e objetos comuns, manuseio e inclusive o ato de se vestir; no domínio da personalidade, alterações de humor para uma: labilidade, flutuação, agitação, isolamento social, desinibição estão presentes (Gagliardi; Takayanagui, 2019). Sabe-se que a etiologia dessa síndrome é variada e está associada à neurodegeneração, injúria vascular, nutrição e alteração metabólica (Migliaccio *et al.*, 2020).

Essa patologia é uma das maiores dificuldades de saúde pública atualmente, a qual tem como seus principais fatores de risco a idade, a herança genética e o sexo (OMS, 2021). A análise do perfil etário populacional é uma maneira de guiar o cuidado em saúde pois, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2021), a população brasileira demonstrou uma redução dos indivíduos mais jovens de 6,6% seguida de um aumento de 3,8% da taxa de idosos com 60 anos ou mais no período 2012 e 2021. O Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA, 2023) aborda que o envelhecimento populacional já era previsto para o Brasil desde 1980. Logo, há uma tendência estatística para um “superenvelhecimento” populacional, que já está presente em outros países como o Japão. Em relação a prevalência de acordo com o sexo, a metanálise feita por Gong, *et al.* (2023) definiu as mulheres como o grupo de maior risco para desenvolvimento de demência se comparado aos homens, e esse risco se reforça em economias de renda baixa e média-baixa.

No contexto da demência, a depressão, a apatia e a agitação psicomotora, compõem os sintomas cognitivos e comportamentais mais comuns desse comprometimento e podem ser precipitados por fatores ambientais e neurobiológicos como: distúrbios do sono, pôr do sol e pouca iluminação local (Carrarini *et al.*, 2021). Esses fatores, sono e luminosidade, regulam o ciclo circadiano, o processo fisiológico de oscilação da consciência entre estado de vigília e sono no período de 24 horas. Esse ritmo sofre alterações endógenas autossustentadas sincronizadas com o ambiente, incluindo questões de mudança de luminosidade, produção de

respostas eficientes aos diferentes estímulos e a homeostase do cérebro e outros sistemas (Dalgarrondo, 2019).

Vale dizer, que a interação do ambiente na regulação do ciclo atua justamente no núcleo supraquiasmático (NSQ) à medida que este recebe estímulo sensorial da visão (Hall; Hall, 2021). Deste modo, na fase clara, ou seja, durante o dia ou o uso de alguma iluminação artificial, a intensidade luminosa elevada aumenta a temperatura corporal central e os níveis de cortisol, inibindo a produção de melatonina, o que contribui para o estado de vigília. Esse controle é feito essencialmente por sinalização hormonal e de neurotransmissores, os principais sendo melatonina, cortisol, adenosina e serotonina (Lessa *et al*, 2020).

Por outro lado, esse sistema nem sempre consegue ser regulado de maneira ideal, provocando certos tipos de distúrbios do ritmo circadiano. Os distúrbios de avanço e atraso na fase do ritmo de sono-vigília são característicos do neurodesenvolvimento humano e provocam atraso ou adiamento do início do sono. O distúrbio de ritmo de sono-vigília de não-24-horas, ou de livre curso, acontece em pacientes com deficiência visual que não têm a luminosidade para se guiar. Por fim, o distúrbio de ritmo de sono-vigília irregular acontece em pacientes com doenças degenerativas, como a DA, e caracteriza-se pela ausência da expressão diária clara do comportamento de sono-vigília, com sonolência matinal e insônia noturna (Uihôa; Leocádio-Miguel, 2022, p. 73-81). Nesse cenário, Sharma *et al.* (2021) concluíram que ocorre uma importante influência negativa da DA na sinalização e modulação do ciclo circadiano, e essa desregulação contribui para a progressão da DA, caracterizando um ciclo vicioso de retroalimentação.

Portanto, este estudo tem como objetivo reunir informações, com base em referenciais teóricos de como a demência, especialmente a de Alzheimer, interfere no ciclo circadiano, de forma a esclarecer o ciclo circadiano e sua influência no organismo e identificar fatores de melhora e de risco na relação: ciclo circadiano x demência.

Método

O presente estudo trata-se de uma revisão de literatura do tipo descritiva composta pela reunião de 61 estudos compostos por: meta-análise, ensaio controlado randomizado e de triagem clínica sobre a relação entre o ciclo circadiano e a demência, somado ao referencial teórico embasado em 06 livros e 05 referências

retiradas de órgãos de análise e estatística, como IBGE, OMS e IPEA, totalizando 72 fontes. Além disso, como se trata de uma revisão, fontes primárias de revisões sistemáticas também foram incluídas. Assim, para a pesquisa avançada selecionou-se o filtro “Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Review, meta-analysis”.

A motivação para o estudo tem como base o questionamento: a alteração do ciclo circadiano na demência está diretamente relacionada com a diminuição da qualidade de vida? Os artigos foram selecionados a partir das bases de dados PubMed, SciELO, ScienceDirect, EBSCO. As palavras-chave utilizadas nas buscas têm como base os descritores do Medical Subject Headings (MeSH)/ Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). Os termos foram os seguintes: Therapeutics, Circadian Rhythm, Alzheimer Disease, Dementia, Sleep Quality, Sleep Duration, Diurnal Rhythm, Psychomotor Agitation, Animals, Risk Factors, Light Therapy, Well-Being, Biological Clocks e Behavior.

Ademais, para pesquisa avançada na base ScienceDirect foram utilizadas as ferramentas de operadores booleanos (AND), (OR), (NOT) como nos exemplos a seguir: ((circadian rhythm) AND (Dementia)) NOT (animals)); ((circadian rhythm) AND (Dementia)) AND (Risk Factors) NOT (animals)); ((circadian rhythm) AND (Dementia)) AND (Risk Factors) NOT (animals) AND (Sleep Quality)); ((circadian rhythm) OR (Dementia)) AND (Risk Factors) NOT (animals) AND ((Sleep Duration) OR (Sleep Quality)); Circadian rhythm AND Light Therapy AND Well-Being AND Activities of Daily Living Circadian rhythm AND Biological Clocks Dementia AND Behavior; dementia AND disorders AND Circadian rhythm OR Biological Clocks.

Na base de dados do SciElo, utilizou-se a seguinte combinação: (circadian rhythm) OR (sleep duration) OR (sleep quality) AND (dementia) AND NOT (animals). Na EBSCO: Alzheimer Disease AND physiopathology.

O intervalo considerado prioritário para a seleção dos materiais foi de 2019 a 2024, em que foi estendido a fim de contemplar os estudos definidos como importantes para a revisão, porém que não estavam no intervalo dos últimos 5 anos. Além disso, os seguintes subtemas foram selecionados como filtro a fim de restringir a pesquisa na base de dados ScienceDirect: Medicine and dentistry; Neuroscience; Psychology; Biochemistry, genetics and molecular biology; Nursing and health professions; Pharmacology, toxicology and pharmaceutical Science; Environmental science, somado a seleção para tipo de artigo como artigo de pesquisa.

A partir dos resultados encontrados os artigos foram selecionados com base no título, no tipo de estudo, seguido do conteúdo do resumo e, após isso, pela leitura integral dos artigos. Em sequência, foram descartadas aquelas publicações que não estivessem abordando os seguintes assuntos: descrição do ciclo circadiano e sua influência no organismo; caracterização do processo fisiopatológico da demência; identificação de quais os fatores de associação entre o ciclo circadiano e a demência; explicação da higiene do sono como método eficaz em pacientes com demência e seu valor prognóstico.

Desenvolvimento

DEMÊNCIA

DEFINIÇÃO

A demência compõe um grupo de desordens que acompanham um declínio cognitivo, o qual prejudica as atividades da vida diária (AVD) e sociais, representando um dos grandes problemas de saúde e assistência do atual século (OMS, 2019). O transtorno neurocognitivo da demência, é uma condição degenerativa caracterizada por uma deterioração progressiva das funções intelectuais, a partir de um nível previamente alcançado, afetando um ou mais domínios cognitivos (Jia *et al.*, 2023).

Os domínios cognitivos são conceitos teóricos utilizados em neurociência cognitiva e psicologia para descrever e estudar as diferentes facetas do processamento da informação no cérebro. Cada domínio representa um conjunto de habilidades mentais específicas, subjacentes a tarefas complexas, relacionadas à memória, atenção, linguagem, funções executivas, percepção e funções visuoespaciais (Blumenthal *et al.*, 2019). Essas alterações e o nível do distúrbio nos domínios cognitivos dependem do tipo de demência, por exemplo, a memória é principalmente afetada na doença de Alzheimer, onde ocorre o declínio progressivo dessa capacidade mental. Na demência por corpos de Lewy os sintomas afetam principalmente a atenção e a percepção, o portador tem estados de flutuação mental com alucinações visuais (Gale; Acar; Daffner, 2018).

Existem outros tipos de demência, como a vascular (DV), frontotemporal (FTD) e seus subtipos, a doença de Parkinson (DP), a encefalopatia TDP-43 relacionada à idade com predomínio límbico (LATE), a demência mista (DM), causas

estruturais, infecções (principalmente HIV), medicações, neoplasias, alcoolismo, deficiências nutricionais que afetam de maneiras diferentes o cérebro e levam a distúrbios em 1 ou mais domínios cognitivos (Schneider, 2022; Smid *et al.*, 2022).

Essas alterações nos domínios cognitivos também servem como principal critério diagnóstico da demência pelo DSM-V (2023), sendo divididas em transtorno cognitivo leve e maior, em que a diferença entre os dois tipos se dá pela independência nas atividades básicas diárias, podendo ser identificado pelo paciente, um informante, por um médico ou por um teste padronizado, e não ser mais bem explicados por outro transtorno mental.

Ademais, o DSM-V tem critérios diagnósticos específicos para cada subtipo da doença, relacionada aos processos fisiopatológicos de cada doença (APA, 2023). A fisiopatologia de cada subtipo da demência é extensa e foge do escopo deste artigo, excluindo-se a doença de Alzheimer (DA), que será discutida adiante. Além disso, é preciso destacar que a demência, por ser uma doença que afeta principalmente a população idosa acima de 65 anos, vem ganhando cada vez mais espaço nas pesquisas médicas e orçamentárias de diversos países, à medida que a expectativa de vida melhora, as taxas de diagnóstico e tratamento da demência aumentam. Um reflexo financeiro dessa transição é o custo associado ao suporte de saúde na demência, o qual apresenta tendência de aumento drástico, especialmente em países de baixa e média renda (Pedroza *et al.*, 2022).

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que “até 2030, 1 em cada 6 pessoas no mundo terá 60 anos ou mais”, isso corresponde a 1,4 bilhões de pessoas (OMS, 2022), sendo o envelhecimento o principal fator de risco para o desenvolvimento de doenças degenerativas (Hou *et al.*, 2019). Nesse sentido, o cérebro tem dificuldades em eliminar acúmulos de proteína à medida que envelhece, causando estados de inflamação constantes pelo sistema imune neural, que podem levar a perdas de funções cognitivas (Wyss-Coray, 2016).

A doença de Alzheimer representa cerca de 60 a 70% dos casos de demência (Guure *et al.*, 2017). Na análise dos portadores de doenças neurodegenerativas globalmente, o artigo de “The Prevalence of Dementia” contextualiza a respeito das doenças presentes na síndrome demencial, no qual o Alzheimer corresponde a maioria dos casos (60%), a demência vascular aparece em

segundo, totalizando 20% dos casos, os outros tipos se dividem nos 20% restantes. A pesquisa envolveu a coleta de dados das regiões da América do Sul, Ásia, África, Europa e da América do Norte, em que foi detectado uma prevalência de 27:10.000 no intervalo de 50-59 anos, que quando comparado a 3.572:10.000, no intervalo de 90-99 anos, demonstra que a idade tem relações fortes com o aparecimento da doença (Cao *et al.*, 2019).

No mesmo artigo, os autores consideraram a questão do sexo e chegaram à conclusão de que, em geral, a demência é maior no sexo feminino, mas, no determinado intervalo de 55 a 64 anos, a prevalência foi maior em indivíduos do sexo masculino. Entretanto, a diferença significativa entre o sexo acontece principalmente a partir dos 80 anos (Cao *et al.*, 2019).

No Brasil, entre os anos de 2013 e 2022, a região com mais internações por DA foi o Sudeste, correspondendo a 55% das internações totais, em que 65% correspondia a indivíduos do sexo feminino e a faixa etária de 70 anos ou mais representou 87,2%. A taxa média de permanência hospitalar encontrada foi de aproximadamente 30 dias, sendo que o valor Médio de internação foi de R\$1754,75. (Araújo *et al.*, 2023).

Outrossim, analisando fatores de risco modificáveis para a doença de Alzheimer, a principal causa de demência, o estudo feito por Manuello *et al.* (2024), apontou três principais fatores de risco para a doença: diabetes, poluição no ar causada por dióxido de nitrogênio e bebidas alcoólicas. O artigo descreve que esses elementos possivelmente levam a demência ao atingirem as regiões mais frágeis do cérebro, como inteligência fluida e memória de longo prazo. Além disso, o artigo aponta outros riscos que impactam na demência, a saber, em ordem de importância: duração do sono; circunferência abdominal; tabagismo; pressão alta; capacidade física; dificuldades de escuta; uso de medicações para dor; socialização e dislipidemia.

Os estudos de Bromundt *et al.* (2019) concluíram que o sono de duração prolongada (>8h) aumenta o risco de demência em adultos mais velhos (70 anos ou mais), enquanto o oposto, redução do tempo de sono, aumenta o risco em adultos mais jovens (57-69 anos). Os problemas de sono foram avaliados usando a Jenkins Sleep Scale, categorizando as respostas com base na frequência, com a qualidade do sono dicotomizada em boa e pobre. A duração do sono auto-relatada foi classificada em curta (<7h), ideal (7-8h) e longa (>8h). Vale dizer que nenhuma

ligação forte foi encontrada entre distúrbios do sono e demência na análise de randomização mendeliana.

Os estudo de Ohara *et al.* (2018) demonstrou riscos mais altos para a demência e morte em pacientes com durações extremas de sono, como menos de 5h ou 10h ou mais, quando comparado com indivíduos que têm de 5-6, 9h de sono, trazendo achados significativos para a demência.

Nos estudos de Darweesh *et al.* (2018), concluiu-se que a proteína C-reativa (PCR) estava associada a um aumento de 37% e a interleucina-6 (IL-6) a um aumento de 40% no risco de demência de todas as causas, ambas mais evidentes em pacientes duração de sono prolongada. Reforçando, dessa forma, uma possível conexão entre a duração prolongada do sono, aumento da inflamação e o risco de demência (Irwin; Olmstead; Carroll, 2016; Darweesh *et al.*, 2018).

O alelo Apoε4 aumenta o risco de DA de 4 a 16 vezes e reduz a idade do seu aparecimento (Brasileiro Filho *et al.*, 2021). Por fim, é preciso destacar que, na análise para o estudo do Global Burden of Disease 2019, as estimativas eram de que existiam cerca de 57 milhões portadores de algum tipo de demência e esse valor deve crescer para 153 milhões em 2050 (Emma *et al.*, 2022), sendo que duas em cada três pessoas que vivem com demência residem em países de baixo e médio rendimento (Kalaria, 2024). No Brasil as estimativas são de 1,76 milhões de casos em 2019 e que em 2050 serão 5,5 milhões de pessoas (Bertola *et al.*, 2023), destacando-se a principal causa de demência, os números de internações e mortes devido a DA entre 2013 e 2020 foi de 14.024 e 152.891, respectivamente (Araújo *et al.*, 2023).

ALZHEIMER

FISIOPATOLOGIA E PRINCIPAIS SINTOMAS

De acordo com a OMS (2022), a Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e pode contribuir com cerca de 60 a 70% dos casos dos transtornos neurodegenerativos. A DA afeta não só a função cognitiva, como também pode ser acompanhada por distúrbios do sono e psicocomportamentais, os quais incluem: depressão, agitação e sintomas psicóticos, em que evoluem como causas importantes de hospitalização desses pacientes (Zang *et al.*, 2023).

Apesar dos avanços na área de saúde e pesquisa, a etiologia da DA não

está totalmente elucidada, porém, é verdade que este distúrbio é uma enfermidade multifatorial decorrente de uma combinação complexa de múltiplos elementos. Nos dias de hoje, a influência genética no desenvolvimento da doença de Alzheimer é cada vez mais reconhecida como um fator crucial. Nos estudos da Cannon-Albright *et al.* (2019), a presença de parentes de primeiro grau afetados aumenta significativamente o risco de desenvolver a DA. Por exemplo, ter pelo menos um parente de primeiro grau afetado resulta em um risco relativo de 1,73, enquanto ter dois ou mais parentes de primeiro grau afetados eleva esse risco consideravelmente para até 14,7.

Assim como a etiologia, a patogênese da DA é baseada em hipóteses. A teoria da atuação do peptídeo β -amiloide (β A) corrobora para a existência de um desequilíbrio entre a depuração e a produção β A, em que os peptídeos se agregam na forma de depósitos amiloides, formando placas neuroinflamatórias que causam danos tóxicos aos neurônios (Tiwari *et al.*, 2019). As clivagens da proteína precursora do amiloide (APP) que geram o peptídeo β -amiloide (β A). O β A-42 é o peptídeo mais hidrofóbico, tendo importância patogênica por formar depósitos fibrilares insolúveis que ativam a micróglia cerebral e, com isso, resultam em excitotoxicidade. Entretanto, a relação dos depósitos amiloides com a DA é questionada através de falhas em estudos clínicos com medicamentos moduladores da cascata amiloide e ausência de associação entre tais depósitos com morte neuronal, de forma que essa hipótese tem sido menos provável (Brasileiro Filho *et al.*, 2021).

A deposição de proteínas Tau agregadas leva à perda da eficiência das sinapses neuronais, o que resulta em atrofia total das áreas afetadas do cérebro (Uddin *et al.*, 2020). A teoria Tau sustenta que as proteínas Tau hiperfosforiladas interrompem a estabilidade da tubulina dentro da estrutura esquelética dos neurônios, alterando o transporte intracelular anterógrado e retrógrado. Tais modificações moleculares lesam o neurônio de forma progressiva e irreversível que prejudicam não só as funções dos neurônios, como também as sinapses. Outra associação encontrada para a patologia dos depósitos de β A foi a possibilidade de estes contribuírem para a hiperfosforilação da proteína Tau (Tiwari *et al.*, 2019; Brasileiro Filho *et al.*, 2021).

A Apolipoproteína E (ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4) possui três alelos e funciona como o

principal marcador de risco da DA, porém sua ausência não impede o desenvolvimento dessa patologia (Brasileiro Filho *et al.*, 2021).

Mudanças são notadas, tanto do ponto de vista macroscópico, quanto microscópico. Macroscopicamente, o córtex sofre uma atrofia difusa, de maneira mais intensa nos lobos temporal, frontal e parietal, com estreitamento dos giros e alargamento dos sulcos, que produz um aumento ventricular compensatório (hidrocefalia ex-vácuo). A formação hipocampal reduz-se substancialmente nos pacientes em estágios avançados. Microscopicamente, há perda difusa de neurônios, redução da ramificação dendrítica, redução do número de sinapses e ocorre o acúmulo de proteínas anormais. Esse último aspecto compreende essencialmente as placas difusas e neuríticas, lesões extracelulares formadas de coleções focais e esféricas geralmente em torno de um núcleo amiloide central, e os emaranhados neurofibrilares, feixes de filamentos helicoidais pareados (Brasileiro Filho *et al.*, 2021; Kumar *et al.*, 2018).

Embora a resolução anatômica da RM seja superior, a Escala de Atrofia Mesial Temporal (MTA ou escala de Scheltens) também pode ser usada na TC. Esta escala é sensível para o diagnóstico de DA e específica para a diferenciar DA de idosos normais, embora outras demências também possam apresentar atrofia hipocampal, como demência vascular ou demência com corpos de Lewy. A escala de Scheltens avalia a largura da fissura coroidea do corno temporal, e também a altura do hipocampo (Brasileiro Filho *et al.*, 2021; Schilling *et al.*, 2022).

ESTADIAMENTO

A DA pode ser classificada em três estágios gerais, que são: leve, moderado e grave. O comprometimento da memória, especificamente a perda de memória de eventos recentes, é a característica mais frequente da DA e geralmente é sua primeira manifestação. Outros déficits cognitivos costumam aparecer concomitantemente ou após o sintoma inicial, disfunção executiva e habilidades visuoespaciais prejudicadas tendem a ser afetadas precocemente e podem comprometer a realização de atividades instrumentais da vida diária. Os sintomas neuropsiquiátricos, como apatia, depressão e ansiedade, ocorrem em todas as fases na maioria dos casos e pioram com a progressão da demência e devem ser especificados (Moreira *et al.*, 2022; Schilling *et al.*, 2022; APA, 2023).

Na demência moderada o paciente é mais dependente para as atividades básicas da vida diária, mas ainda é capaz de autocuidado. Percebe-se uma piora progressiva dos sintomas anteriormente referidos, sintomas neuropsiquiátricos como: delírios (tipicamente de traição ou roubo), alucinações e agitação, com ou sem agressividade podem acontecer (Schilling *et al.*, 2022; APA, 2023).

Na fase de demência grave, o paciente é totalmente dependente, mantendo apenas conhecimento de si próprio, linguagem restrita a poucas palavras ininteligíveis, podem acontecer sinais motores piramidais e extrapiramidais, mioclonias, convulsões e alterações autonômicas, como incontinência urinária e fecal, dificuldades de engolir (Moreira *et al.*, 2022; Schilling *et al.*, 2022; APA, 2023).

Existem também apresentações atípicas de sintomas, que são mais comuns em pessoas mais jovens com DA, como na atrofia cortical posterior (ACP), que cursa principalmente com sintomas visuais e afasia progressiva, e a variante disexecutiva da DA (vdDA), que se apresenta com disfunção executiva progressiva como sintoma predominante (Moreira *et al.*, 2022; Schilling *et al.*, 2022).

QUALIDADE DE VIDA

Na metanálise de Dauwan *et al.* (2021), o estudo comparou o efeito do exercício físico na qualidade de vida em diversos transtornos. Em relação a atenção e memória de trabalho utilizou oito (40%) de 20 estudos que incluíam DA, Huntington (HD) ou Doença de Parkinson (DP), os quais mostraram um pequeno efeito significativo. Em relação ao funcionamento executivo 5 (35,7%) dos 14 estudos investigaram o exercício físico em DA, HD ou DP, e, de forma geral, mostraram um pequeno efeito significativo. Após a exclusão de alguns estudos que prejudicavam essas análises, o ES, o tamanho de efeito, permaneceu significativo. Para Guure *et al.* (2017), os resultados sugerem que a atividade física é benéfica e importante para reduzir o risco de demência, com um grande efeito na redução de risco (26%) para todos os tipos de demência em pacientes acima 65 anos, aumentando de 36% a 40% na DA.

Quando analisado cada transtorno em específico, efeitos benéficos foram encontrados na cognição global dos pacientes com DA e doença de Parkinson. A terapia adicional com exercícios físicos em pacientes com distúrbios cerebrais crônicos apresenta grande benefício nos sintomas depressivos, com uma correlação dose-resposta positiva. Quanto à cognição, a evidência para a eficácia é pequena,

mas é clinicamente relevante. Uma das preocupações seria a segurança durante a prática, 65 estudos foram analisados, e mostraram que as lesões são leves e de pouca duração, não impactando na conclusão dos exercícios. Portanto, a terapia complementar de exercícios deve ser considerada como parte essencial do tratamento (Dauwan *et al.*, 2021).

Em relação ao benefício da música para pacientes com comprometimento cognitivo leve e demência, 9 de 21 estudos, totalizando 495 participantes foram usados para produzir um modelo de meta-análise de efeitos aleatórios para o funcionamento cognitivo. Foi constatado que a música apresentou um pequeno efeito positivo no funcionamento cognitivo, e, estudos individuais sobre bem-estar emocional, em termos de qualidade de vida e humor, mostraram tamanhos de efeito positivos, com $d = 1,08$ e $d = 1,74$, respectivamente (Dorris *et al.*, 2021).

Adicionalmente, a revisão sistemática de Moreira *et al.* (2020), buscou avaliar o efeito de diferentes intervenções dietéticas no manejo do declínio cognitivo em pacientes com DA, especialmente em casos leves. Dentre as intervenções avaliadas, o uso de nutrientes associados, como aqueles compostos por uma combinação de EPA, DHA, fosfolípidios, monofosfato de uridina, colina, selênio e vitaminas B6, B12, B9, C e E, demonstrou bons resultados no desempenho cognitivo de pacientes em fases prodrômicas e nos estágios iniciais da doença. Além disso, o DHA, um ácido graxo ômega-3, demonstrou neuroproteção em estudos *in vitro* e em modelos animais, além de reduzir inflamação e danos oxidativos. Nesta mesma revisão, conclui-se que a suplementação com ácido fólico, vitamina B12, α -tocoferol, S-adenosil metionina, N-acetil cisteína e acetil-L-carnitina pode melhorar o desempenho cognitivo em pacientes com Alzheimer, reduzindo o estresse oxidativo, a produção de A β e a fosforilação de proteína tau.

Outrossim, a terapia ocupacional resultou em melhorias para pessoas com demência nos seguintes aspectos: AVDs (atividades de vida diária); AVD instrumental isolada; número de sintomas comportamentais e psicológico; e qualidade de vida, de forma que os cuidadores relataram menos horas demandadas no auxílio à pessoa com demência, assim como menos sofrimento com comportamentos. Tais evidências tiveram classificações GRADE que indicaram a variação da qualidade dos achados de muito baixa a moderada. De 9 ensaios clínicos randomizados comparando a terapia ocupacional com cuidados habituais, 5 estudos de metanálises encontraram que a terapia ocupacional foi mais eficaz do que os cuidados usuais para melhorar as AVDs

(Bennett *et al.*, 2019).

CICLO CIRCADIANO

FISIOLOGIA DO CICLO CIRCADIANO

O ritmo circadiano refere-se ao relógio biológico de aproximadamente 24 horas que regula processos fisiológicos em seres vivos, incluindo padrões de sono, controle da temperatura corporal, secreção hormonal e outros processos metabólicos. Sobretudo sob influência do ritmo natural de claridade/escuridão, a homeostase interna é mantida por esse mecanismo endógeno que sincroniza as funções corporais com o ambiente externo (Xin *et al.*, 2024). Para garantir essa sincronização, um complexo sistema de temporização regulado especialmente pelo Núcleo supraquiasmático (NSQ), tido como relógio mestre, se relaciona com diversos cronômetros circadianos presentes nos órgãos e tecidos que, apesar de manterem ritmos próprios, são sincronizados e ajustados pelo NSQ (Beligala; De; Geusz, 2018). O locus ceruleus e núcleo perifornical do hipotálamo associa-se com a produção de noradrenalina e orexina, os quais geram alterações no ciclo do sono, no humor e no nível de atenção quando sofrem atrofia por perda neuronal, como visto na DA (Brasileiro Filho *et al.*, 2021).

O núcleo supraquiasmático (NSQ) é uma região do hipotálamo localizada acima do quiasma óptico composto por células nervosas especializadas conhecidas como neurônios supraquiasmáticos. Eles processam informações sensoriais, em particular os sinais de luz provenientes dos olhos, e coordenam as respostas fisiológicas do corpo ao longo do dia e da noite (Xin *et al.*, 2024). Para Sharma *et al.* (2021) a retina contém fotorreceptores, células especializadas que convertem a luz em sinais elétricos que são então transmitidos ao longo do nervo óptico até alcançar o cérebro. Uma vez que o estímulo elétrico chega ao NSQ, vias eferentes transmitem os sinais para diferentes regiões do corpo. Por exemplo, projeções do NSQ alcançam o núcleo paraventricular do hipotálamo, influenciando a regulação da produção de hormônios como o cortisol. Outras vias eferentes alcançam o núcleo geniculado lateral, ligado à regulação da resposta pupilar à luz, e a glândula pineal, onde o NSQ modula a produção de melatonina, um hormônio essencial na regulação do ciclo vigília-sono (Ono *et al.*, 2024).

A melatonina é um hormônio sinalizador do ambiente escuro, durante o dia o cortisol e a sinalização do NSQ inibem parcialmente a liberação desse hormônio,

deste modo quando chega a noite esse bloqueio é perdido e ocorre a liberação desse composto no sangue. Essa liberação varia de pessoa para pessoa, podendo ser influenciada por luzes externas (Tähkämö; Partonen; Pesonen, 2019).

Por outro lado, o cortisol é o hormônio do “despertar”, em um ritmo circadiano normal, sua liberação acontece em maior quantidade no período das 7 às 8 da manhã, essa liberação é controlada pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, influenciado principalmente pela luz (Azmi *et al.*, 2021). Uma das suas principais funções é aumentar a gliconeogênese no fígado e a resistência à insulina, mantendo níveis adequados de glicose no sangue (Knezevic *et al.*, 2023). Porém esse hormônio sofre diversas influências externas, principalmente relacionada ao estresse, tanto físico como emocional (Russell; Lightman, 2019).

INFLUÊNCIAS EXTERNAS NO RITMO CIRCADIANO

O desalinhamento circadiano, provocado por fatores externos como trabalho de turnos, pode ter impactos significativos na saúde das pessoas. Uma das principais características dos trabalhadores em turnos é que seus ritmos comportamentais e ambientais estão geralmente dessincronizados em relação ao seu sistema circadiano endógeno (Boivin; Boudreau; Kosmadopoulos, 2022). Nesses profissionais o ciclo circadiano é desregulado principalmente devido à exposição a luz artificial durante a noite, à inversão dos horários de sono e vigília, a mudanças nos horários das refeições e aos desafios de adaptação a horários não convencionais. No ensaio clínico de Morris *et al.* (2016), foi avaliada a repercussão dos níveis pressóricos em profissionais de turnos flexíveis, inclusive de períodos noturnos. O desalinhamento circadiano elevou a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) em 3,0 mmHg e 1,5 mmHg, respectivamente.

Outro fator que deve ser discutido é o humor, o estudo feito por Slyepchenko *et al.* (2019) comparou as alterações entre pacientes saudáveis (PS) com portadores de transtorno afetivo bipolar (TAB) e transtorno depressivo maior (TDM), no qual foram feitas três descobertas interessantes. A primeira é que os pacientes dos dois grupos, TAB e TDM, apresentam uma atividade noturna média maior que o grupo controle (PS). A segunda, portadores de TAB tem menor quantidade de melatonina urinária durante a manhã, indicando baixa produção durante a noite, porém apresentam maior duração no tempo de sono. A última, o grupo com TDM apresentou maior tempo para passar do estado de vigília para o de sono, indicando

maior atividade durante o dia do que o PS. Os dois grupos autorrelataram disfunções nos ritmos biológicos por questionários próprios, como horários de se alimentar e socializar.

Somado ao que já foi descrito, o exercício físico é um importante regulador dos ritmos internos, podendo ser uma intervenção não medicamentosa para tratar distúrbios do ritmo circadiano. De acordo com as conclusões retiradas da análise de dados de Shen *et al.* (2023), o exercício frequente pode desempenhar um papel na regulação da expressão gênica relacionada ao relógio biológico, na sincronização do ritmo circadiano e na melhoria da saúde do sono, das funções metabólicas e imunológicas, com potencial para prevenir doenças associadas a distúrbios do ritmo circadiano.

IMPACTOS DA DEMÊNCIA NO CICLO CIRCADIANO

ALTERAÇÕES NO SONO NA DA

Os distúrbios do sono na DA, incluindo insônia crônica e redução do sono REM, são significativos. Déficits cognitivos em pacientes com DA estão associados a alterações na arquitetura do sono, particularmente a qualidade e a quantidade do sono de ondas lentas (Uddin *et al.*, 2020). Com o envelhecimento, os idosos além de terem os sinais circadianos enfraquecidos, têm uma diminuição no tempo total de sono, na eficiência do sono e no sono profundo, além de aumento dos despertares após o início do sono. Esses efeitos tornam-se mais pronunciados após os 60 anos de idade (Suzuki *et al.*, 2017).

Vale dizer, que aspectos que envolvem o sono, como: dificuldade em adormecer, despertares frequentes, cansaço ao despertar e a qualidade geral do sono não tiveram associação significativa com a incidência da demência (Xiong; Åkerstedt; Cadar *et al.*, 2024). Em relação às medidas de sono comparadas em Manni *et al.* (2019), a partir do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), a experiência de sono entre pessoas saudáveis e pacientes com DA não obteve diferença significativa, indicando experiências de sono semelhantes.

Entretanto, a respeito das medições de melatonina, o início da melatonina à luz fraca DLMO (Dim Light Melatonin Onset – ferramenta de avaliação circadiana) aconteceu mais tarde em pacientes com Alzheimer do que em pacientes-controle de maneira significativa, somado aos níveis de melatonina pós-DLMO que foram mais

baixos em pacientes com DA, sugerindo padrões alterados de secreção de melatonina que contribuem para distúrbios do sono. Assim, o estudo demonstrou uma análise de regressão linear do timing do DLMO de forma independente da idade, mas significativamente relacionado ao diagnóstico de DA, destacando o impacto da doença nos ritmos circadianos (Lucey *et al.*, 2019).

Na meta-análise de Wang *et al.* (2016), em quatro dos sete ensaios controlados randomizados, não foi observado uma superioridade significativa no uso da melatonina em relação ao placebo na melhora da eficácia do sono. No resultado secundário o prolongamento significativo do tempo total de sono à noite foi encontrado, mas, durante o dia, não houve diferença significativa. Em contrapartida, a metanálise em rede de Tseng *et al.* (2022), revelou que a melatonina em baixa dose, a médio prazo, está associada: a possíveis benefícios em paciente com Alzheimer, ao maior escore de MMSE, um Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), além de ter obtido uma melhor qualidade de vida entre todos os medicamentos investigados em participantes com Alzheimer (DA). Por fim, todos os suplementos de melatonina exógena investigados foram associados à mesma aceitabilidade que o placebo.

Outrossim, na análise dos padrões de sono sem movimento rápido dos olhos (não REM), quando a função cognitiva está preservada, obteve-se a associação de forma negativa com a patologia tau e deposição de beta-amiloide em diversas regiões do cérebro, em que as alterações dessa fase do sono, não REM, podem funcionar como indicadores da DA (Lucey *et al.*, 2019). Os distúrbios do sono intensificam a progressão da demência pelo aumento mais acentuado do acúmulo das proteínas beta-amiloides (A β), enquanto um sono adequado melhora sua eliminação (Uddin *et al.*, 2020).

Os efeitos da fototerapia são estudados em pacientes com demência, especificamente DA. Em relação a sincronização do ciclo circadiano em 24h, mostrou-se que a fototerapia pode reduzir o tempo de sono durante o dia e prevenir distúrbios do ritmo biológico em 24h. Em relação a PSQI, uma escala que avalia o estado de sono, foi observado que a fototerapia foi mais eficaz que outros métodos habituais para a qualidade do sono. Entretanto, outros parâmetros abordados ainda permanecem contraditórios, mas, de forma geral, a revisão sistemática e meta-análise revelou uma melhora significativa do sono e sintomas psicocomportamentais dos pacientes com DA (Zang *et al.*, 2023).

AGITAÇÃO PSICOMOTORA E HUMOR

Os sintomas neuropsiquiátricos descrevem um grupo heterogêneo de sintomas e sinais de percepção distorcida, conteúdo de pensamento, humor ou comportamento que frequentemente ocorrem em pacientes com demência (Tible *et al.*, 2017). Durante a evolução dos quadros de demência, a grande maioria dos pacientes desenvolverá pelo menos um desses sintomas que podem refletir em uma piora cognitiva e na progressão para estágios mais graves da demência. Além disso, os sintomas neuropsiquiátricos levam ao sofrimento individual, impactam a carga sobre os cuidadores, aumentam o risco de complicações secundárias, como quedas e fraturas e resultam em mais admissões em salas de emergência e, eventualmente, institucionalização (Cummins; Mintzer; Brodaty *et al.*, 2015).

A agitação manifesta-se em um conjunto indefinido de comportamentos motores anormais, tais como a perambulação e comportamentos fisicamente ou verbalmente agressivos, como a recusa de cuidados. Além da manifestação comportamental, deve-se atentar ao sofrimento emocional e a incapacidade excessiva associada à agitação que pode piorar nas horas da noite, um fenômeno conhecido como “sundowning” (síndrome do entardecer) (Gnanaserakan, 2016).

Em Halpern *et al.* (2019), observaram-se 320.886 pacientes de idade média de 76,4 anos, 64,7% do sexo feminino e dentre eles 143.160 (44,6%) apresentaram evidências de agitação durante o período de observação. As categorias de sintomas mais prevalentes entre os pacientes com agitação, tanto antes quanto após o índice de observação, foram agitação (31,4% e 41,3%), quedas (22,6% e 21,7%) e inquietação (18,3% e 23,3%). Entre os 78.827 pacientes (24,6%) com gravidade conhecida de Alzheimer/demência, a prevalência de agitação foi de 61,3%. Durante o período de observação, a agitação foi mais prevalente em casos de Alzheimer/demência de moderada a grave e grave (74,6% e 68,3%, respectivamente), sendo menor para casos leves de Alzheimer/demência (56,4%).

A terapia com luz melhorou significativamente a eficiência e a qualidade do sono, a estabilidade interdiária, reduziu o tempo de sono diurno e, associado ao comportamento psicótico, aliviou os sintomas depressivos em pacientes com DA, reduzindo a agitação. Outrossim, a terapia também indicou redução da sobrecarga do cuidador. No entanto, não foram observados efeitos significativos em certas medidas, como o índice de Atividade e Repouso (RA), indicando variabilidade nos

resultados do tratamento (Zang *et al.*, 2023).

DESREGULAÇÃO HORMONAL

Com base em estudos realizados, ritmos circadianos irregulares e uma qualidade de sono insatisfatória podem aumentar o risco de doenças metabólicas e cognitivas. Alguns estudos sugerem que a melatonina produzida pelo corpo tem efeitos protetores sobre os sistemas endócrino e neurológico. A melatonina também desempenha um papel crucial na regulação da liberação de hormônios metabólicos, como leptina e grelina, que são importantes para a manutenção do equilíbrio energético. Em modelos experimentais de Alzheimer, a melatonina conseguiu prevenir os sintomas neurodegenerativos ao facilitar a eliminação de proteínas tóxicas pelo sistema glinfático cerebral (Shen *et al.*, 2022).

Embora a melatonina não seja oficialmente considerada um hormônio metabólico, ela exerce funções significativas na regulação dos níveis de glicose. Além disso, a melatonina pode influenciar indiretamente o comportamento alimentar em relação ao ciclo circadiano. Em estudos com camundongos e ratos, a administração de melatonina levou à diminuição da gordura corporal e do peso total (Cipolla-Neto; Amaral; Afeche; Tan; Reiter *et al.*, 2014).

Da mesma forma, o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) estabelece uma conexão harmoniosa com o ciclo circadiano, o compasso biológico de aproximadamente 24 horas que coordena diversas funções fisiológicas (Saelzler *et al.* 2021). No contexto do cortisol e da demência, a desregulação crônica desse hormônio, especialmente em cenários de estresse prolongado, tem sido vinculada a impactos adversos no sistema nervoso central sendo que, níveis de cortisol estão frequentemente aumentados em pacientes portadores de DA (Ahmad; Fatima; Mondal, 2018).

Assim como evidenciado em Uddin *et al.* (2020), as disrupções no ritmo circadiano podem levar a disfunção metabólica, incluindo resistência à insulina, que está associada a um aumento do risco de DA. Em concomitância, a influência do diabetes mellitus (DM) - cujo principal mecanismo desencadeador é a resistência à insulina - nas capacidades cognitivas dos idosos é ressaltada por diversas amplas pesquisas epidemiológicas, que forneceram evidências de uma ligação entre diabetes e um aumento do risco de desenvolver demência, porém ressaltam a

necessidade de mais estudos para definir o efeito do tratamento insulínico na função cognitiva (Bosco; Fava; Plastino; Montalcini; Pujia, 2011). No entanto, apesar de vários mecanismos propostos para essa associação, é possível chegar a conclusões definitivas sobre quais alterações metabólicas específicas poderiam ser responsáveis por essa predisposição aumentada à demência (Salas; Stropper, 2019).

Padrões de sono irregulares impactam negativamente a liberação hormonal e o metabolismo da glicose. Logo, com um alinhamento circadiano há uma manutenção da saúde metabólica (Uddin *et al.*, 2020).

Conclusão

A literatura sugere uma relação direta entre a disfunção do ciclo circadiano e a progressão da demência, afetando significativamente a qualidade de vida, apesar das controvérsias sobre a confiabilidade do sono autorreferido. É verdade que pessoas com demência, especialmente aquelas que possuem Alzheimer, enfrentam dificuldades significativas em manter padrões de sono saudáveis. Essas dificuldades vão desde a insônia crônica até a diminuição do sono REM e uma redução no tempo total de sono.

A agitação psicomotora é um sintoma neuropsiquiátrico relevante em pacientes com demência, afetando significativamente a qualidade de vida dos pacientes e aumentando a carga sobre os cuidadores. Nesse sentido, a terapia matinal com luz demonstrou melhorar a eficácia e qualidade do sono, estabilidade durante o dia e reduzir o comportamento agitado. Além disso, as interrupções no ritmo circadiano e a diminuição da qualidade do sono estão associadas a disfunções metabólicas, incluindo resistência à insulínica e aumento de níveis pressóricos.

IMPACT OF ALZHEIMER'S DEMENTIA ON THE CIRCADIAN CYCLE: a literature review

Abstract

Introduction: Dementia is a syndrome characterized by progressive cognitive impairment. The characteristic changes in Alzheimer's disease (AD)—the most common cause of dementia—include, among others, memory loss and executive function deficits, which are influenced by genetic factors, neurodegeneration, and metabolic conditions. These changes lead to dysfunction in the main regulatory mechanism of sleep, the circadian cycle, directly impacting the quality of life of this population. **Objective:** To gather information, based on theoretical frameworks, on how dementia, particularly Alzheimer's disease, interferes with the circadian cycle, highlighting the importance of the environment in regulating the cycle, which affects brain function and can worsen neuropsychiatric symptoms such as depression and agitation. **Method:** Using a bibliographic approach with articles from PubMed, SciELO, Science Direct, and EBSCO databases, this study investigated how AD can affect the circadian rhythm, aiming to identify modifiable factors that could mitigate this impact. **Development:** Different types of dementia, such as Alzheimer's, vascular dementia, and Lewy body dementia, among others, affect specific cognitive domains like memory, attention, and executive functions. Dementia is particularly prevalent among the elderly, and it is estimated that by 2030, 1 in 6 people will be 60 years or older. Treatments such as light therapy have been shown to improve sleep quality and reduce psychobehavioral symptoms and may be effective in AD, which is associated with sleep disorders and circadian rhythm disruptions, though its efficacy is still under study. **Conclusion:** There is likely a direct relationship between abnormal circadian cycles and the progression of dementia, directly affecting quality of life, despite controversies regarding self-reported sleep quality. Understanding this interaction is crucial, given the growing elderly population and the increasing prevalence of dementia, establishing the need for care strategies that integrate circadian cycle management to improve the functionality of affected individuals.

Keywords: Dementia. Alzheimer's Disease. Circadian Rhythm Sleep Disorders.

REFERÊNCIAS

- AHMAD M. H.; FATIMA M.; MONDAL A. C. Role of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis and Insulin Signaling in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease. **Neuropsychobiology** p. 197-205, 2019;
- APA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5-TR: Texto Revisado**, 2023. E-book. ISBN 9786558820949.
- ARAÚJO, S. R. M., *et al.* Alzheimer's disease in Brazil: an epidemiological analysis between 2013 and 2022. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, p. e29412240345, jan. 2023.
- AZMI, N. A. S. M., *et al.* Cortisol on Circadian Rhythm and Its Effect on Cardiovascular System. **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, n. 2, p. 676, jan. 2021.
- BELIGALA, D. H.; DE, A.; GEUSZ, M. E. A Meta-Analysis Characterizing Stem-Like Gene Expression in the Suprachiasmatic Nucleus and Its Circadian Clock. **Biomed Res Int**, v. 2018, n. 1, p. 1–11, 26 jun. 2018.
- BENNETT, S., *et al.* Occupational therapy for people with dementia and their family carers provided at home: a systematic review and meta-analysis. **BMJ open**, v. 9, n. 11, p. e026308, 2019.
- BERTOLA, L., *et al.* Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment No Dementia in a Large and Diverse Nationally Representative Sample: The ELSI-Brazil Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 78, n. 6, p. 1060–1068, jun. 2023.
- BLUMENTHAL, J. A., *et al.* Estilo de vida e neurocognição em idosos com deficiências cognitivas: um estudo randomizado. **Neurology**, v. 92, n. 3, p. 212-223, 2019.
- BOIVIN, D. B.; BOUDREAU, P.; KOSMADOPOULOS, A. Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact. **J Biol Rhythms**, v. 37, n. 1, 2022.
- BOSCO, D.; FAVA, A.; PLASTINO, M.; MONTALCINI, T.; PUJIA, A. Possible implications of insulin resistance and glucose metabolism in Alzheimer's disease pathogenesis. **J Cell Mol Med**, v. 15, n. 9, p. 1807-21, 2011.
- BRASILEIRO FILHO, G. B. **Bogliolo - Patologia**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. p. 1016- 1018.
- BROMUNDT, V., *et al.* Effects of a dawn-dusk simulation on circadian rest-activity cycles, sleep, mood and well-being in dementia patients. **Exp Gerontol**, v. 124, p. 110641, set. 2019.
- CANNON-ALBRIGHT, L. A., *et al.* Relative risk for Alzheimer disease based

on complete family history. **Neurology**, v. 92, n. 15, p. 1745-1753, 2019.

CAO, Q., *et al.* A prevalência da demência: uma revisão sistemática e meta-análise. *Jornal da doença de Alzheimer: JAD*, v. 73, n.3, p. 1157–1166, 2020.

CARRARINI, C., *et al.* Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. **Frontiers in Neurology**, v. 12, 2021.

CIPOLLA-NETO, J.; AMARAL, F. G.; AFECHE, S. C.; TAN, D. X.; REITER, R. J. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. **J Pineal Res**, v. 56, n. 4, p. 371-81, 2014.

CUMMINGS, J., *et al.* Agitation in cognitive disorders: International Psychogeriatric Association provisional consensus clinical and research definition. **International psychogeriatrics**, v. 27, n.1, p. 7–17, 2015.

DALGALARRONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019. p. 493.

DARWEESH, S. K. L.; WOLTERS, F. J.; IKRAM, M. A.; WOLF, F.; BOS, D.; HOFMAN, A. Inflammatory markers and the risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. **Alzheimer and Dementia**, v. 14, n. 11, 2018.

DAUWAN, M.; BEGEMANN, M. J. H.; SLOT, M. I. E.; LEE, E. H. M.; SCHELTENS, P.; SOMMER, I. E. C. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of neurology**, v. 268, n. 4, p. 1222–1246, 2021.

DORRIS, J. L.; NEELY, S.; TERHORST, L.; VONVILLE, H. M.; RODAKOWSKI, J. Effects of music participation for mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 69, n. 9, p. 2659–2667, 2021.

EMMA, N., *et al.* Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Public Health**, v. 7, n. 2, p. e105-e125, fev. 2022.

GAGLIARDI, R.; TAKAYANAGUI, M. O. **Tratado de neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

GALE, S. A.; ACAR, D.; DAFFNER, K. R. Dementia. **The American Journal of Medicine**, v. 131, n. 10, p. 1161 – 1169, 2018.

GNANASEKARAN G. "Sundowning" as a biological phenomenon: current understandings and future directions: an update. **Aging Clin Exp Res**, v. 28, n. 3, p. 383-392, 2016.

GONG, J. *et al.* Sex differences in dementia risk and risk factors: Individual-participant data analysis using 21 cohorts across six continents from the COSMIC consortium. **Alzheimer's & dementia: the journal of the**

Alzheimer's Association, v. 19, n. 8, p. 3365–3378, 2023.

GUURE, C. B.; IBRAHIM, N. A.; ADAM, M. B.; SAID, S. M. Impacto da atividade física no declínio cognitivo, demência e seus subtipos: meta-análise de estudos prospectivos. **Pesquisa BioMed internacional**, 2017, 9016924.

HALL, J. E.; HALL, M. E. **Guyton & Hall: Tratado de Fisiologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. p. 1069.

HALPERN, R., SEARE, J., TONG, J., HARTRY, A., OLAOYE, A.; AIGBOGUN, M. S. Using electronic health records to estimate the prevalence of agitation in Alzheimer disease/dementia. **International Journal of Geriatric Psychiatry**, 34, 420–431, 2019.

HOU, Y., *et al.* Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. **Nat Rev Neurol**, v. 15, n. 10, p. 565–581, 2019.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **População cresce, mas número de pessoas com menos de 30 anos cai 5,4% de 2012 a 2021**. Agência de notícias IBGE, 22 ago. 2022.

IPEA. INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA. **A dinâmica demográfica e a pandemia: como andar a população brasileira?** Brasília: Rio de Janeiro: IPEA, 2023.

IRWIN, M. R.; OLMSTEAD, R.; CARROLL, J. E. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. **Biological psychiatry**, v. 80, n.1, p. 40–52, 2016.

JIA, J., *et al.* Associação entre estilo de vida saudável e declínio da memória em idosos: estudo de coorte prospectivo de 10 anos, de base populacional. **BMJ**, v. 380, e072691, 2023.

KALARIA, R., *et al.* The 2022 symposium on dementia and brain aging in low- and middle-income countries: Highlights on research, diagnosis, care, and impact. **Alzheimers Dement**, v. 20, n. 6, p. 4290-4314, jun. 2024.

KUMAR, V. **Robbins Patologia Básica**. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2018. 934p.

LESSA, R. T. *et al.* A privação do sono e suas implicações na saúde humana: uma revisão sistemática da literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 56, p. e3846, 13 ago. 2020.

LUCEY, B. P., *et al.* Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. **Ciência Medicina Translacional**, v. 11, n. 474, 2019.

MANUELLO, J., *et al.* The effects of genetic and modifiable risk factors on brain

regions vulnerable to ageing and disease. **Nat Commun**, v. 5, n. 2576, mar. 2024.

MANNI, R., *et al.* Secreção noturna de melatonina em condições reais em pacientes com doença de Alzheimer de gravidade leve a moderada. **Sleepmedicine**, v. 63, 2019.

MIGLIACCIO, R., *et al.* Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias. **Cortex**, v.131, p. e1-e2, 1-306, out. 2020.

MOREIRA, G. F. *et al.* Atualizações sobre a doença de Alzheimer e seus estágios clínicos: Update on Alzheimer's disease and its clinical stages. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 6, p. 22020– 22045, 2022.

MOREIRA, S.C; JANSEN, A.K; SILVA, F.M.; Intervenções dietéticas e cognição de pacientes com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática de ensaio clínico randomizado. **Dementia & Neuropsychologia** , v. 14, n. 3, p. 258–282, jul. 2020.

MORRIS, C. J.; PURVIS, T. E.; HU, K.; SCHEER, F. A. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 113, n. 10, p. e1402-11, 2016.

OHARA, T., *et al.* Associação entre a duração diária do sono e o risco de demência e mortalidade em uma comunidade japonesa. **Jornal da Sociedade Americana de Geriatria**, v. 66, n.10, p. 1911– 1918, 2018.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório de status global sobre a resposta de saúde pública à demência**. Geneva: OMS, 2021.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Redução do risco de declínio cognitivo e demência**: diretrizes da OMS. Geneva: OMS, 2019.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Ageing and health**, 01 out. 2024.

ONO, D.; WEAVER, D.R.; HASTINGS, M. H.; HONMA, K-I; HONMA, S.; SILVER R. The Suprachiasmatic Nucleus at 50: Looking Back, Then Looking Forward. **Journal of Biological Rhythms**, v. 39, n. 2, p. 135-165, 2024.

PEDROZA, P., *et al.* Global and regional spending on dementia care from 2000-2019 and expected future health spending scenarios from 2020-2050: An economic modelling exercise. **EClinicalMedicine**, v. 45, n. 101337, 2022.

RUSSEL, G.; LIGHTMAN, S. The human stress response. **Nat Rev Endocrinol**, v. 15, n. 9, p. 525– 534, 2019.

SAELZLER, U.G.; VERHAEGHEN P.; PANIZZON M. S.; MAFFAT S. D. Intact circadian rhythm despite cortisol hypersecretion in Alzheimer's disease: A meta-analysis, **Psychoneuroendocrinology**, v. 132, 2021;

SCHNEIDER, J. A. Neuropathology of Dementia Disorders. **Continuum**, v. 28, n.3, p. 834-851, 2022.

SCHILLING, L. P., *et al.* Diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dementia & neuropsychologia**, v. 16, p. 25–39, 2022.

SALAS, I.H., De STROPPER, B. Diabetes and Alzheimer's Disease: A Link not as Simple as it Seems. **Neurochem Res** 44, 1271–1278 (2019).

SHARMA, A., *et al.* Circadian Rhythm Disruption and Alzheimer's Disease: The Dynamics of a Vicious Cycle. **Curr Neuropharmacol**, v. 19, n. 2, p. 248-264, 2021.

SHEN, B.; MA C.; WU G.; LIU H.; CHEN L.; YANG G. Effects of exercise on circadian rhythms in humans. **Frontiers in Pharmacology**, v.14, 2023.

SHEN, S., *et al.* The role of melatonin in the treatment of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. **Int J Biol Sci**, v. 18, n. 3, p. 983-994, 2022.

SLYEPCHENKO, A., *et al.* Association of functioning and quality of life with objective and subjective measures of sleep and biological rhythms in major depressive and bipolar disorder. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 53, n. 7, p. 683-696, Jul. 2019.

SMID, J., *et al.* Declínio cognitivo subjetivo, comprometimento cognitivo leve e demência - diagnóstico sindrômico: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 16, n.3, p. 1–24, 2022.

SUZUKI, K.; MIYAMOTO, M.; HIRATA, K. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. **Journal of General and Family Medicine**, v. 18, n. 2, p. 61-71, 2017.

TÄHKÄMÖ, L.; PARTONEN, T.; PESONEN, A. K. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm. **Chronobiol Int**, v. 36, n. 2, p. 151–170, 2019.

TIBLE, O. P.; RIESE, F.; SAVASKAN, E.; VON GUNTEN, A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. **Ther Adv Neurol Disord**, v. 10, n. 8, p. 297- 309, 2017.

TIWARI, S.; ATLURI, V.; KAUSHIK, A.; YNDART, A.; NAIR, M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **Int J Nanomedicine**, v. 14, p. 5541-5554, 2019.

TSENG, P. T.; ZENG, B. Y.; CHEN, Y. W. *et al.* The Dose and Duration-dependent Association between Melatonin Treatment and Overall Cognition in Alzheimer's Dementia: A Network Meta- Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. **Curr Neuropharmacol**, v. 20, n. 10, p. 1816-1833, 2022.

UDDIN, S. *et al.* Disfunção circadiana e do sono na doença de Alzheimer. **Ageing Research Reviews**, v. 60, 2020.

ULHÔA, M.; LEOCÁDIO- MIGUEL, M. A. Distúrbios de sono relacionados à

ritmicidade circadiana. *In*: FRANGE, C.; FRANCO, A. M.; BRASIL, E. **Recomendações práticas para o papel da fisioterapia no manejo dos distúrbios do sono**: diretriz da Associação Brasileira do Sono 2022. São Paulo: Segmento Farma Editores, 2022. p. 73-81.

WANG, Y. Y.; ZHENG, W.; NG, C. H.; UNGVARI, G. S.; WEI, W.; XIANG, Y. T. Meta-análise de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo de melatonina na doença de Alzheimer. **Revista internacional de psiquiatria geriátrica**, v. 32, n. 1, p. 50–57, 2017.

WYSS-CORAY, T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. **Nature**, v. 539, n. 7628, p. 180– 186, nov. 2016.

XIN, M., *et al.* The circadian rhythm: A new target of natural products that can protect against diseases of the metabolic system, cardiovascular system, and nervous system. **Journal of Advanced Research**, 2024.

XIONG, Y., *et al.* Impacto da duração do sono e distúrbios do sono na incidência de demência e doença de Alzheimer: um estudo de acompanhamento de 10 anos. **Psychiatry research**, v. 333, 2024.

ZANG, L., *et al.* O efeito da fototerapia nos distúrbios do sono e sintomas psicocomportamentais em pacientes com doença de Alzheimer: uma meta-análise. **PLoS Um**, v. 18, n. 12, p. e0293977, 2023.