Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Sono, insônia e doença de Alzheimer: revisão integrativa

Sleep, Insomnia and Alzheimer's disease: an integrative review

Sueño, insomnio y enfermedad de Alzheimer: revisión integrativa

Maria Clara Sousa Aguiar[1], Bruno Araújo de Brito[1], Davi dos Santos Silva[1], Luís Fernando de Morais da Cunha[1], Saara Neri Fialho[1,2].

RESUMO

Objetivo: Analisar, na literatura científica, as evidências sobre a relação entre insônia, mecanismos fisiopatológicos do sono e risco de Doença de Alzheimer. **Métodos:** Revisão integrativa realizada nas bases PubMed, SciELO e LILACS, com estudos publicados entre 2015 e 2025, selecionados conforme critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos, resultando em 23 artigos incluídos na análise. **Resultados:** A amostra evidenciou associação, e em alguns casos possível relação causal, entre insônia e Doença de Alzheimer (DA). A privação do sono de ondas lentas compromete o sistema glinfático, favorecendo o acúmulo de beta-amiloide e tau. Pacientes com insônia apresentaram maior risco de DA (IRR=1,73) e declínio mais acentuado em memória verbal e funções executivas, especialmente em portadores do alelo APOE ε4. Análise de randomização mendeliana sugeriu efeito causal da insônia sobre a neurodegeneração. **Conclusão:** Conclui-se que a insônia apresenta relação bidirecional com a DA, configurando-se como possível fator de risco modificável. Dada a heterogeneidade metodológica dos estudos, recomenda-se cautela quanto à causalidade direta, reforçando a importância do rastreamento e manejo precoce dos distúrbios do sono como estratégia preventiva em saúde neurológica.

Palavras-chave: Insônia, Doença de Alzheimer, Neurodegeneração.

ABSTRACT

Objective: To analyze, in the scientific literature, the evidence on the relationship between insomnia, pathophysiological sleep mechanisms, and the risk of Alzheimer's Disease. **Methods:** An integrative review was conducted using the PubMed, SciELO, and LILACS databases, including studies published between 2015 and 2025, selected according to pre-established inclusion and exclusion criteria, resulting in 23 articles included in the analysis. **Results:** The sample showed an association, and in some cases a possible causal relationship, between insomnia and Alzheimer's Disease (AD). Slow-wave sleep deprivation impairs glymphatic system function, favoring the accumulation of beta-amyloid and tau. Patients with insomnia showed a higher risk of AD (IRR=1.73) and more pronounced decline in verbal memory and executive functions, especially among APOE ε4 allele carriers. Mendelian randomization analysis suggested a causal effect of insomnia on neurodegeneration. **Conclusion:** It is concluded that insomnia has a bidirectional relationship with AD, representing a possible modifiable risk factor. Given the methodological heterogeneity of the included studies, caution is recommended regarding direct causality, reinforcing the importance of early screening and management of sleep disorders as a preventive strategy in neurological health.

Keywords: Insomnia, Alzheimer's disease, Neurodegeneration.

[1] Afya Centro Universitário São Lucas, Porto Velho – RO.
[2] Instituto Federal de Rondônia (IFRO), Porto Velho – RO.

SUBMETIDO EM: 5/2026 | **ACEITO EM: 6/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

RESUMEN

Objetivo: Analizar, en la literatura científica, la evidencia sobre la relación entre el insomnio, los mecanismos fisiopatológicos del sueño y el riesgo de Enfermedad de Alzheimer. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS, con estudios publicados entre 2015 y 2025, seleccionados según criterios de inclusión y exclusión preestablecidos, resultando en 23 artículos incluidos en el análisis. **Resultados:** La muestra evidenció asociación, y en algunos casos posible relación causal, entre el insomnio y la Enfermedad de Alzheimer (EA). La privación del sueño de ondas lentas compromete el sistema glinfático, favoreciendo la acumulación de beta-amiloide y tau. Los pacientes con insomnio presentaron mayor riesgo de EA (IRR=1,73) y un declive más acentuado en la memoria verbal y las funciones ejecutivas, especialmente en portadores del alelo APOE ε4. El análisis de aleatorización mendeliana sugirió un efecto causal del insomnio sobre la neurodegeneración. **Conclusión:** Se concluye que el insomnio mantiene una relación bidireccional con la EA, configurándose como un posible factor de riesgo modificable. Dada la heterogeneidad metodológica de los estudios incluidos, se recomienda cautela respecto a la causalidad directa, reforzando la importancia del tamizaje y manejo temprano de los trastornos del sueño como estrategia preventiva en salud neurológica.

Palabras clave: Insomnio, Enfermedad de Alzheimer, Neurodegeneración.

INTRODUÇÃO

O sono constitui um processo biológico essencial, caracterizado por mecanismos ativos e organizados que garantem a restauração física e mental do organismo (GAJARDO YZ, et al., 2021). Sua relevância transcende o descanso, uma vez que desempenha papel central na regulação de diversos sistemas fisiológicos. Alterações em sua duração ou qualidade estão associadas a impactos significativos na saúde humana, incluindo maior risco de doenças cardiovasculares, metabólicas e neurológicas (ZIELINSKI MR, et al., 2016)

Entre os distúrbios relacionados ao sono, a insônia se destaca como o segundo transtorno psíquico mais prevalente, caracterizando-se pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, além da percepção constante de sua má qualidade. Episódios ocasionais podem surgir em períodos de tensão, quando a mente se encontra acelerada por preocupações, ansiedade ou emoções intensas. Nessas situações, noites mal dormidas representam apenas uma resposta momentânea ao excesso de atividade mental e não configuram, por si sós, um quadro patológico (POON SH, et al., 2021; SILVA EJC, et al., 2024).

É possível classificar a insônia como primária ou secundária. A primária não é atribuída a nenhuma outra condição ambiental ou biológica, enquanto a secundária decorre de fatores ambientais, doenças crônicas ou transtornos psíquicos, como depressão e ansiedade. Condições como diabetes mellitus e fibromialgia também estão frequentemente associadas à insônia secundária, que representa a maioria dos casos (POON SH, et al., 2021).

Spielman (1987 apud NAHA S, et al., 2024) descreve o modelo dos três fatores ou “3P”, que categoriza a insônia em predisponente, precipitante e perpetuadora. Idade avançada, sexo feminino, histórico familiar, estresse crônico e baixa condição socioeconômica configuram fatores predisponentes. Já os precipitantes envolvem eventos estressantes, condições médicas e o uso de medicamentos, enquanto os perpetuadores incluem hábitos desadaptativos, como cochilos diurnos e a ansiedade diante do próprio ato de dormir, que contribuem para a cronificação do distúrbio.

O descanso noturno, particularmente suas etapas mais profundas, desempenha papel crucial na depuração do encéfalo e na consolidação das memórias. A ausência ou insuficiência desse repouso compromete esses processos, podendo levar à deterioração cognitiva precoce e acelerar o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA) (MINAKAWA EN, et al., 2019).

A Doença de Alzheimer se manifesta como um transtorno neurodegenerativo de natureza progressiva e fatal, associada à insônia a longo prazo. Sua principal característica é a deterioração da memória e de

importantes funções cognitivas, como o raciocínio e o pensamento, o que naturalmente gera dificuldades significativas no dia a dia do indivíduo. É importante ressaltar que a DA é a causa mais comum para o desenvolvimento da demência, uma síndrome que implica a perda das capacidades mentais. Entre os sintomas observados, destacam-se os problemas de memória, as dificuldades de linguagem e alterações no comportamento (LUKAVY JP, et al., 2025).

A relação entre distúrbios do sono e a DA é bidirecional e clinicamente relevante (LUKAVY JP, et al., 2025). A insônia pode atuar como um fator de risco para a doença, enquanto a DA também altera os padrões de sono, em um ciclo que amplifica o declínio cognitivo (SILVA EJC, et al., 2024). Essa intrincada conexão evidencia que o comprometimento da qualidade do sono não é somente um sintoma, mas também um potencial fator desencadeante e/ou agravante de doenças neurodegenerativas.

Apesar da vasta literatura que estabelece a relação entre o sono e a saúde neurológica, a discussão sobre a existência de uma relação causal entre a insônia e a Doença de Alzheimer ainda é um tema de debate na comunidade científica (LUCEY BP, et al., 2018).

Diante desse cenário, torna-se essencial analisar o que a literatura recente aponta sobre a causalidade entre essas duas condições. Portanto, este estudo propõe uma revisão integrativa da literatura visando analisar as publicações disponíveis que estabelecem uma relação causal entre a insônia e a Doença de Alzheimer no período de 2015 a 2025.

MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão integrativa, fundamentada em produções científicas publicadas entre os anos de 2015 e 2025. Nesse contexto, a revisão integrativa teve como objetivo analisar o conhecimento já acumulado em pesquisas anteriores relacionadas a um tema específico. Assim, esse procedimento metodológico forneceu a reunião dos principais resultados identificados nos estudos e possibilitou a elaboração de novas interpretações a partir de suas conclusões (BOTELHO CM, et al., 2011).

Sob esse prisma, procede-se à definição do tema de interesse e à elaboração da questão norteadora da pesquisa. A questão de pesquisa que orientou o estudo foi a seguinte: "Quais publicações disponíveis na literatura estabelecem uma associação entre a insônia e a Doença de Alzheimer no período de 2015 a 2025?". Sob essa ótica, são determinados os descritores e selecionadas as bases de dados consideradas pertinentes para a obtenção das informações necessárias. Dessa maneira, estabeleceram-se critérios rigorosos de inclusão e exclusão, assegurando maior precisão na escolha dos estudos.

O processo de seleção seguiu três etapas: inicialmente, foi realizada a leitura dos títulos e resumos para a exclusão dos estudos não pertinentes; em seguida, os artigos pré-selecionados foram lidos na íntegra para confirmar sua relevância; e, por fim, os trabalhos que atenderam a todos os critérios foram submetidos a análise crítica (MENDES SM, et al., 2008). Esse processo foi documentado por meio de fluxograma, como consta na **Figura 1**, adaptado do modelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que ilustra as etapas de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos, bem como os motivos de exclusão em cada fase.

A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados eletrônicas PubMed/Medline, SciELO e LILACS. Para a formulação da estratégia de busca, foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) em português e inglês: Insônia, Doença de Alzheimer, Alzheimer, bem como seus respectivos termos em inglês: Insomnia, Alzheimer's Disease e Alzheimer. A combinação dos termos foi realizada com o operador booleano "AND", que resultou nas seguintes estratégias de busca: "insônia" AND "Doença de Alzheimer"; "insônia" AND "Alzheimer"; "insomnia" AND "Alzheimer's disease"; "insomnia" AND "Alzheimer".

Para os critérios de inclusão, foram considerados artigos de texto completo disponível, publicados em português e/ou inglês entre janeiro de 2015 e dezembro de 2025, indexados nas bases de dados referidas, que abordassem a relação entre insônia e Doença de Alzheimer de forma associativa e, quando disponível na literatura, de possível relação causal. Foram aceitos estudos primários de diferentes delineamentos,

incluindo estudos de coorte observacionais, estudos transversais, estudos de randomização mendeliana e outras análises genéticas, bem como estudos secundários de síntese, como revisões narrativas, metanálises e declarações científicas de sociedades especializadas, desde que tais trabalhos discutissem de forma específica os mecanismos ou o risco associado entre insônia e DA.

Além disso, foram aceitos excepcionalmente dois artigos que fogem ao desenho metodológico predominante da amostra, por sua relevância complementar ao tema: o protocolo de estudo de Blackman J. et al. (2023), que descreve o desenho do estudo RESTED-AD para caracterização do sono e dos ritmos biológicos na DA por meio de registros domiciliares de EEG, ainda sem resultados consolidados até o momento; e o estudo bibliométrico de Tian ZY. et al. (2025), que, embora não avalie diretamente uma relação causal, oferece um panorama quantitativo e visual da produção científica sobre insônia e DA, contribuindo para o mapeamento das tendências de pesquisa na área.

Por outro lado, os critérios de exclusão compreenderam artigos que não abordaram a relação entre insônia e DA de forma específica; estudos publicados antes de janeiro de 2015 ou após dezembro de 2025; teses; dissertações; monografias; capítulos de livro; editoriais; cartas ao editor; resumos de congresso sem texto completo; e artigos de acesso restrito ou duplicados.

Os dados extraídos dos artigos foram selecionados e organizados em tabelas no programa Microsoft Excel, que contemplou informações como autor, ano, país, tipo de estudo, objetivos, metodologia, resultados e conclusões. Dada a heterogeneidade dos delineamentos incluídos, foi realizada uma apreciação descritiva do nível de evidência de cada estudo, considerando-se o tipo de desenho metodológico (estudos de coorte e transversais como evidências de associação de nível intermediário; revisões narrativas, metanálises e declarações científicas como fontes de síntese qualitativa; e o protocolo de estudo e o levantamento bibliométrico como contribuições complementares, sem valor probatório direto sobre causalidade). A análise foi conduzida de forma descritiva e interpretativa, permitindo a comparação dos achados, a discussão das evidências disponíveis e a identificação de limitações e perspectivas para pesquisas futuras (WHITTEMORE R e KNAFL K, 2005).

RESULTADOS

Com a aplicação de diferentes combinações de descritores centrados na insônia como fator de risco associado à Doença de Alzheimer (DA), identificaram-se 551 estudos. Destes, 533 resultaram das combinações "insomnia" AND "Alzheimer's" e "insomnia" AND "Alzheimer's disease", enquanto 18 derivaram dos cruzamentos "insônia" AND "Doença de Alzheimer" e "insônia" AND "Alzheimer".

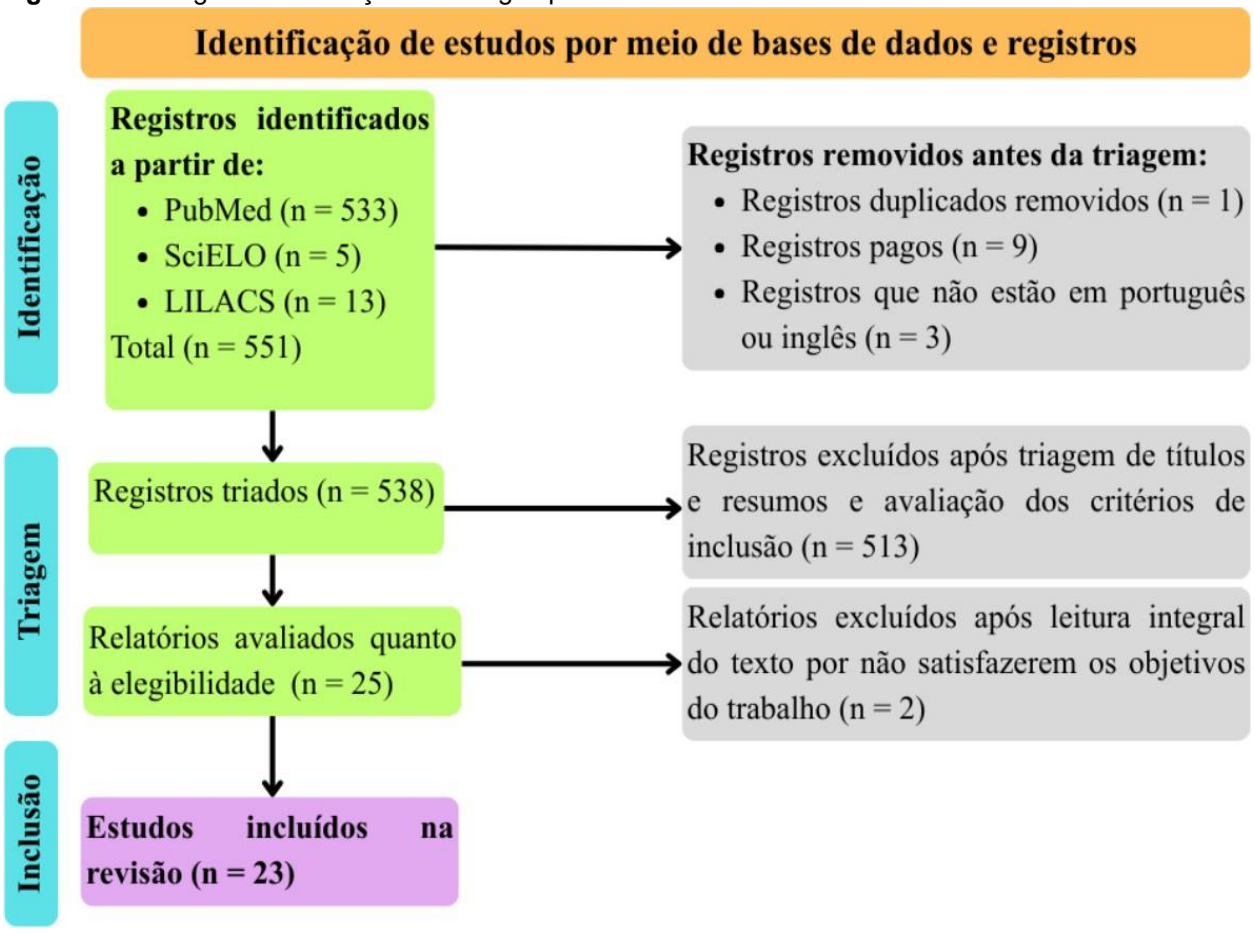
Desses 551, foram excluídos 1 artigo duplicado, 9 artigos de acesso pago e 3 artigos que não estavam disponíveis em português ou inglês, restando 538 estudos. Após a leitura de títulos e resumos, 513 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão, permanecendo 25 estudos para avaliação em texto completo.

Concluída essa etapa, procedeu-se à análise aprofundada dos trabalhos remanescentes, dos quais 2 foram excluídos por não abordarem de forma específica a relação entre insônia e DA conforme os critérios estabelecidos, restando 23 estudos plenamente compatíveis com os objetivos propostos, os critérios de inclusão e exclusão e a relevância científica esperada. Esses estudos constituíram a amostra final, formando um conjunto robusto e representativo para sustentar a investigação da relação entre insônia e DA, conforme ilustrado na **Figura 1** e sistematizado no **Quadro 1**.

Em conjunto, os estudos incluídos exploraram diferentes aspectos da relação entre insônia e Doença de Alzheimer, destacando mecanismos como a disfunção do sistema glinfático e a consequente redução na depuração de beta-amiloide e tau, o estresse oxidativo e a neuroinflamação, a interação bidirecional entre distúrbios do sono e neurodegeneração, o impacto de biomarcadores liquóricos e de neuroimagem estrutural/funcional, a modulação do risco pelo genótipo APOE ϵ4, a contribuição de comorbidades do sono como a apneia obstrutiva do sono, e o aumento do risco de comprometimento cognitivo leve e demência associado à gravidade e persistência da insônia.

A análise integrada das evidências permitiu identificar sete eixos temáticos recorrentes relacionados à interação entre insônia e DA: (i) disfunção do sistema glinfático e depuração prejudicada de beta-amiloide e tau; (ii) estresse oxidativo e neuroinflamação; (iii) relação bidirecional entre distúrbios do sono e progressão neurodegenerativa; (iv) risco clínico e cognitivo associado à gravidade da insônia; (v) biomarcadores liquóricos e de neuroimagem estrutural/funcional; (vi) modulação genética do risco, com destaque para o genótipo APOE ϵ4; e (vii) contribuição de comorbidades do sono, como a apneia obstrutiva do sono, ao risco demencial. Esses eixos fundamentaram a organização temática da discussão apresentada neste estudo.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para a revisão de literatura.



Fonte: Aguiar MCS, et al., 2026.

Quadro 1 - Artigos selecionados para esta revisão integrativa.

N	Autores e ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais resultados
1	Baek MS, et al. (2021)	Coorte populacional (banco de dados nacional)	Investigar risco e prognóstico de DA/DV em pacientes com insônia	Insônia associada a maior incidência de DA (IRR 1,73) e DV (IRR 2,10), com maior mortalidade e institucionalização
2	Baril AA, et al. (2022)	Coorte	Avaliar associação entre gravidade da insônia e função cognitiva futura, com modificação por APOE ϵ4	Insônia mais grave associada a pior cognição global e memória verbal; efeito ampliado em portadores de APOE ϵ4
3	Blackman J, et al. (2023)	Protocolo de estudo de coorte observacional (EEG domiciliar)	Descrever o desenho do estudo RESTED-AD para caracterizar sono e ritmos biológicos na DA	Protocolo propõe comparar padrões de sono entre DA leve/CCL e controles saudáveis; sem resultados consolidados
4	Borges CR, et al. (2019)	Revisão narrativa	Revisar relação bidirecional entre DA e distúrbios do sono	Redução do sono NREM prejudica depuração glinfática de beta-amiloide, ligando distúrbios do sono à DA
5	Chen D, et al. (2022)	Randomização mendeliana / genética	Explorar base genética compartilhada e causalidade entre DA e fenótipos do sono	Insônia teve efeito causal sobre risco de DA (OR 1,02); duração do sono e depressão como possíveis mediadores
6	Choe YM, et al. (2022)	Coorte	Avaliar se histórico de distúrbio do sono afeta risco de CCL e conversão para DA	Histórico de distúrbio do sono aumentou risco de CCL (OR 1,956); apenas AOS previu progressão para demência DA
7	Elberse JD, et al. (2024)	Transversal (neuroimagem funcional)	Avaliar redes cerebrais funcionais na interação entre insônia e DA	Insônia associada a alterações de conectividade (hiperconectividade em CCL, hipoconectividade em DA), sem alterações estruturais
8	Gaur A, et al. (2022)	Revisão narrativa	Revisar relação entre privação de sono, insônia e fisiopatologia da DA	Privação de sono/insônia favorecem acúmulo de Aβ e tau via estresse oxidativo, neuroinflamação e hipóxia (AOS)
9	Gonzales PNG, et al. (2024)	Revisão narrativa	Revisar conexão entre distúrbios do sono e DA	Distúrbios do sono aumentam risco de disfunção cognitiva; menor qualidade/duração de sono associada a mais beta - amiloide
10	Gottesman RF, et al. (2024)	Declaração científica (American Heart Association)	Sintetizar associação entre distúrbios do sono e saúde cerebral	Insônia associada a aumento de 53% no risco de demência; duração curta (<7h) ou longa (>9h) dobra o risco
11	Grau-Rivera O, et al. (2020)	Transversal (neuroimagem estrutural)	Caracterizar cognição e alterações estruturais em adultos com insônia	Insônia associada a pior função executiva e menor volume de substância cinzenta em regiões vulneráveis à DA, com interação com APOE ϵ4
12	Kang DW, et al. (2017)	Revisão narrativa	Revisar interação entre distúrbios do sono e DA ao longo de sua evolução	Relação bidirecional (ciclo vicioso); AOS aumenta em 85% o risco de CCL ou demência
13	Kim H, et al. (2022)	Coorte longitudinal	Determinar interação entre distúrbio do sono relatado e biomarcadores (Aβ, tau, APOE4)	Interação entre distúrbio do sono e biomarcadores acelerou atrofia cerebral, especialmente com APOE ϵ4
14	Künstler ECS, et al. (2023)	Transversal	Avaliar se o MoCA identifica déficits cognitivos em insônia persistente	Insônia persistente associada a pior desempenho cognitivo (MoCA), correlacionado com menor eficiência do sono
15	Meng M, et al. (2025)	Metanálise (16 estudos, 9M+ indivíduos)	Examinar risco de demência, DA e DV em subtipos de insônia	Insônia aumenta risco de demência (OR 1,36), DA (OR 1,52) e DV (OR 2,10); maior risco em populações asiáticas
16	Minakawa EN, et al. (2019)	Revisão narrativa	Revisar relação causal entre sono prejudicado e DA e mecanismos subjacentes	Sono prejudicado é fator de risco modificável para DA; privação crônica acelera deposição de Aβ e tau
17	Nicolazzo J, et al. (2023)	Transversal (biomarcadores no LCR)	Investigar associação entre gravidade da insônia e biomarcadores pré-clínicos de DA	Maior gravidade de insônia associada a níveis mais altos de Aβ42 no LCR; sem associação com tau
18	Rodrigues MCB, et al. (2025)	Revisão narrativa	Analisar interação entre distúrbios do sono e doenças neurodegenerativas	Sono é essencial para depuração glinfática de Aβ/tau; insônia é preditor de DA
19	Sadeghmousavi S, et al. (2020)	Revisão narrativa	Mostrar papel da privação de sono e insônia na patogênese da DA	Insônia e privação de sono aceleram DA via agregação de Aβ/tau e ativação inflamatória (IL-6, TNF-α, CRP)
20	Shamim SA, et al. (2019)	Revisão narrativa	Resumir vínculo entre insônia e doenças neurodegenerativas	Insônia é fator de risco bidirecional para neurodegeneração; aumenta risco de demência em 1,68x
21	Shi L, et al. (2018)	Metanálise	Analisar papel preditivo dos distúrbios do sono na demência	Distúrbios do sono aumentam risco de demência (RR 1,19); insônia foi preditor específico para DA (RR 1,51)
22	Tian ZY, et al. (2025)	Estudo bibliométrico	Explorar, por bibliometria, a relação entre DA e insônia	Relação bidirecional confirmada, mediada por estresse oxidativo, inflamação e disfunção glinfática
23	Ungvari Z, et al. (2025)	Metanálise	Avaliar impacto dos distúrbios do sono no risco de demência e declínio cognitivo	AOS e insônia aumentam risco de demência (HR 1,33–1,36) e DA (HR 1,45–1,49); insônia eleva risco de DV (HR 1,59)

Fonte: Aguiar MCS, et al., 2026.

DISCUSSÃO

A insônia e a Doença de Alzheimer (DA) apresentam uma relação progressiva, bidirecional e biologicamente plausível, que ultrapassa a simples coexistência clínica e se configura como um processo causal interligado ao longo do envelhecimento cerebral. Evidências apontam que mais de 60% dos indivíduos com DA desenvolvem distúrbios do sono, frequentemente em fases iniciais ou mesmo antes do comprometimento cognitivo manifesto, sugerindo que alterações do sono podem preceder a neurodegeneração clinicamente detectável (MINAKAWA EN, et al., 2019; BORGES CR, et al., 2019). Revisões sistemáticas indicam que até 45% dos indivíduos com comprometimento cognitivo apresentaram distúrbios do sono antes do surgimento dos sintomas clássicos de demência, reforçando o papel do sono como marcador precoce de risco (GONZALES PNG, et al., 2024; SHAMIM SA, et al., 2019). Nesse contexto, a insônia não deve ser compreendida apenas como sintoma secundário da neurodegeneração, mas como um fator que ativamente modula a trajetória biológica da doença, tornando seu reconhecimento e manejo clínico precoce elementos centrais nas estratégias de prevenção da DA.

Do ponto de vista epidemiológico, a associação entre insônia e DA é consistente em diferentes contextos populacionais. Meta-análises demonstram que a insônia aumenta o risco de DA em aproximadamente 49% a 52%, com razões de risco variando entre HR 1,49 e RR 1,51 (SHI L, et al., 2017; UNGVARI Z, et al., 2025; MENG M, et al., 2025). Estudos populacionais de larga escala reforçam esses achados, mostrando que indivíduos com insônia apresentam risco 1,73 vez maior de desenvolver DA, além de pior prognóstico clínico, maior taxa de institucionalização e aumento da mortalidade após o diagnóstico (BAEK MS, et al., 2021). Em coortes longitudinais, o histórico de distúrbios do sono mostrou-se associado ao risco aumentado de comprometimento cognitivo leve, reforçando o papel do sono como etapa intermediária na trajetória até a demência (BAEK MS, et al., 2021; CHOE YM, et al., 2022). É importante destacar que a relação entre insônia e DA apresenta características dose-resposta, nas quais maior duração e gravidade dos distúrbios do sono correspondem a maior risco cumulativo de declínio cognitivo, o que reforça a necessidade de intervenção em estágios precoces da insônia, antes que os danos neurobiológicos se tornem irreversíveis (GONZALES PNG, et al., 2024).

Entre os principais mecanismos fisiopatológicos que conectam a insônia à DA destaca-se a disfunção do sistema glinfático, responsável pela depuração de metabólitos neurotóxicos durante o sono, especialmente no sono de ondas lentas (NREM estágio N3). Durante esse estágio, o espaço intersticial cerebral se expande em aproximadamente 60%, facilitando a remoção de beta-amiloide (Aβ) e proteína tau (BORGES CR, et al., 2019; KANG DW, et al., 2017). A fragmentação do sono e a redução do NREM profundo, características centrais da insônia, comprometem esse processo, favorecendo o acúmulo progressivo dessas proteínas patológicas (MINAKAWA EN, et al., 2019; GAUR A, et al., 2022). Cabe ressaltar que o fluxo glinfático não opera de forma uniforme ao longo do sono, sendo máximo nas primeiras horas da noite, período em que o sono de ondas lentas predomina. Assim, distúrbios que fragmentam especificamente essa fase inicial, como despertares noturnos precoces e latência prolongada para o sono profundo, exercem impacto desproporcional sobre a depuração cerebral de proteínas tóxicas (GOTTESMAN RF, et al., 2024). A relevância dessas alterações tem motivado o uso do sono como potencial biomarcador precoce da DA, com propostas de monitoramento longitudinal da macro e microarquitetura do sono em ambientes domiciliares (BLACKMAN J, et al., 2023).

Além da falha na depuração, a insônia promove aumento da produção de Aβ, mediado pela vigília prolongada e pela hiperatividade sináptica, especialmente na Rede de Modo Padrão. Estudos demonstram que os níveis de Aβ aumentam durante a vigília e diminuem durante o sono, sendo que a privação de uma única noite já é capaz de elevar significativamente essa carga proteica cerebral (SHI L, et al., 2017; GAUR A, et al., 2022). Em populações comunitárias, maior gravidade da insônia e fragmentação do sono associaram-se a níveis elevados de Aβ42 no líquido cefalorraquidiano, particularmente em portadores do alelo APOE ε4 (NICOLAZZO J, et al., 2023). Essa elevação aguda dos níveis de Aβ após privação de sono sugere que episódios repetidos de insônia ao longo da vida podem funcionar como eventos de sobrecarga amiloide recorrentes, acelerando a saturação dos mecanismos de clearance e antecipando o limiar patológico para o surgimento de placas senis (MINAKAWA EN, et al., 2019).

A proteína tau apresenta ainda maior sensibilidade à perda de sono profundo. Evidências indicam que a redução do sono de ondas lentas está mais fortemente associada ao aumento da tau fosforilada do que à deposição amiloide, sugerindo que a insônia pode atuar como gatilho precoce da patologia tau, diretamente relacionada à progressão clínica da DA (MINAKAWA EN, 2019; SADEGHMOUSAVI S, et al., 2020). A privação de sono eleva significativamente os níveis extracelulares de tau, favorecendo a formação de emaranhados neurofibrilares (GAUR A, et al., 2022), processo central no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas relacionadas ao envelhecimento cerebral (RODRIGUES MCB, et al., 2025). A disseminação da tau patológica segue padrões anatômicos específicos, iniciando-se em regiões do córtex entorrinal e hipocampo, estruturas com papel central na consolidação da memória, e avançando progressivamente para áreas de associação neocortical (MENG M, et al., 2025). Dessa forma, a insônia crônica, ao amplificar a fosforilação e o acúmulo extracelular de tau, pode comprometer preferencialmente circuitos de memória episódica, o que explicaria, em parte, o perfil de déficit cognitivo observado nos estágios iniciais da DA (MENG M, et al., 2025; KANG DW, et al., 2017).

Processos inflamatórios e estresse oxidativo também desempenham papel central nessa relação. A insônia crônica está associada à elevação sustentada de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF-α e proteína C-reativa, promovendo um estado de inflamação sistêmica de baixo grau que favorece a neuroinflamação e a ativação microglial (SADEGHMOUSAVI S, et al., 2020; BARIL AA, et al., 2022; GOTTESMAN RF, et al., 2024). Esse ambiente inflamatório contribui para a ruptura da barreira hematoencefálica, facilitando a entrada de substâncias neurotóxicas no sistema nervoso central e acelerando a neurodegeneração (BORGES CR, et al., 2019; SADEGHMOUSAVI S, et al., 2020). A ativação microglial persistente, além de contribuir diretamente para a lesão neuronal, paradoxalmente compromete a eficiência da própria depuração de Aβ, uma vez que a microglia cronicamente ativada perde progressivamente sua capacidade fagocítica. Esse mecanismo cria um ciclo vicioso em que a insônia induz inflamação, a inflamação prejudica a clearance amiloide e o acúmulo de Aβ, por sua vez, intensifica o estado inflamatório cerebral (TIAN ZY, et al., 2025).

A vulnerabilidade genética, especialmente relacionada ao alelo APOE ε4, amplifica os efeitos deletérios da insônia. Estudos demonstram que portadores desse alelo com distúrbios do sono apresentam maior atrofia cortical, especialmente em regiões temporais e hipocampais, além de declínio cognitivo mais acelerado (GRAU-RIVERA O, et al., 2020; BARIL AA, et al., 2022; KIM H, et al., 2022). Evidências genéticas robustas indicam ainda correlação genética direta entre insônia e DA, com identificação de loci compartilhados ligados ao metabolismo lipídico e à resposta inflamatória, reforçando uma base biológica comum entre ambas as condições (CHEN D, et al., 2022). Estudos de randomização mendeliana confirmam a insônia como fator causal para DA, ainda que com efeito individual modesto, porém relevante em nível populacional (CHEN D, et al., 2022; TIAN ZY, et al., 2025).

Do ponto de vista estrutural e funcional, a insônia associa-se a alterações cerebrais precoces mesmo em indivíduos cognitivamente normais. Reduções volumétricas em regiões como precuneus, córtex cingulado posterior, tálamo e hipocampo, áreas sabidamente vulneráveis na DA, foram observadas em adultos com insônia, especialmente na presença do APOE ε4 (GRAU-RIVERA et al., 2020). Paralelamente, alterações na conectividade funcional de grandes redes cerebrais indicam que a insônia compromete a organização funcional cerebral antes mesmo da perda estrutural significativa (ELBERSE et al., 2024).

Clinicamente, esses mecanismos refletem-se em déficits cognitivos específicos. A insônia está associada a pior desempenho em funções executivas, abstração verbal e habilidades visuoespaciais, domínios considerados preditores precoces de DA, mesmo na ausência de demência estabelecida (KÜNSTLER ECS, et al., 2023; BARIL AA, et al., 2022). Esses déficits não são explicados exclusivamente por ansiedade ou depressão, reforçando sua origem neurobiológica (KÜNSTLER ECS, et al., 2023). Do ponto de vista clínico, a sobreposição entre sintomas de insônia e manifestações prodrômicas da DA representa um desafio diagnóstico relevante, uma vez que queixas como dificuldade de concentração, irritabilidade e fadiga diurna são comuns a ambas as condições (BARIL AA, et al., 2022). Essa ambiguidade reforça a importância de avaliações objetivas do sono, incluindo polissonografia e actigrafia, na investigação de indivíduos com risco elevado para DA, permitindo diferenciar distúrbios primários do sono de alterações relacionadas à neurodegeneração incipiente.

Diante desse conjunto de evidências, o sono emerge como um alvo terapêutico estratégico. Intervenções precoces para insônia, como Terapia Cognitivo-Comportamental para Insônia, fototerapia e tratamento da apneia do sono, são discutidas como estratégias promissoras para retardar o acúmulo de patologia amiloide e a progressão do declínio cognitivo, especialmente em fases pré-clínicas da DA (MINAKAWA EN, et al., 2019; UNGVARI Z, et al., 2025; GAUR A, et al., 2022).

A consolidação dessas evidências aponta para a necessidade de integrar a saúde do sono às políticas de saúde pública voltadas à prevenção da demência, reconhecendo a insônia não apenas como comorbidade a ser tratada, mas como janela de oportunidade terapêutica capaz de modificar o curso da DA em sua fase mais precoce e potencialmente reversível.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que as evidências analisadas indicam associação relevante entre insônia, alterações na arquitetura do sono e maior risco de processos neurodegenerativos relacionados à Doença de Alzheimer. Os estudos sugerem que a privação do sono, especialmente do sono de ondas lentas, pode comprometer a depuração de metabólitos pelo sistema glinfático, favorecer o acúmulo de beta-amiloide e tau, intensificar processos inflamatórios e contribuir para declínio cognitivo. Entretanto, considerando a diversidade metodológica dos estudos incluídos, recomenda-se cautela ao afirmar causalidade direta. A insônia deve ser considerada um possível fator de risco modificável, reforçando a importância do rastreamento e manejo precoce dos distúrbios do sono como estratégia preventiva em saúde neurológica.

REFERÊNCIAS

1. BAEK MS, et al. Riscos e Prognósticos da Doença de Alzheimer e Demência Vascular em Pacientes com Insônia: Um Estudo Populacional de Âmbito Nacional. Fronteiras em Neurologia, 2021; 12: 611446.
2. BARIL AA, et al. Gravidade dos sintomas de insônia e desempenho cognitivo: Papel moderador do genótipo APOE. Alzheimer & Demência, 2022; 18(3): 408-421.
3. BJORVATN B, et al. Insomnia – A Heterogenic Disorder Often Comorbid With Psychological and Somatic Disorders and Diseases: A Narrative Review With Focus on Diagnostic and Treatment Challenges. Frontiers in Psychology, 2021; 12: 639198.
4. BLACKMAN J, et al. Avaliação remota do sono para aprimorar a compreensão da demência precoce devido à Doença de Alzheimer (RESTED-AD): um protocolo observacional de estudo de coorte. BMC Geriatria, 2023; 23(1): 590.
5. BORGES CR, et al. Doença de Alzheimer e distúrbios do sono: uma revisão. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, 2019; 77(11): 815-824.
6. BOTELHO LLR, et al. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. Gestão e Sociedade, 2011; 5(11): 121.
7. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2020. In: INFORME DE EVIDÊNCIA CLÍNICA EM PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES EM SAÚDE. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/pics/publicacoes/informe_evidencia_empics_insonia_n5_2020.pdf/view. Acesso em: 27 ago. 2025.
8. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2023. In: VOCÊ JÁ TEVE INSÔNIA? SAIBA QUE 72% DOS BRASILEIROS SOFREM COM ALTERAÇÕES NO SONO. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/marco/voce-ja-teve-insonia-saiba-que-72-dos-brasileiros-sofrem-com-alteracoes-no-sono. Acesso em: 28 ago. 2025.
9. CHEN D, et al. Sono e Doença de Alzheimer de Início Tardio: Fatores de Risco Genéticos Compartilhados, Alvos de Medicamentos, Mecanismos Moleculares e Efeitos Causais. Fronteiras na Genética, 2022; 13: 794202.
10. CHOE YM, et al. Associação de um histórico de distúrbio do sono com risco de comprometimento cognitivo leve e demência da Doença de Alzheimer. Investig Psiquiatria, 2022; 19(10): 840-846.
11. DOPHEIDE JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. The American Journal of Managed Care, 2020; 26(Suppl 4): S76-S84.
12. ELBERSE JD, et al. A interação entre os sintomas da insônia e a Doença de Alzheimer em três redes cerebrais principais. SLEEP, 2024; 47(10): zsae145.

13. GAJARDO YZ, et al. Problemas com o sono e fatores associados na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. Ciência & Saúde Coletiva, 2021; 26(2): 601-610.
14. GAUR A, et al. Sono e Alzheimer: A Ligação. Maedica - A Journal of Clinical Medicine, 2022; 17(1): 177-185.
15. GONZALES PNG, et al. A associação entre sono e Doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. Dementia & Neuropsychologia, 2024; 18: e20230049.
16. GOTTESMAN RF, et al. Impacto dos Transtornos do Sono e Perturbações do Sono na Saúde Cerebral: Uma Declaração Científica da American Heart Association. Stroke, 2024; 55(3).
17. GRAU-RIVERA O, et al. Associação entre insônia e desempenho cognitivo, volume de substância cinzenta e microestrutura da substância branca em adultos cognitivamente incapacitados. Alzheimer's Research & Therapy, 2020; 12(1): 4.
18. KANG DW, et al. Papel da Perturbação do Sono na Trajetória da Doença de Alzheimer. Psicofarmacologia Clínica e Neurociência, 2017; 15(2): 89-99.
19. KIM H, et al. O papel do genótipo amiloide, tau e APOE na relação entre distúrbios do sono relatados por informantes e riscos de Doença de Alzheimer. Journal of Alzheimer's Disease, 2022; 87(4): 1567-1580.
20. KÜNSTLER ECS, et al. A relação entre comprometimentos cognitivos e medidas de qualidade do sono no transtorno de insônia persistente. Natural Science Sleep. Dovepress, 2023; 15: 491-498.
21. LIMA JVM, et al. A relação entre Doença de Alzheimer e insônia: uma revisão integrativa. Revista JRG de Estudos Acadêmicos, 2024; 7(14): e141232.
22. LUCEY BP, et al. It's Complicated: The Relationship Between Sleep and Alzheimer's Disease in Humans. Journal of Neuroscience, 2018; 38(13): 3279-3286.
23. LUKAVY JP, et al. Doença de Alzheimer e Distúrbios do Sono: uma relação bidirecional. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 2025; 7(1): 1506-1515.
24. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. Texto & Contexto Enfermagem, 2008; 17(4): 758-764.
25. MENG M, et al. Insônia e risco de demência por todas as causas: uma revisão sistemática e meta-análise. PLOS ONE, 2025; 20(4): e0318814.
26. MINAKAWA EN, WADA K, NAGAI Y. Distúrbios do sono como um fator de risco potencialmente modificável para a Doença de Alzheimer. International Journal of Molecular Sciences, 2019; 20(4): 803.
27. NAHA S, et al. Insomnia: A Current Review. Missouri Medicine, 2024; 121(1): 44-51.
28. NICOLAZZO J, et al. Sintomas de insônia e biomarcadores da Doença de Alzheimer na comunidade. Journal of Alzheimer's Disease, 2023; 91(4): 1423-1434.
29. POON SH, QUEK SY, LEE TS. Insomnia Disorders: Nosology and Classification Past, Present, and Future. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 2021; 33(4): 287-299.
30. RODRIGUES MCB, et al. Impactos das alterações no sono no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Contribuciones a las Ciencias Sociales, 2025; 18(1): e15081.
31. SADEGHMOUSAVI S, et al. O efeito da insônia no desenvolvimento da Doença de Alzheimer. Journal of Neuroinflammation, 2020; 17(1): 289.
32. SHAMIM SA, et al. Insomnia: Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. Cureus, 2019; 11(10): e6004.
33. SHI L, et al. Distúrbios do sono aumentam o risco de demência: uma revisão sistemática e meta-análise. Sleep Medicine Reviews, 2018; 40: 4-16.
34. SILVA EJC, et al. Sono e saúde mental: o papel dos distúrbios do sono na etiologia de transtornos psiquiátricos. Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences, 2024; 6(10): 1136-1147.
35. TIAN ZY, et al. Doença de Alzheimer e insônia: um estudo bibliométrico e análise de visualização. Fronteiras na Neurociência do Envelhecimento, 2025; 17: 1542607.
36. UNGVARI Z, et al. Distúrbios do sono aumentam o risco de demência, Doença de Alzheimer e declínio cognitivo: uma meta-análise. GeroScience, 2025; 47(3): 4899-4920.
37. WHITTEMORE R, KNAFL K. A revisão integrativa: metodologia atualizada. Revista de Enfermagem Avançada, 2005; 52(5): 546-553.
38. ZIELINSKI MR, et al. Functions and Mechanisms of Sleep. AIMS Neuroscience, 2016; 3(1): 67-104.