

Manejo Farmacológico da Insônia nos Pacientes com Doença de Alzheimer

Managing insomnia in Alzheimer's disease patients

*Bruno Melhem Haquim Mateus*¹; *Isabela Assed de Miranda e Silva*¹ e *Mônica Mühlbauer*²

Resumo: A insônia é um importante distúrbio neuropsiquiátrico frequente em pacientes com doença de Alzheimer (DA). Uma vez que há uma relação bidirecional entre insônia e DA, o tratamento sintomático pode ser modificador do curso da doença e deve ser valorizado, devido ao possível agravamento dos sintomas cognitivos e comportamentais em função dos transtornos do sono. Por conta da sua complexidade, torna-se um desafio significativo tanto para os pacientes como para seus cuidadores e deve envolver uma abordagem multidisciplinar e que, em alguns casos, envolve o tratamento farmacológico. Para tanto, é fundamental o conhecimento dos principais fármacos utilizados e seus respectivos benefícios e riscos, a fim de ponderar seu uso nos casos mais graves da doença. Nesse contexto, o presente trabalho aborda o tratamento medicamentoso da insônia em pacientes com doença de Alzheimer, explorando perfis farmacológicos e clínicos dos principais agentes. **Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Insônia; Tratamento farmacológico.

Abstract: Insomnia is an important neuropsychiatric disorder common in patients with Alzheimer's disease. Since there is a bidirectional relationship between insomnia and AD, symptomatic treatment can modify the course of the disease and should be valued, because of the possible worsening of cognitive and behavioral symptoms as a result of sleep disorders. Due to its complexity, it becomes a significant challenge for both patients and their caregivers and must involve a multidisciplinary approach and, in some cases, pharmacological treatment. Therefore, it is essential to know the main drugs used and their respective benefits and risks, in order to consider their use in the most serious cases of the disease. In this context, the present work addresses the drug treatment of insomnia in patients with Alzheimer's disease, exploring pharmacological and clinical profiles of the main agents. **Keywords:** Alzheimer's disease; Insomnia; Pharmacological

1 Acadêmico(a) da Escola de Medicina das Faculdades Souza Marques; Monitor de Farmacologia Básica.

2 Professora de Farmacologia (Básica e Clínica) da Escola de Medicina das Faculdades Souza Marques; Doutora pela UFRJ.

treatment.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência e um dos principais motivos relacionados com mortalidade e morbidade na população idosa [1]. Além da deterioração cognitiva, os sintomas neuropsiquiátricos são frequentes neste distúrbio, assim como em outras demências. A sintomatologia inclui: agitação, agressão, delírios, alucinações, delirium, paranoia, apatia, depressão, devaneios, desinibição e distúrbios do sono [2].

Distúrbios de sono-vigília são comuns em pacientes com demência, ou, mais recentemente, transtorno neurocognitivo maior, e tendem a progredir com a evolução da doença [3]. Estes podem ser precipitados por diversos fatores (alterações relacionadas à idade e à demência no ritmo circadiano, distúrbios primários do sono, fatores institucionais e ambientais, comorbidades e medicamentos) que exigem avaliação para a escolha do manejo adequado, seja farmacológico ou não [4].

Apesar da abordagem comportamental e não-farmacológica ser preferível no tratamento de insônia em pacientes demenciados, o tratamento farmacológico das alterações do sono na DA é muitas vezes necessário [4]. Apesar disso, deve ser ressaltado que o uso de in-

dutores de sono produz resultados inconsistentes e pode ser associado a efeitos colaterais importantes.

O presente artigo aborda o manejo farmacológico da insônia, um importante sintoma neuropsiquiátrico da DA, expondo orientações e alternativas de tratamento neste grupo de pacientes que podem melhorar não somente a qualidade de vida desses indivíduos como também da família e cuidadores. Também são abordadas as contra-indicações, recomendações e os níveis de evidência relacionados aos principais fármacos prescritos, assim como os riscos envolvidos, sobretudo em relação aos efeitos colaterais destes agentes.

Características histopatológicas e clínicas da doença de Alzheimer

A demência é uma síndrome caracterizada por deterioração adquirida das capacidades cognitivas que prejudica o desempenho das atividades cotidianas [5]. Esta síndrome provoca degeneração das funções mentais, como memória, linguagem, capacidades visuoespaciais, praxias, cálculo, julgamento e resolução de problemas [5]. Apesar de compartilharem uma variedade de sintomas, as demências tendem a variar em seu curso clínico e etiologia. Em relação à etiologia, já é possível identificar marcadores biológicos que refletem aspectos patológi-

cos centrais da doença e que são úteis na diferenciação das diversas causas [6].

A doença de Alzheimer, etiologia mais prevalente de demência, caracteriza-se, histopatologicamente, pela perda maciça sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral [7]. À necrópsia, a degeneração mais precoce e mais grave costuma ser observada no lobo temporal medial, córtex temporal inferolateral e núcleo basal de Meynert [8].

As características histopatológicas presentes no parênquima cerebral destes pacientes incluem placas neuríticas contendo β -amiloide ($A\beta$), acúmulo de $A\beta$ localizados nas paredes dos vasos sanguíneos no córtex e leptomeninges, acúmulo de filamentos anormais da proteína TAU e consequente formação de novos neurofibrilares [7]. Apesar da patogênese da doença de Alzheimer ainda ser incerta, todas as formas parecem compartilhar a superprodução e/ou baixo clearance dos peptídeos beta amiloides [1]. Há crescentes evidências sugerindo que as espécies de oligômeros amiloides solúveis podem causar disfunção celular e representam a molécula tóxica inicial na DA [8].

$A\beta$ é uma proteína derivada da proteólise de uma proteína

transmembrana maior, a proteína precursora amiloide (APP), quando ela é clivada pelas β e γ -secretases. A APP tem propriedades neurotróficas e neuroprotetoras. A proteína TAU liga-se aos microtúbulos e os estabiliza, sustentando o transporte axonal de organelas, glicoproteínas, neurotransmissores e outras substâncias importantes por todo o neurônio. Uma vez hiperfosforilada na DA, a TAU não pode mais se ligar adequadamente aos microtúbulos e se redistribuir do axônio para todo o citoplasma neuronal e dendritos distais, comprometendo sua função [8]. Em suma, a base molecular da DA, que corresponde aos achados patológicos típicos, parece estar intimamente relacionada à progressão da doença e de seus sintomas, tanto cognitivos como comportamentais.

Clinicamente a DA é uma doença heterogênea, com apresentação sintomática variada, mas que tipicamente apresenta comprometimento da memória e disfunção executiva que interfere diretamente na capacidade funcional diária do paciente [9]. Os sintomas neuropsiquiátricos tendem a estar correlacionados com estágios mais avançados nesta manifestação, em que há maior declínio da função cognitiva, porém podem surgir precocemente nas variantes atípicas da doença [10].

Os sintomas neuropsiquiátricos foram observados em alta preva-

lência dentre os pacientes com Doença de Alzheimer. A sintomatologia mais frequente é apatia, seguida de depressão, agressividade, ansiedade e distúrbios do sono [11]. Essa última manifestação clínica, em geral, é apresentada na forma de insônia, cuja definição designa uma dificuldade para iniciar o sono ou para se manter dormindo [12].

Insônia em Pacientes com Doença de Alzheimer

A insônia no paciente com DA pode ser secundária a causas situacionais, a efeitos adversos de alguns fármacos, ao uso de substâncias como o álcool, nicotina e cafeína e condições clínicas, sobretudo as crônicas, além de psiquiátricas. As três situações psiquiátricas mais associadas à insônia no idoso são ansiedade, depressão e demência [12].

A privação do sono interfere na capacidade de concentração, atenção e memória, aumenta a sonolência diurna e, por consequência, aumenta o risco de quedas e acidentes, além de causar fardos excessivos ao cuidador e desencadear impacto negativo no isolamento social e cognitivo tanto deste quanto do paciente [13]. A funcionalidade prática não é perturbada apenas nos adoecidos, mas também nos cuidadores, que também se sujeitam às alterações no padrão de sono e a consequente piora da qualidade de vida. Até mesmo a institucionaliza-

ção dos pacientes, que acarreta grande sofrimento nas esferas sociais e psicológicas do paciente e familiares, pode ser cogitada dado o grau de exaustão a qual os cuidadores são submetidos.

Por estes motivos é imprescindível o controle deste quadro, o qual desencadeia uma relação bidirecional entre a DA e os distúrbios do sono, uma vez que é capaz de exacerbar os sintomas cognitivos por meio do comprometimento dos processos de consolidação da memória dependentes do sono [figura 1].

Apesar de décadas de pesquisa, o tratamento sintomático neuropsiquiátrico na DA ainda carece de evidências robustas e aqueles usados mais frequentemente apresentam potenciais riscos para os pacientes [14]. Por esse motivo, há um direcionamento expressivo dos estudos para tratamentos não-farmacológicos que já demonstram benefícios, como: fototerapia, higiene do sono e TCC, com enfoque na redução de estímulos ambientais e medicamentosos subjacentes, a fim de atenuar os sintomas comportamentais [4].

A despeito dos riscos envolvidos no tratamento farmacológico da insônia e da suposta superioridade dos tratamentos não farmacológicos, estes últimos frequentemente não são suficientes quando empregados de maneira isolada para o

manejo deste sintoma. Sendo assim, é necessário conhecer as alternativas de tratamento farmacológico e seus respectivos benefícios e riscos, a fim de ponderar o uso destes agentes nos casos mais graves. O tratamento

da insônia não só melhora a qualidade do sono, como também parece influenciar positivamente na performance cognitiva dos pacientes com DA.

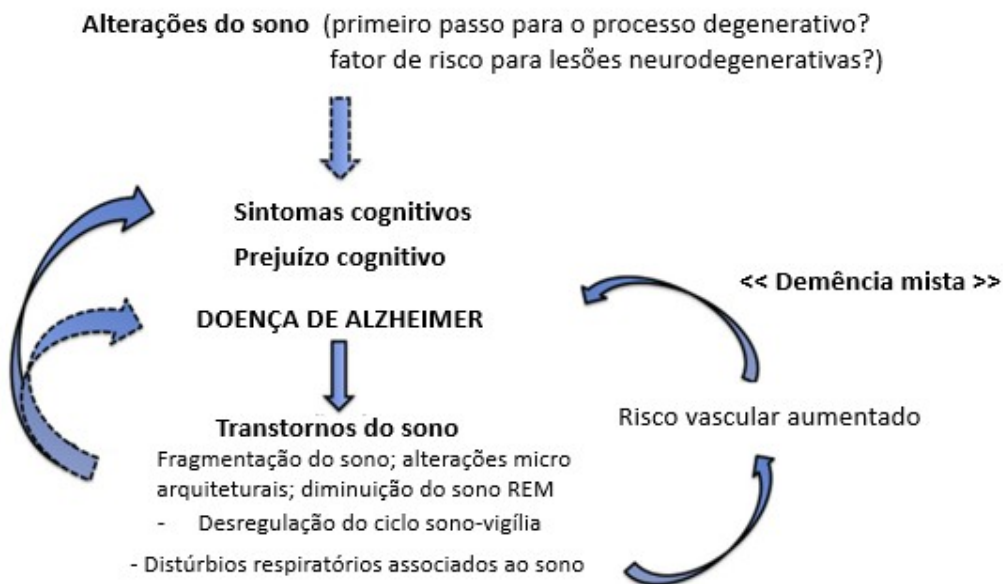


Figura 1. Possíveis interações entre transtornos do sono e Doença de Alzheimer (Adaptado de Peter-Derex et al., 2014) [10].

Perfis farmacológicos e clínicos do tratamento de insônia na DA

Como discutido anteriormente, é inegável a necessidade do manejo da insônia e regularização do ciclo circadiano nos pacientes que sofrem de DA. O seu adequado controle tem um potencial impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares e cuidadores e, portanto, deve ser explorado em diferentes formas de abordagem do

cuidado.

A linha farmacológica do tratamento da insônia é um dos pilares fundamentais para este fim ser alcançado, uma vez em que se conhece adequadamente as diferentes classes farmacológicas. Cabe ressaltar que o tratamento farmacológico nesses pacientes deve ser adaptado às necessidades específicas de cada um, baseado na avaliação médica completa.

As classes farmacológicas utili-

zadas são: Agonistas dos receptores de melatonina 1 e 2 (melatonina, ramelteon), Antagonistas dos receptores de orexina (Suvorexant e Lemborexant), Antagonista/inibidor dos receptores de serotonina 2, antidepressivo e hipnótico dose-dependente (Trazodona), Antagonista dos receptores de dopamina e serotonina (antipsicóticos atípicos), Inibidores da enzima acetilcolinesterase (Rivastigmina, Donepezila e Galantamina) e Moduladores alostéricos positivos de GABA (benzodiazepínicos e drogas Z).

Melatonina e Ramelteon: A melatonina endógena é secretada pela glândula pineal e atua principalmente no núcleo supraquiasmático para regular os ritmos circadianos; com isso, podendo facilitar o início do sono [15]. O reconhecimento do papel da melatonina no circuito sono-vigília propiciou o seu uso exógeno e de outros agonistas de seus receptores (ramelteon) para a indução do sono. No entanto, a máxima efetividade hipnótica depende do horário da administração, já que é influenciada pela fase do ritmo circadiano [16]. Por esse motivo, seu uso ganhou atenção nos últimos 10 anos como uma opção terapêutica para transtornos do sono em idosos e pacientes com DA. No entanto, revisões sistemáticas e metanálises sobre o tema mostram resultados heterogêneos, mesmo considerando adultos jovens sem demência. Estes

estudos fundamentados no uso de melatonina para o tratamento de distúrbios do sono em pacientes com DA são baseados nas evidências de que há redução dos níveis de melatonina endógena na fase pré-clínica da doença [17].

A revisão sistemática da Cochrane Database of Systematic Reviews de 2020, a exemplo, sintetizou que evidências de baixa qualidade sobre o uso de doses de até 10 mg durante 8 a 10 semanas de melatonina, à noite, apresentaram pouco ou nenhum efeito sobre o total do sono em período noturno e a razão entre sono durante o dia e à noite. Além disso, não foram encontradas evidências do uso de melatonina na qualidade do sono, na diminuição do tempo acordado após o início do sono, na quantidade de despertares durante a noite ou de duração média dos episódios de sono. Não foram reportados efeitos adversos graves pelo seu uso. O ramelteon é reconhecido por ser eficaz no combate à insônia transitória ou crônica, porém, quando no âmbito da doença de Alzheimer, a limitada informação disponibilizada não propôs evidências suficientes para afirmar sua eficácia [18].

A ausência de resposta pelo uso da melatonina pode ser explicada, em parte, pela deficiência de receptores de melatonina MT1 no sistema nervoso central dos pacientes com doença neurodegenerativa

[19]. Outra explicação seria a inclusão tanto de indivíduos com o perfil normal de secreção de melatonina, quanto de indivíduos com alteração na secreção de melatonina, uma vez que apenas indivíduos com níveis reduzidos do hormônio parecem se beneficiar da terapia de reposição [20].

Antagonistas dos receptores de Orexina: Apesar de ainda não disponíveis no Brasil, essa classe de medicamentos tem mostrado potencial para o tratamento de insônia inclusive em pacientes com DA. O bloqueio farmacológico dos receptores de orexina tem ações hipnóticas, uma vez que os antagonistas duais dos receptores de orexina (DORA), Suvorexant e Lemborexant bloqueiam os efeitos estabilizadores de vigília das orexinas, particularmente nos receptores de orexina 2 [15].

A revisão sistemática da Cochrane Database of Systematic Reviews de 2020 revela evidências de qualidade moderada quanto ao uso de antagonistas dos receptores de orexina na melhora do tempo de sono total e na diminuição dos despertares durante a noite. Estes parecem ser bem tolerados em estudos de curta duração, porém a experiência clínica neste grupo de pacientes é limitada, apresentando riscos que precisam ser revistos diante dos benefícios potenciais [18].

Trazodona: Trata-se de um fármaco

multifuncional com efeitos dose-dependentes, de forma que, em baixas doses possui efeito hipnótico, enquanto doses mais altas resultam em efeito antidepressivo. O efeito hipnótico deve-se a sua potente afinidade aos receptores 5HT_{2A}, atuando como um antagonista destes, assim como de outros receptores, como histamínicos H₁ e α 1-adrenérgicos, ainda que com afinidade moderada. O efeito antidepressivo, por sua vez, é justificado na propriedade do bloqueio de transportadores de serotonina (SERT) [21].

Embora seja aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration) apenas para uso no tratamento da depressão maior, a trazodona é amplamente utilizada “off-label” para controlar a agitação e a insônia na DA [22]. Estudos demonstraram que a trazodona administrada à noite por 2 semanas melhorou significativamente a qualidade do sono em pacientes com DA, aumentando o tempo total de sono noturno e a eficiência do sono por actigrafia. Não foram relatados efeitos adversos graves [18].

A literatura recente sugere uma associação entre o uso de trazodona e o retardo do declínio cognitivo na DA a partir de três mecanismos biológicos potenciais: (1) modulação da agregação patológica de beta-amilóide; (2) modulação da carga patológica de TAU; e (3) potencialização sináptica via antide-

pressivo. Os dois primeiros mecanismos foram mais estudados e parecem estar envolvidos nos benefícios relacionados à trazodona [17].

Em conclusão, entre as farmacoterapias para insônia na DA, a trazodona melhora a qualidade do sono a curto prazo em pacientes com DA e o uso a longo prazo parece ter efeitos benéficos adicionais na cognição [18].

Antipsicóticos Atípicos: Antipsicóticos de segunda geração com efeitos sedativos, como quetiapina e olanzapina, também podem ser administrados nestes pacientes, especialmente se acompanhados de comportamento agitado à noite. O efeito no sono é mais provavelmente associado à sedação e à atenuação dos demais sintomas neuropsiquiátricos do que a um efeito primário no sono. No entanto, seu uso na demência tem sido associado a eventos adversos graves, incluindo aumento do número de quedas, delirium, distúrbios metabólicos e, até mesmo, aumento da mortalidade, devido ao maior risco de alterações cardiovasculares e morte súbita, não sendo recomendados, exceto em situações de alto risco. Os efeitos anticolinérgicos de vários desses medicamentos também podem levar a uma piora da cognição [23] [24].

Anticolinesterásicos: Desde a introdução do primeiro inibidor da colinesterase, a maioria dos médicos

consideram as drogas colinérgicas, donepezila, galantamina e rivastigmina, a farmacoterapia de primeira linha para a doença de Alzheimer [25]. Todos eles são licenciados para doença de Alzheimer leve a moderada. As drogas têm propriedades farmacológicas ligeiramente diferentes, mas todas funcionam bloqueando a enzima acetilcolinesterase e, por consequência, inibem a degradação da acetilcolina, um importante neurotransmissor associado à memória [26]. Eles são considerados terapias sintomáticas e não são considerados neuroprotetores ou alteram a trajetória da doença subjacente [27].

Devido à importância dos efeitos da acetilcolina no sono, é pertinente explorar a possível eficácia dos anticolinesterásicos tanto no comprometimento cognitivo quanto no distúrbio do sono. Essas drogas são a base do manejo farmacológico do declínio cognitivo associado à DA. Embora pareça haver um efeito na arquitetura do sono, com aumento da duração do sono REM, como uso de donepezil e rivastigmina, o impacto geral dos inibidores da acetilcolinesterase no sono é limitado. O efeito dessa classe de agentes no sono independente de seus efeitos na função cognitiva é incerto e mais investigações são necessárias [24].

Evidências adicionais esclareceram os efeitos adversos dos anti-

colinesterásicos quando esses agentes são usados em longo prazo. Tais efeitos incluem anorexia, perda de peso, quedas, fraturas de quadril, síncope, bradicardia e aumento do uso de marcapassos cardíacos [28].

Benzodiazepínicos e Drogas Z: Dentre os agentes hipnóticos, os mais comumente usados são os benzodiazepínicos e os não-benzodiazepínicos (Drogas Z), os quais também são agonistas de sítios alostéricos que modulam positivamente a ação de GABA em GABA-A. Estes últimos agem de forma mais seletiva no sistema nervoso central e vários estudos têm mostrado a segurança e a efetividade do uso crônico (até 12 meses) desses fármacos no idoso, mas nenhum estudo no idoso com demência [16] [18].

Entretanto, o uso de benzodiazepínicos apresenta uma cascata de efeitos adversos que devem ser analisados antes de sua administração. Dentre estes, destacam-se: aumento do risco de quedas, sedação diurna, contribuição para a piora cognitiva, amnésia, insônia intensificada e alteração da arquitetura do sono em idosos, aumentando o estágio 2 do sono não REM [24]. Esses efeitos estão associados principalmente àqueles fármacos com maior meia-vida e com a presença de metabólitos ativos. Todos estão associados à dependência física e psicológica [16].

Embora os estudos randomizados controlados sobre sua eficácia

no tratamento de distúrbios do sono na DA sejam limitados, as Drogas Z parecem ter um perfil de segurança melhor do que os benzodiazepínicos tradicionais e se tornaram mais populares para tratamento da insônia. No entanto, não foi possível encontrar dados publicados de qualidade sobre o uso de hipnóticos sedativos benzodiazepínicos ou não-benzodiazepínicos no tratamento de distúrbios do sono na DA [29].

Interações medicamentosas

Torna-se importante destacar que nenhum dos fármacos descritos acima interagem com a Memantina, antagonista do receptor NMDA, importante componente frequentemente prescrito no tratamento de DA. Deve-se atentar para o fato de que os anticolinesterásicos (donepezila, galantamina e rivastigmina) interagem potencialmente com os antipsicóticos atípicos, aumentando a neurotoxicidade destes últimos, resultando em síndromes extrapiramidais severas. Por fim, todas as classes citadas (exceto os anticolinesterásicos) possuem propriedades sedativas e, quando utilizados concomitantemente, tendem a somar seus efeitos e, por isso, tal administração é contraindicada [30].

Conclusão

A insônia, como importante sintoma neuropsiquiátrico em pacientes com Doença de Alzheimer,

acarreta grande sofrimento e prejuízo funcional para os pacientes acometidos pela doença, assim como para os seus cuidadores. Nesse sentido, torna-se necessária a avaliação clínica meticulosa do quadro e a adesão precoce a medidas não farmacológicas e comportamentais. Entretanto, é de fundamental relevância conhecer as opções de tratamento medicamentoso, principalmente nos casos mais refratários, assim como o perfil farmacológico e clínico destes agentes e o respectivo nível de evidência que sustenta a sua aplicação.

A partir de uma análise crítica da literatura estudada, é possível determinar a utilidade clínica de diversos agentes habitualmente empregados na prática. A trazodona, assim como os antagonistas dos receptores de orexina, são os agentes com maior embasamento científico em relação aos efeitos benéficos do seu emprego, tanto na insônia, quanto na cognição a longo prazo. Já a melatonina e o ramelteon possuem ambos, evidências heterogêneas e, portanto, limitadas. Além disso, os estudos que demonstraram resultado favorável a sua administração contemplam evidências de baixa qualidade. Os anticolinérgicos, por sua vez, são a base do manejo do declínio cognitivo associado à DA e apresentam impacto limitado no sono. Por último, os antipsicóticos, benzodiazepínicos e

drogas Z são contraindicados pelos seus efeitos adversos alarmantes, sobretudo a sedação, efeito comum a todas as três classes medicamentosas.

Embora a trazodona e os antagonistas de receptores de orexina sejam considerados uma opção de tratamento para insônia nesses pacientes, sendo estes últimos com menor nível de evidências, vale ressaltar que se faz necessário estudos mais aprofundados e com mais recursos e dados para consolidar efetivamente a utilização desses fármacos.

Referências Bibliográficas

1. KEENE, C.; MONTINE, T.; KULLER, L. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. UpToDate, 2022. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 23/04/2023.
2. PRESS, D. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. UpToDate, 2022. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 23/04/2023.
3. ALVES, R. Distúrbios do Sono. In. NITRINI, R; BACHESCHI, LA. A Neurologia Que Todo Médico Deve Saber. 3ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. p. 363-371.
4. NEIKRUG, A; ANCOLI-ISRAEL, S. Sleep-wake disturbances and sleep disorders in patients with dementia. UpToDate. 2021. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>> Acesso em: 23/04/2023
5. SEELEY, W; MILLER, B. Demência. In. JAMESON, J. L. et al. Medicina Interna de Harrison. 20ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2020. p. 152-157.
6. SOUZA, LCD. et al. Biological markers of Alzheimer's disease. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 72, n. 3, p. 227-31, mar. 2014.

7. SERENIKI, A; VITAL, MA. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, n. 1, 2008.
8. SEELEY, W; MILLER, B. Doença de Alzheimer. In: JAMESON, JL. et al. *Medicina Interna de Harrison*. 20ª ed. Porto Alegre: AMGH; 2020. p. 3108-3114.
9. SCHELTENS, P. et al. Alzheimer 's disease. *The Lancet*, v. 397, n. 10284, p. 1577-1590, abr. 2016.
10. PETER-DEREX, L; et al. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep Medicine Reviews*, v. 19, p. 29-38, fev. 2014.
11. ZHAO, QF; et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 190, p. 264-271, jan. 2016.
12. SÁ, RM; MOTTA, LB.; OLIVEIRA, FJ. Insônia: prevalência e fatores de risco relacionados à população de idosos acompanhados em ambulatório. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, v.10, n. 2, p. 217-230, maio 2007.
13. LEE, DR; THOMAS, AJ. Sleep in dementia and caregiving—assessment and treatment implications: a review. *Int Psychogeriatr*, v. 23, n. 2, p. 190-201, mar. 2011.
14. LYKETSOS, C.G; CARRILLO, M.C; RYAN, J.M; et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 7, n. 5, p.532-539, set. 2011.
15. STAHL, S. STAHL. *Stahl psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.
16. SCORALICK, F. M. et al. Outpatient treatment of sleep disorders in Alzheimer patients. *Einstein (São Paulo)*, v. 13, n. 3, p. 430-434, jul. 2015.
17. FERINI-STRAMBI, L. et al. Therapy for Insomnia and Circadian Rhythm Disorder in Alzheimer Disease. *Current Treatment Options in Neurology*, v. 22, n. 4, p. 4, feb. 2020.
18. MCCLEERY, J.; SHARPLEY, AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2020, n. 11, nov. 2020.
19. WU YH, SWAAB DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer 's disease. *Sleep Med*, v. 8, n. 6, p. 623-636, set. 2007.
20. VAN SOMEREN, EJ. Melatonin treatment efficacy: for whom and for what? *Sleep Med*, v. 8, n. 3, p. 193-195, abr. 2007.
21. STAHL, SM. Mechanism of Action of Trazodone: a Multifunctional Drug. *CNS Spectrums*, v. 14, n. 10, p. 536-546, out. 2009.
22. GONÇALO, AM; VIEIRA-COELHO MA. The effects of trazodone on human cognition: a systematic review, v. 77, n. 11, p. 1623-1637, nov. 2021.
23. SCHNEIDER, LS; DAGERMAN, KS; INSEL, P. Risk of Death With Atypical Antipsychotic Drug Treatment for Dementia: Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *JAMA*, v. 294, n. 15, p. 1934-43, out. 2005.
24. SALAMI, O; LYKETSOS, C; RAO, V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, v. 26, n. 8, p. 771-82, ago. 2011.
27. BRASIL. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer*. Brasília: Ministério da Saúde, v. 285, 2017.
26. BIRKS, JS Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 2016, n. 3, 25 jan. 2006.
27. PRESS, D; ALEXANDER, M. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *UpToDate*, 2022. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 07/06/2023.
28. RABINS, PV; et al. Guideline Watch (October 2014): Practice Guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and Other Dementias. *FOCUS*, v. 15, n. 1, p. 110-28, jan. 2017.
29. TARIQ, SH; PULISSETTY, S. Pharmacotherapy for Insomnia. *Clinics in Geriatric Medicine*, v. 24, n.1, p. 93-105, fev. 2008.
30. MONZANI, F. et al. Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. *Clinical Interventions in Aging*, p. 1457, set. 2015.