

A RELAÇÃO ENTRE A PRIVAÇÃO DO SONO E A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Recebido em: 25/04/2023

Aceito em: 22/05/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i5.2023-039

Fillipe Silva Tourinho¹
Gabriel Vinícius Rodrigues da Silva²
Giovanni Tessarine Barbosa Bologna³
Breno Casellatto Rodrigues Almeida⁴
João Pedro Gontijo Andrade⁵
Samuel Lopes Toledo⁶
Evelise Aline Soares⁷
Gema Galgani de Mesquita Duarte⁸

RESUMO: Introdução: A privação de sono participa de diversos processos neuropatológicos, inclusive na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, demência progressiva e multifatorial com morbimortalidade crescente. Ademais, figura como um importante fator de risco modificável da mesma. Portanto, buscou-se analisar a produção científica relevante ao tema e averiguar essa correlação. Metodologia: Trata-se de uma revisão de literatura com artigos publicados entre os anos de 2017 e 2022 nas bases de dados PubMed e SCOPUS. Resultados: 13 artigos analisados, correspondentes a 87% da amostra, verificaram correlação entre a privação do sono e a algum elemento da fisiopatologia da Doença de Alzheimer, especialmente pelo acúmulo de placas extracelulares de β -amilóide e sua má depuração pelo sistema glinfático. Conclusão: A privação do sono possui forte papel nos processos neurodegenerativos, inclusive na Doença de Alzheimer. Estratégias de promoção de sono com boa duração e qualidade são necessárias e abrem novas perspectivas de medidas preventivas e efetivação de terapias modificadoras da doença, sendo necessários estudos com maiores populações e duração para a melhor compreensão dessa relação.

PALAVRAS-CHAVE: Sono; Privação de Sono; Doença de Alzheimer.

¹ Graduando em Medicina. Universidade Federal de Alfenas.

E-mail: fillipe.tourinho@sou.unifal-mg.edu.br

² Graduando em Medicina. Universidade Federal de Alfenas.

E-mail: gabrielvinicius.silva@sou.unifal-mg.edu.br

³ Graduando em Medicina. Universidade Federal de Alfenas.

E-mail: giovanni.bologna@sou.unifal-mg.edu.br

⁴ Graduando em Medicina. Universidade Federal de Alfenas.

E-mail: breno.almeida@sou.unifal-mg.edu.br

⁵ Graduando em Medicina. Universidade Federal de Alfenas.

E-mail: joao.gontijo@sou.unifal-mg.edu.br

⁶ Graduando em Medicina. Universidade Federal de Alfenas.

E-mail: samuel.toledo@sou.unifal-mg.edu.br

⁷ Doutora em Biologia Molecular e Morfofuncional. Universidade Federal de Alfenas.

E-mail: evelise.soares@unifal-mg.edu.br

⁸ Doutora em Saúde da Criança e do Adolescente. Universidade Federal de Alfenas.

E-mail: gemagalgani1@gmail.com

THE RELATIONSHIP BETWEEN SLEEP DEPRIVATION AND ALZHEIMER'S DISEASE: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: Introduction: Sleep deprivation is involved in various neuropathological processes, including the pathophysiology of Alzheimer's disease, a progressive and multifactorial dementia with increasing morbidity and mortality. Moreover, it is an important modifiable risk factor for Alzheimer's disease. Therefore, we sought to analyze relevant scientific production on the subject and investigate this correlation. Methodology: This is a literature review of articles published between 2017 and 2022 in the databases PubMed and SCOPUS. Results: 13 articles analyzed, corresponding to 87% of the sample, found a correlation between sleep deprivation and some element of the pathophysiology of Alzheimer's disease, especially through the accumulation of extracellular β -amyloid plaques and their poor clearance by the glymphatic system. Conclusion: Sleep deprivation plays a strong role in neurodegenerative processes, including Alzheimer's disease. Sleep promotion strategies with good duration and quality are necessary and open new perspectives for preventive measures and effective implementation of disease-modifying therapies, requiring studies with larger populations and duration for better understanding of this relationship.

KEYWORDS: Sleep; Sleep Deprivation; Alzheimer Disease.

LA RELACIÓN ENTRE LA PRIVACIÓN DEL SUEÑO Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: UNA REVISIÓN INTEGRADORA

RESUMEN: Introducción: La privación de sueño está implicada en diversos procesos neuropatológicos, incluyendo la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, una demencia progresiva y multifactorial con una morbilidad y mortalidad crecientes. Además, es un importante factor de riesgo modificable de la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, buscamos analizar la producción científica relevante sobre el tema e investigar esta correlación. Metodología: Se trata de una revisión bibliográfica de artículos publicados entre 2017 y 2022 en las bases de datos PubMed y SCOPUS. Resultados: En 13 artículos analizados, correspondientes al 87% de la muestra, se encontró una correlación entre la privación de sueño y algún elemento de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer, especialmente a través de la acumulación de placas β -amiloides extracelulares y su pobre aclaramiento por el sistema glinfático. Conclusiones: La privación de sueño desempeña un papel importante en los procesos neurodegenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer. Estrategias de promoción del sueño con buena duración y calidad son necesarias y abren nuevas perspectivas para medidas preventivas e implementación efectiva de terapias modificadoras de la enfermedad, requiriendo estudios con mayor población y duración para una mejor comprensión de esta relación.

PALABRAS CLAVE: Sueño; Privación de Sueño; Enfermedad de Alzheimer.

1. INTRODUÇÃO

O sono, no ser humano, compõe um dos três grandes determinantes da saúde, no tripé também composto por alimentação e exercício físico (SHECHTER; GRANDNER; ST-ONGE, 2014). Esse processo fisiológico desempenha um papel essencial no organismo, permitindo a manutenção de suas funções básicas e sua homeostase,

destacando-se na fixação de memória e no restabelecimento energético para as funções do metabolismo (PACHECO et al., 2021). Além disso, o sono proporciona um suporte neural adequado, o que possibilita a reparação dos danos inerentes à fase de vigília do ciclo circadiano (ALDABAL; BAHAMMAM, 2011).

Segundo (BISHIR et al., 2020) “A privação do sono ocorre quando há redução no tempo de sono abaixo da necessidade basal de um indivíduo”. Para além, a má qualidade do sono e sua privação são prejudiciais aos mais diversos sistemas, dentre eles o imunológico, diminuindo sua eficácia e promovendo o aumento de biomarcadores da inflamação patológica (SLAVISH et al., 2020). Dessa forma, pesquisas com essa temática são justificadas por alertarem os indivíduos quanto a importância de uma boa higiene do sono e lhes proporcionarem uma melhor qualidade de vida.

Além disso, a privação do sono traz consequências diretas para o cérebro (MCEWEN 2006), sendo imprescindível para uma boa qualidade de vida que essa função vital não seja negligenciada. Nesse contexto, a doença de Alzheimer resulta de um processo degenerativo cerebral progressivo e multifatorial, em que o distúrbio de sono não é o único, mas um elemento que exerce importante papel.

Por conseguinte, a privação e a má qualidade do sono representam possíveis implicações na fisiopatologia da doença de Alzheimer (DA) (VILLAIN; DUBOIS, 2019), cuja importância revela-se ao compreender que, dentre as demências, é o fator desencadeante de maior destaque (WANG; HOLTZMAN, 2020). Nessa doença, ocorre formação de placas extracelulares neuropatológicas de proteína β -amilóide, acometendo grandes áreas do cérebro e hipocampo, a qual conforme difundida e popularmente reconhecida, é caracterizada por comprometimento cognitivo e perda de memória, principalmente da episódica (WANG; HOLTZMAN, 2020).

Outrossim, a DA apresenta morbimortalidade cada vez mais prevalente (UDDIN e et al., 2020), o que torna imperiosa a compreensão da dinâmica entre fatores de risco modificáveis e a neuropatologia da doença, no intuito de abrir novas perspectivas em prevenção e tratamento dos indivíduos afetados e predispostos. Diante do impacto dessa enfermidade na vida dos indivíduos, de sua crescente prevalência e da relevância do tema, realizou-se uma revisão integrativa de literatura que busca elucidar as correlações entre sono e essa doença.

Desse modo, o presente estudo tem como objetivo analisar a produção científica relevante ao tema e averiguar a relação entre distúrbios de sono e o desencadeamento da

doença de Alzheimer. Com isso, espera-se trazer conclusões pertinentes à temática escolhida com argumentos consistentes baseados nos trabalhos encontrados.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa em que foi realizada a busca ativa por publicações acadêmicas nos indexadores de trabalhos científicos SCOPUS e PubMed. O método escolhido se deve à possibilidade de condensar dados a respeito da temática em questão de forma regrada e ampla (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Com esse propósito, estabeleceu-se limite de artigos publicados entre os anos de 2017 até 2022, a fim de abranger bom quantitativo de publicações e, ao mesmo tempo, dispor de uma literatura atualizada. Na busca, utilizou-se dos descritores controlados “sleep”, “sleep deprivation”, “alzheimer 's disease” associados ao operador booleano “and”.

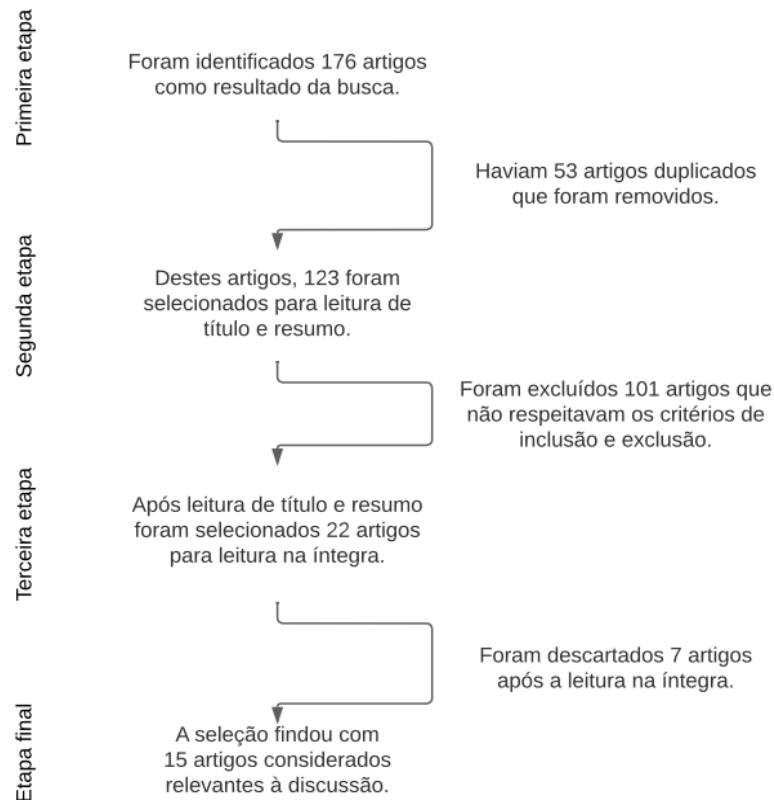
Definiram-se os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados na íntegra, disponíveis eletronicamente, em português e/ou inglês, cujos resultados privilegiassem aspectos relacionados à relação entre privação de sono e fisiopatologia da Doença de Alzheimer em pacientes saudáveis.

Como resultado da busca já supracitada, foram obtidos 56 artigos no PubMed e 120 artigos no SCOPUS, após retirada dos artigos expostos nas duas bases de dados restaram 31 artigos no Pubmed e 92 artigos no SCOPUS, totalizando 123 artigos.

Na etapa seguinte, foram lidos os títulos e resumos dos trabalhos filtrados dos quais foram excluídos editoriais, cartas ao editor, opiniões de especialistas, dissertações, teses, relatos de caso, séries de casos, estudos reflexivos, estudos em animais e aqueles realizados em pessoas com menos de 18 anos, dessa forma restaram 22 artigos aptos para leitura completa.

Por fim, após a leitura dos textos na íntegra, partiu-se de um conjunto de 15 artigos que se enquadraram na temática da relação entre privação de sono e Doença de Alzheimer, com depuração de informações pertinentes ao assunto, e essas informações que moldaram o presente trabalho. A figura 1 demonstra o fluxograma que representa o processo de seleção dos artigos utilizados neste estudo.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos. Alfenas-MG, Brasil, 2023



3. RESULTADOS

Após a leitura na íntegra dos artigos, observou-se que 13 deles, o que representa 87% do total, correlacionaram a privação de sono com algum grau nos mecanismos patogênicos da doença de Alzheimer. Dessa maneira, alguma das relações apresentadas pelos trabalhos apontam que junto a fatores genéticos e ambientais, a privação de sono, seja ela curta, crônica, parcial ou total, gera um impacto na a depuração de β -amilóide no cérebro humano, ou mesmo, na elevação sérica de t-tau, dentre outros mecanismos capazes de deflagrar na doença de Alzheimer.

Com o fito de apresentar os resultados das principais considerações dos artigos previamente separados para análise, construiu-se a **tabela 1**, contendo os seguintes dados, em suas respectivas colunas: autores e ano de publicação, título, revista, objetivo do estudo, principais conclusões apresentadas no artigo.

Tabela 1. Principais considerações dos artigos selecionados. Alfenas-MG, Brasil, 2023

Autor/ Ano	Título	Revista	Objetivo	Principais conclusões
Muto V (2021)	Alzheimer's disease genetic risk and sleep phenotypes in healthy young men: association with more slow waves and daytime sleepiness	Sleep Research Society	Avaliar se os escores de risco poligênico em todo o genoma para a doença de Alzheimer se associam a fenótipos de sono em adultos jovens, décadas antes do início típico dos sintomas.	Ondas lentas de sono mais densas e/ou intensas associam-se à doença de Alzheimer em homens hígidos, reforçando a ideia de que o sono pode ser alvo de intervenção dessa doença.
Shokri-Kojiro E (2018)	β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation	PNAS	Avaliar os efeitos da privação de uma noite de sono na carga de β -amilóide em controles saudáveis para investigar se o sono afeta a depuração de β -amilóide do cérebro humano	Expõe evidências preliminares de que o sono pode influenciar a depuração de β -amilóide no cérebro.
Chen DW (2018)	Cerebrospinal Fluid Amyloid- β Levels are Increased in Patients with Insomnia	Journal of Alzheimer's Disease	Revelar os efeitos potenciais dos distúrbios crônicos do sono na patogênese da doença de Alzheimer, através da avaliação dos níveis líquóricos de β -amilóide em pacientes com distúrbios crônicos do sono	Os distúrbios crônicos do sono podem induzir a interrupção do metabolismo de β -amilóide no cérebro, aumentando assim o risco de desenvolver doença Alzheimer
Benedict C (2020)	Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men	Neurology	Determinar se a perda aguda de sono altera os perfis plasmáticos diurnos de biomarcadores associados à doença de Alzheimer	A perda de sono resulta em aumento dos níveis sanguíneos de t-tau, podendo prejudicar a saúde cerebral
Thomas J (2020)	Effects of long-term sleep disruption on cognitive function and brain amyloid- β burden: A case-control study	Alzheimer's Research & Therapy	Investigar a associação entre a interrupção do sono a longo prazo induzida pelo trabalho, a função cognitiva e a carga cerebral de β -amilóide	A interrupção do sono de longo prazo induzida pelo trabalho não comprometeu a função cognitiva, nem elevou os níveis cerebrais de β -amilóide global. Ademais, a perda de sono só pode aumentar o risco de doença de Alzheimer junto a outros fatores.
Lucey B P (2018)	Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics.	Annals of Neurology	Investigar diferenças nos níveis de β -Amilóide no líquor de pacientes com noites de sono normais, em uso de Oxibato de Sódio ou privados de sono	A privação de sono aumentou os níveis de β -Amilóide nos pacientes privados de sono em comparação ao grupo controle.
Kapadia, A (2020)	Intersection between sleep and neurovascular coupling as the driving pathophysiology of Alzheimer's disease	Medical Hypotheses	Levanta a hipótese de que a relação entre privação de sono e doença de Alzheimer ocorre pelo prejuízo no sistema neurovascular, diminuindo a depuração de β -Amilóide.	Propõe que a hipótese levantada justifica a fisiopatologia do Alzheimer e possui respaldo na literatura.
Lloret M A (2020)	Is sleep disruption a cause or consequence of Alzheimer's disease? Reviewing its possible role as a biomarker	International Journal of Molecular Sciences	Investigar se as alterações do sono figuram como causa ou consequência da doença de Alzheimer e propor biomarcadores relacionados com o sono e a fisiopatologia da doença.	Certos padrões oscilatórios do sono estão relacionados com o aumento de biomarcadores da neuropatologia do Alzheimer, sendo essas alterações tanto causa quanto consequência da doença.

Thomas J (2020)	Long-Term Occupational Sleep Loss and Post-Retirement Cognitive Decline or Dementia	Dementia and Geriatric Cognitive Disorders	Investigar se longos períodos de privação de sono relacionados à atividade laboral (privação extrínseca), possuem impacto tardio, como perda cognitiva, sinais de demência e qualidade atual do sono.	Longos períodos de privação de sono devido a atividades laborais não causaram impacto em escores de função cognitiva ou sinais e sintomas de demência.
Chauan P S (2021)	Modifiable risk factors associated with alzheimer's disease with special reference to sleep disturbance	CNS and Neurological Disorders	Investigar fatores de risco modificáveis associados à doença de Alzheimer, especialmente os ligados ao sono, como Apneia Obstrutiva do Sono, transtorno do ritmo circadiano, insônia e duração total do sono	A abordagem terapêutica dos fatores de risco modificáveis relacionados ao Alzheimer, especialmente a insônia, possui limitações em eficácia e no perfil de segurança.
Olsson M (2018)	Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease.	Sleep	Investigar o efeito cumulativo de cinco noites consecutivas de privação parcial de sono em um painel de biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) em adultos saudáveis.	A privação parcial do sono se associou a um aumento de 27% das concentrações de orexina no LCR. Não foram relatadas mudanças nos biomarcadores do LCR para deposição amilóide, lesão neuronal ou ativação astrogliar.
Wei M (2017)	Sleep Deprivation Induced Plasma Amyloid-beta Transport Disturbance in Healthy Young Adults	Journal of Alzheimer's Disease	Caracterizar o efeito a curto prazo de privação total de sono nas concentrações plasmática de proteína β -amilóide	Privação de sono leva ao aumento nos níveis plasmáticos de proteína β -amilóide o que pode ser causado pelo estresse oxidativo e prejuízo no metabolismo da proteína.
Minakawa E N (2019)	Sleep disturbance as a potential modifiable risk factor for Alzheimer's disease.	International Journal of Molecular Sciences	Analisar a relação causal entre sono prejudicado e doença de Alzheimer, considerando os mecanismos celulares e moleculares pertinentes.	Interrupção da atividade de ondas lentas aumenta os níveis de proteína β -amilóide de forma aguda, e sono de baixa qualidade por vários dias seguidos aumenta as concentrações da proteína tau, proteínas de origem neuronal.
Ju Y E S (2017)	Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-beta levels.	BioMed research international	Compreender as alterações em vias e proteínas relacionadas com desordens neurológicas que são negativamente alteradas por transtornos do sono.	Desordens do sono desempenham um papel importante no desenvolvimento de doenças neurológicas.
Sadegh Mousavi S (2020)	The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease.	Journal of Neuroinflammation	Demonstrar o possível papel da insônia e desordens de sono na patogênese e progressão da doença de Alzheimer.	Informações depuradas sugerem a influência da insônia em deficiências de memória e na neuro patogênese da doença de Alzheimer.

4. DISCUSSÃO

Diante dos resultados apresentados, faz-se necessário elucidar os demais tópicos relevantes a essa revisão, expressos nos trabalhos selecionados, no tocante à relação entre a privação de sono, nas mais diversas manifestações, e a doença de Alzheimer (DA), seja no perfil quantitativo de prevalência ou na presença desregulada de biomarcadores nos indivíduos analisados.

Muto V (2021) aponta o papel da genética para a DA associada à eletrofisiologia do sono e à sonolência diurna em 363 indivíduos jovens de 18 a 31 anos e saudáveis, em que nessa faixa etária os biomarcadores normalmente estariam negativos para a DA. Além disso, o estudo refere que a ligação entre os escores de risco poligênico para a doença de Alzheimer e a energia de ondas lentas pode ser mais provável do que entre a doença de Alzheimer e o quociente de inteligência ou a educação. Contudo, ressalta que o tamanho da amostra não é significativo e que não há inclusão de amostras de replicação, desse modo, o estudo é apenas uma prova de conceito com vínculo de possibilidade para doença de Alzheimer e sono.

Shokri-Kojiro E (2018) apresenta indícios de que o sono pode influenciar na depuração de β -amilóide no cérebro humano - em especial no hipocampo, o qual é considerado uma área sensível ao desenvolvimento da doença Alzheimer - e também pode ser um objeto de atuação na prevenção da DA. Apontamentos esses concluídos através da análise de 20 indivíduos saudáveis, após análises imagéticas desses indivíduos em privação de uma noite de sono. Além disso, os autores enfatizam a necessidade de um repouso quantitativo e qualitativo apropriado para que o cérebro desempenhe adequadamente suas atividades. Olsson M, (2018) também versa sobre a hipótese da influência do sono no acúmulo de β -Amilóide no sistema nervoso, podendo ser resultado tanto do aumento da produção desse metabólito quanto da redução do *clearance* do mesmo.

Para Chen DW (2018) os distúrbios do sono podem prejudicar o metabolismo cerebral de β -amilóide e levar ao surgimento da DA. Esses achados foram obtidos através da análise de um questionário pelo período de 1 ano em 23 pacientes diagnosticados com insônia e 23 pacientes hígidos para controle, em que os níveis líquóricos de β -amilóide do tipo 42 - marcador importante para a DA - foram significativamente maiores no grupo com insônia do que no dos pacientes saudáveis. Entretanto, o artigo sinaliza algumas limitações, como o tamanho amostral reduzido e seu caráter transversal, que impacta seus achados por não conseguir estabelecer causalidade entre o fator que é a privação de sono

e a consequente evolução do indivíduo para a DA.

Em contraste com a maioria dos trabalhos selecionados, Benedict C (2020) relatou que a perda aguda de sono não demonstrou aumento significativo na proteína β -amilóide, mas que ela levou ao aumento dos níveis sanguíneos de t-tau, esses dados foram encontrados através do estudo desses biomarcadores em 15 homens hígidos. Além disso, o artigo apresenta dados que evidenciam alterações diurnas, independentes do sono, nos biomarcadores da DA, e dessa forma faz-se aparente a etiopatogenia multifatorial da DA. Ademais, foi sugerido que mesmo em indivíduos mais jovens, a perda de sono pode ter efeitos prejudiciais na saúde do cérebro, com alterações que promovem lesões aos neurônios e o desenvolvimento da DA.

O estudo de Olsson M (2018) também não observou aumento acentuado dos biomarcadores comumente relacionados com a DA tais quais proteína β -Amilóide e sinalizadores de lesão neuronal ao passo que foi observado um acréscimo de 27% nas concentrações de orexina nas amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR) coletadas de 10 indivíduos saudáveis após cinco noites consecutivas de privação parcial de sono. Segundo o estudo o aumento de orexina (que é um neuropeptídeo associado à regulação do sono) é frequentemente relacionado à DA, os autores admitem ainda que a manutenção de níveis estáveis de β -Amilóide pode ser explicada tanto pela insuficiência da privação parcial de sono praticada como pela coleta de amostras de LCR logo após o despertar, uma vez que é notável a alteração deste importante biomarcador ao longo do dia.

Já Thomas J (2020), manifestou em sua pesquisa que, a interrupção do sono de longo prazo, devido a atividades laborais, não foi capaz de comprometer a função cognitiva dos 19 adultos de 48 a 60 anos selecionados no estudo, nem elevou os níveis cerebrais de β -amilóide global deles. Ademais, o artigo expôs que esse distúrbio de sono somente elevaria o risco para o desenvolvimento da doença de Alzheimer em conjunto com outros fatores. Todavia, o autor relata que detinha uma amostra de poucos indivíduos e que os resultados encontrados por ele não refutam as hipóteses levantadas em seu objetivo. Desta maneira, o trabalho também não é suficientemente capaz de desprezar os resultados favoráveis a relação entre privação de sono e a doença de Alzheimer demonstrada em outros estudos.

Em contrapartida ao autor anteriormente citado, o trabalho de Sadeghmousavi S (2020) expõe de forma clara a relação entre privação de sono ou insônia e a patogênese da DA, além dos efeitos decisivos dos distúrbios do sono no agravamento dos seus sintomas. O autor estabelece que o sono é um importante processo regulador da

inflamação e que seu prejuízo promove, entre outros processos, a neuroinflamação. O recrutamento de leucócitos e células T, a ativação de células da glia e a secreção de mediadores inflamatórios (como interleucinas e fatores de necrose tumoral) acontece em resposta ao acúmulo de proteínas tau e β -amilóide. A resposta inflamatória em detrimento da presença desses metabólitos leva à degeneração neural, a exemplo do que se observa não só na DA como na doença de Parkinson e na degeneração com corpos de Lewy.

Lucey B P (2018), investigou 20 participantes entre 30 a 60 anos divididos em 3 grupos: privados de sono por 36 horas, em uso de Oxibato de Sódio (um medicamento hipnótico que aumenta o sono de ondas lentas) e controle. Foi colhido o LCR de todos os indivíduos por cateter lombar de demora e mediu-se a cinética da β -Amilóide. O grupo em privação de sono teve aumento de 25 a 30% nos níveis de β -Amilóide tipos 38, 40 e 42. Chegou-se à conclusão de que a privação de sono aumenta o risco de doença de Alzheimer pelo mecanismo de aumento da produção da β -Amilóide. Os grupos controle e Oxibato de Sódio não tiveram diferenças significativas.

Ainda sobre o sono de ondas lentas constatou-se, com Ju, Y E S (2017), que a interrupção do repouso durante a fase de ondas lentas aumenta agudamente os níveis de β -Amilóide no LCR, e que vários dias consecutivos de sono baixa qualidade elevam as concentrações da proteína tau.

Kapadia, A (2020) levanta a hipótese de que a deficiência do sistema neurovascular resultante da privação de sono, e também do processo natural de envelhecimento, inicia uma cascata que resulta na depuração ineficaz da β -Amilóide, o que justificaria a fisiopatologia do Alzheimer por um mecanismo de ineficiência de *clearance*. Minakawa E N (2018) complementa afirmando que o sono pode ser um alvo terapêutico tendo em vista que a alteração homeostática pode promover a formação de proteínas defeituosas pró-agregantes e, portanto, tóxicas, ainda que mais estudos sobre a relação específica entre sono proteostase sejam desejados.

Minakawa E N (2018) propõe que terapêuticas visando o sono de qualidade podem promover a proteostase (equilíbrio entre a produção de metabólitos e o *clearance* dos mesmos) no sistema nervoso, prevenindo ou até mesmo revertendo processos neurodegenerativos. O estudo de Vieira B N (2021) elenca a importância da higiene do sono, ou seja, a remoção de quaisquer estressores que possam perturbar o repouso em sua duração, constância e qualidade. Tanto variáveis biológicas (prática de atividade física, fármacos, estresse, apneia obstrutiva do sono etc.) quanto elementos externos (uso de aparelhos emissores de luz, poluição sonora, ocupações laborais noturnas, rotina e outros)

são relevantes para que o sono seja adequadamente profundo e reparador, logo a importância de manejar tais estressores na medida do possível.

Para Lioret M A (2020), as alterações no sono - como insônia, apnéia obstrutiva do sono, poucas horas de sono - ocorrem tanto no processo natural do envelhecimento quanto na DA, porém, determinados padrões oscilatórios dos diferentes estágios do sono estão relacionados com o aumento de biomarcadores participantes da neuropatologia da doença. Esses padrões podem figurar como futuros e importantes biomarcadores da DA, uma vez que os usados atualmente dependem de métodos invasivos, como a punção lombar. Também, concluiu-se que a fisiopatologia da doença possui mecanismos diversos, respiratórios, por acúmulo de β -Amilóide e por ineficiência do sistema glinfático, este último, em consonância com o trabalho de Kapadia, A (2020).

No trabalho de Thomas J (2020), foi investigado se a privação e a interrupção do sono, ocorridas ao longo de 25 anos de atividades laborais (marinheiros aposentados, que exerciam jornadas de trabalho extensas e irregulares), afetariam a vida longa desses indivíduos. Foram investigados 50 ex-marinheiros com idade média de 71 anos, sendo aplicados escores de capacidade cognitiva, qualidade de vida, sintomas de demência, e qualidade atual de sono e humor. Em dissonância aos outros artigos citados, não foram encontradas alterações com significância estatística. Vale ressaltar que o artigo analisou perda extrínseca de horas de sono, enquanto a maioria dos estudos focaram em problemas intrínsecos do sono. Foi também levantada a hipótese de que 3 noites bem dormidas poderiam ter sido compensatórias após uma semana de sono ruim.

Chauan P S (2021) destacou diversos fatores de risco para a Doença de Alzheimer relacionados ao sono, assim como a importância do manejo de cada um deles. Em consonância com Lioret M A (2020), foram destacados como importantes fatores de risco modificáveis a apnéia obstrutiva do sono, o transtorno do ritmo circadiano e a insônia. Na abordagem e tratamento dessas condições, ressaltou-se que o foco deve estar em prevenir o uso de fármacos que podem causar complicações aos pacientes, como quedas e prejuízos cognitivos adicionais. Haja vista que muitas estratégias de tratamento atuais possuem limitações em eficácia e segurança e novas abordagens não farmacológicas têm demonstrado significativamente menor risco, faz-se necessária maior investigação das mesmas, haja visto seu grande potencial ao cenário da prevenção da DA.

Destarte, essa revisão observou que grande parte dos estudos demonstrou clara limitação de amostragem, além de um baixo tempo de análise dos objetos de estudos. Ademais, os artigos que não demonstraram correlação entre sono e doença de Alzheimer

também foram limitados nos aspectos supracitados, e este fator ressalta, tal como apontado pelo estudo de Lioret M A (2020), a necessidade de novos biomarcadores seguros e não invasivos para a investigação da DA.

5. CONCLUSÃO

A maioria dos artigos analisados demonstrou correlação entre a privação de sono e a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, ainda que 2 trabalhos, 13% do total, não tenham verificado tal correspondência. A proteína β -Amilóide estabelece-se como principal agente nessa conjuntura, apresentando concentrações elevadas no LCR dos indivíduos analisados pela privação total ou parcial de sono, ademais, sua deposição em placas extracelulares insolúveis dado o aumento do estresse oxidativo é um fator chave para desenvolvimento e progressão da doença (WEI et al., 2017).

Portanto, percebe-se que existe íntima relação entre a privação de sono e a fisiopatologia da Doença de Alzheimer. Essa relação ocorre, principalmente, pela diminuição da eficiência do sistema glnfático, resultando em um comprometimento do *clearance* de metabólitos, que favorece o acúmulo patológico de β -Amilóide e outros resíduos. Tendo-se em conta, ainda, que a privação de sono, um dos mais importantes agentes causais na degeneração neural, é um fator de risco modificável, torna-se imprescindível a investigação de estratégias de manejo dessa problemática que sejam mais eficazes e seguras aos pacientes (CHAUHAN et al., 2021).

Desse modo, os resultados do presente estudo demonstram que o empenho por parte da comunidade científica sobre essa relação poderia proporcionar avanços que respaldariam as atuais hipóteses de degeneração neural das demências, especialmente da DA, e repercutiriam na prevenção desse quadro degenerativo e na qualidade de vida da população predisposta. Além disso, deve-se entender que o sono de duração adequada e de qualidade deve ser objeto de busca e atuação, tanto como medida antecipatória quanto como terapia modificadora da doença de Alzheimer. (MINAKAWA; WADA; NAGAI, 2019)

Em suma, o presente trabalho evidenciou, através dos artigos analisados, uma vinculação relevante entre os objetos da pesquisa, e destaca um panorama animador, para o papel da higiene do sono como agente de prevenção e promoção de uma melhor qualidade de vida aos pacientes suscetíveis à doença de Alzheimer. Todavia, com essa revisão foi possível observar que grande parte dos estudos demonstrou clara limitação de amostragem, por vezes justificada pelas técnicas diagnósticas invasivas e

desconfortáveis exigidas, além de um baixo intervalo temporal de análise dos estudos. Recomenda-se, assim, que futuros trabalhos se dediquem ainda mais sobre essa problemática, lançando mão de metodologias longitudinais com maiores populações e priorizem biomarcadores acessíveis por métodos de mensuração menos invasivos do que os atuais.

REFERÊNCIAS

- ALDABAL, Laila; BAHAMMAM, Ahmed S. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *The open respiratory medicine journal*, v. 5, p. 31, 2011.
- BENEDICT, Christian et al. Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men. *Neurology*, v. 94, n. 11, p. e1181-e1189, 2020.
- BISHIR, Muhammed et al. Sleep deprivation and neurological disorders. *BioMed research international*, v. 2020, 2020.
- CHAUHAN, Pallavi S. et al. Modifiable risk factors associated with Alzheimer's disease with special reference to sleep disturbance. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*, v. 20, n. 7, p. 594-601, 2021.
- CHEN, Dong-Wan et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β levels are increased in patients with insomnia. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 61, n. 2, p. 645-651, 2018.
- DAULATZAI, Mak Adam. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: Key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Journal of neuroscience research*, v. 95, n. 4, p. 943-972, 2017.
- ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Reme: Revista Mineira de Enfermagem*, v. 18, n. 1, p. 09-11, 2014.
- JU, Yo-El S. et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*, v. 140, n. 8, p. 2104-2111, 2017.
- KAPADIA, Anish; MIRRAHIMI, Arash; DMYTRIW, Adam A. Intersection between sleep and neurovascular coupling as the driving pathophysiology of Alzheimer's disease. *Medical hypotheses*, v. 144, p. 110283, 2020.
- KILLICK, Roo; BANKS, Siobhan; LIU, Peter Y. Implications of sleep restriction and recovery on metabolic outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 97, n. 11, p. 3876-3890, 2012.
- LLORET, Maria-Angeles et al. Is sleep disruption a cause or consequence of Alzheimer's disease? Reviewing its possible role as a biomarker. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 3, p. 1168, 2020.
- LUCEY, Brendan P. et al. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. *Annals of neurology*, v. 83, n. 1, p. 197-204, 2018.
- MCEWEN, Bruce S. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load. *Metabolism*, v. 55, p. S20-S23, 2006.
- MINAKAWA, Eiko N.; WADA, Keiji; NAGAI, Yoshitaka. Sleep disturbance as a potential modifiable risk factor for Alzheimer's disease. *International journal of molecular sciences*, v. 20, n. 4, p. 803, 2019.

MUTO, Vincenzo et al. Alzheimer's disease genetic risk and sleep phenotypes in healthy young men: association with more slow waves and daytime sleepiness. *Sleep*, v. 44, n. 1, p. zsa137, 2021.

OLSSON, Martin et al. Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *Sleep*, v. 41, n. 5, p. zsy025, 2018.

PACHECO, Munique dos Santos Costa et al. Distúrbios do sono e estados de humor em pilotos civis. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 25, n. 3, 2021.

SADEGHMOUSAVI, Shaghayegh et al. The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease. *Journal of neuroinflammation*, v. 17, n. 1, p. 289, 2020.

SLAVISH, Danica C. et al. Intraindividual variability in sleep and levels of systemic inflammation in nurses. *Psychosomatic medicine*, v. 82, n. 7, p. 678, 2020.

SHECHTER, Ari; GRANDNER, Michael A.; ST-ONGE, Marie-Pierre. The role of sleep in the control of food intake. *American journal of lifestyle medicine*, v. 8, n. 6, p. 371-374, 2014.

SHOKRI-KOJORI, Ehsan et al. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 115, n. 17, p. 4483-4488, 2018.

THOMAS, Jana et al. Effects of long-term sleep disruption on cognitive function and brain amyloid- β burden: a case-control study. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 12, p. 1-12, 2020.

THOMAS, Jana; OVEREEM, Sebastiaan; CLAASSEN, Jurgen AHR. Long-term occupational sleep loss and post-retirement cognitive decline or dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 48, n. 1-2, p. 105-112, 2019.

UDDIN, Md Sahab et al. Exploring the Role of CLU in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*, p. 1-12, 2020.

VIEIRA, Beatriz Nascimento et al. Qualidade do sono e fatores associados em idosos não-institucionalizados em Rio Verde, Goiás. *J. Health NPEPS*, p. 1-16, 2021.

VILLAIN, Nicolas; DUBOIS, Bruno. Alzheimer's disease including focal presentations. In: *Seminars in Neurology*. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 213-226.

WANG, Chanung; HOLTZMAN, David M. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology*, v. 45, n. 1, p. 104-120, 2020.

WEI, Meng et al. Sleep deprivation induced plasma amyloid- β transport disturbance in healthy young adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 57, n. 3, p. 899-906, 2017.