

A PRIVAÇÃO DO SONO E SEUS IMPACTOS NO DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNOS NEURODEGENERATIVOS

Recebido em: 26/06/2023

Aceito em: 24/07/2023

DOI: 10.25110/arqsaude.v27i7.2023-041

Mariana Polycarpo Garcia¹
Lorena Bressanini Siqueira²
Gabriela Bordignon³
Gabriel Francisco Ferrari Peres⁴
Aline Rafaela da Silva Rodrigues Machado⁵
Alex Martins Machado⁶
André Valério da Silva⁷

RESUMO: Introdução: A redução do tempo de sono, abaixo das necessidades básicas individuais, denominada privação do sono (PS) é alvo de pesquisas que buscam entender seus efeitos no organismo humano. Estudos em indivíduos que experienciam a PS regularmente demonstraram consequências negativas da prática na saúde humana. Objetivo: A fim de aprofundar o entendimento sobre o tema, esta revisão integrativa de literatura tem o objetivo de elucidar os impactos da PS na cognição, no humor e no desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos. Métodos: Por meio da leitura de artigos, selecionados pelo método PRISMA, e da síntese de seus resultados. Resultados: Após análise, foram selecionados 18 artigos, que discutiam sobre o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Como resultado, observou-se predominância, nos artigos, de impactos negativos da PS sobre o tema estudado, com pequena minoria demonstrando resultados inconclusivos ou sem impacto/impacto significativo, e sem relatos de impactos positivos. Nota-se prejuízos da PS no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, com alta relação à Doença de Alzheimer e relatos sobre Doença de Parkinson, Doença de Huntington e Esclerose Múltipla. Conclusão: Portanto, constata-se como a PS pode exercer impactos negativos no ser humano, notadamente para o desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos.

PALAVRAS-CHAVE: Distúrbios Cognitivos; Distúrbios Neurocognitivos; Privação do Sono.

¹ Graduanda em Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas. E-mail: mariana.p.garcia@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2858-9007>

² Graduanda em Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas. E-mail: lorena.bressanini@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0679-0974>

³ Graduanda em Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas. E-mail: gabriela.bordignon@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8067-662X>

⁴ Graduando em Medicina. Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - Campus de Três Lagoas. E-mail: gabriel.francisco@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1176-2179>

⁵ Doutora em Investigação Biomédica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas.

E-mail: aline.r.machado@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-075X>

⁶ Doutor em Imunologia Básica e Aplicada pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). University of Tennessee Health Science Center (UTHSC). E-mail: alex.machado@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6118-2042>

⁷ Doutor em Biologia Geral e Aplicada pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP). Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas.

E-mail: andre.valerio@ufms.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0309-5394>

SLEEP DEPRIVATION AND ITS IMPACTS ON THE DEVELOPMENT OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

ABSTRACT: Introduction: The reduction of sleep time, below individual basic needs, called sleep deprivation (SD), is the subject of research that seeks to understand its effects on the human body. Studies in individuals who experience SD regularly have shown negative consequences of this practice on human health. Objective: In order to deepen the understanding of the subject, this integrative literature review aims to elucidate the impacts of SD on the development of neurodegenerative disorders. Methods: Through the reading of articles, selected by the PRISMA method, and the synthesis of their results. After analysis, 18 articles were selected, in which was discussed the development of neurodegenerative. Results: As a result, there was a predominance, in the articles, of negative impacts of SD on the studied aspect, with a small minority demonstrating inconclusive results or results without impact or significant impact, and without any reports of positive impacts. It is noticeable that SD results in damages in the development of neurodegenerative diseases, with great association with Alzheimer's Disease and one report associating SD and Parkinson's Disease, Huntington's Disease and Multiple Sclerosis. Conclusion: Therefore, it is clear how SD can have negative impacts on humans, notably for the development of neurodegenerative disorders.

KEYWORDS: Cognition Disorders; Neurocognitive Disorders; Sleep Deprivation.

LA PRIVACIÓN DEL SUEÑO Y SU IMPACTO EN EL DESARROLLO DE TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

RESUMEN: Introducción: La reducción del tiempo de sueño, abajo de las necesidades básicas individuales, denominada privación de sueño (PS), es objeto de investigación, que busca comprender sus efectos en el organismo humano. Los estudios en individuos que experimentan PS regularmente han mostrado consecuencias negativas de esta práctica en la salud humana. Objetivo: Con el fin de profundizar en la comprensión del tema, esta revisión integrativa de la literatura tiene como objetivo dilucidar los impactos de PS en el desarrollo de trastornos neurodegenerativos. Metodología: A través de la lectura de artículos, seleccionados por el método PRISMA, y la síntesis de sus resultados. Después del análisis, se seleccionaron 18 artículos, que discutieron el desarrollo de trastornos neurodegenerativos. Resultados: Como resultado, fue observado un predominio, en los artículos, de impactos negativos de la DS sobre lo aspecto estudiado, con una pequeña minoría demostrando resultados no concluyentes o resultados sin impacto o impacto significativo, y sin informes de impactos positivos. Es notorio que la PS resulta en daños en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, con gran asociación con la Enfermedad de Alzheimer y un reporte asociando SD y Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington y Esclerosis Múltiple. Conclusión: Por lo tanto, está claro cómo el PS puede tener impactos negativos en los seres humanos, en particular para trastornos neurodegenerativos.

PALABRAS CLAVE: Trastornos Cognitivos; Trastornos Neurocognitivos; Privación del Sueño.

1. INTRODUÇÃO

O sono é um estado fisiológico natural e reversível, definido pela ausência de resposta a estímulos externos. Tal estado exerce múltiplos efeitos no organismo humano, como reduzir o consumo de energia, recuperar as reservas energéticas cerebrais, eliminar resíduos, regular a resposta imunológica e o metabolismo, promover a consolidação de memória, entre outros (SEJBUK; MIROŃCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA, 2022).

Para exercer suas funções, o estado do sono é controlado por dois processos que atuam de maneira independente: o ritmo circadiano, determinado pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, o qual regula o sono de acordo com a incidência de luz recebida pela retina, e o processo homeostático, em que há aumento gradual da necessidade do sono de acordo com o aumento do período de vigília. Em contrapartida, o período de vigília é coordenado por núcleos da formação reticular, que participam do sistema ativador reticular ascendente (SARA), juntamente com a modulação de várias regiões prosencefálicas, como os neurônios histaminérgicos da área hipotalâmica posterior, neurônios orexinérgicos/hipocretinérgicos do hipotálamo lateral, neurônios colinérgicos da região basilar do telencéfalo, neurônios do núcleo supraquiasmático e neurônios glutamatérgicos do córtex pré-frontal ventromedial (ATROOZ; SALIM, 2020).

Seu período de duração ideal varia de acordo com a idade e o perfil individual, porém há recomendações: 14-17 horas para bebês de 0-3 meses, 12-15 horas para bebês de 4-11 meses, 9-14 horas para crianças de 1-13 anos, 8-10 horas para adolescentes, 7-9 horas para adultos (18-64 anos) e 7-8 horas para idosos (>64 anos) (CHAPUT; DUTIL; SAMPASA-KANYINGA, 2018).

Em seres humanos, o sono é caracterizado por padrões específicos de atividade elétrica sincronizada, na região cortical do cérebro, e é constituído por duas fases: fase REM (rapid eye movement; movimento rápido dos olhos) e fase não-REM (non-rapid eye movement; movimento não rápido dos olhos), que se repetem ciclicamente durante o sono. Fisiologicamente, a fase REM é caracterizada por ondas cerebrais de baixa amplitude e alta frequência, enquanto que a fase não-REM por ondas cerebrais de baixa frequência e alta amplitude, sendo esta subdividida em três estágios N1, N2 e N3 (ATROOZ; SALIM, 2020). Cada fase tem sua função na regulação biológica sendo a fase REM associada à ativação simpática do Sistema Nervoso Central (SNC) – resultando em

redução do tônus muscular, ativação de regiões límbicas e aumento da temperatura, da pressão arterial e da frequência cardíaca –, enquanto a fase não-REM é associada à ativação parassimpática do SNC – com diminuição da temperatura, da pressão arterial e da frequência cardíaca, consolidação de memória, regulação metabólica e emocional e neuroplasticidade (SEJBUK; MIRONCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA, 2022).

Este estado fisiológico é fundamental para o adequado funcionamento do organismo e a privação do sono (PS – redução do tempo de sono abaixo das necessidades básicas individuais) e a restrição do sono (tempo encurtado de sono) podem ser prejudiciais. A PS resulta em desregulação genômica e metabólica, liberação de marcadores pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , NFkB, proteína reativa C), aumento do estresse oxidativo, diminuição do BDNF, danos cognitivos, redução de resíduos metabólicos, como a proteína β -amilóide, entre outras consequências, podendo estar diretamente ligado a prejuízos cognitivos e comportamentais e ao desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos (AGUIRRE, 2016).

Nesse contexto, a Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, caracterizada pela deposição extracelular de proteína β -amilóide, emaranhados intracelulares e perdas neuronais, gerando perdas cognitivas (principalmente, memória). Nesse caso, a PS reduz a eliminação de resíduos metabólicos, como a proteína β -amilóide, acumulando-a em regiões, como hipocampo, pré-cúneos, tálamo e córtex cerebral, e a proteína tau, a qual se agregam e formam emaranhados intracelulares, promovendo a disfunção cognitiva (CHAPUT; DUTIL; SAMPASA-KANYINGA, 2018; TOURINHO *et al.*, 2023). Já a Doença de Parkinson (DP), trata-se de uma doença neurodegenerativa motora, definida por bradicinesia, tremor de repouso, instabilidade postural e rigidez plástica, devido ao acúmulo de α -sinucleína, proteína A β , proteína tau e TDP-43, o que prejudica o sistema dopaminérgico e é intensificado pela PS (HÖGL *et al.*, 2001). Além disso, a Esclerose Múltipla (EM), doença neurodegenerativa imunomediada, na qual há desmielinização de neurônios do SNC e progressiva perda de funções, também é afetada pela PS. Nesta, a PS prejudica a expressão de genes relacionados à síntese e à manutenção de proteínas, tais quais as mielínicas, bem como a secreção de melatonina, além de gerar efeitos negativos no sistema imune, fomentando os danos da doença (PALMA; URRESTARAZU; IRIARTE 2013). Finalmente, a PS também se relaciona com a Doença de Huntington (DH), doença

neurodegenerativa, causada pelo aumento anormal da sequência CAG no gene codificante da proteína huntingtina, que gera danos motores, deterioração cognitiva e problemas comportamentais. Aqui, a PS piora os danos causados pela DH (MAFFI *et al.*, 2022).

Portanto, nota-se como são amplas e complexas as consequências neurológicas da PS.

Os transtornos neurodegenerativos apresentados são de crescente prevalência em todo mundo. Esse fato, torna o tema relevante, uma vez que o conhecimento dos fatores de risco modificáveis abre novas perspectivas de tratamento de indivíduos afetados e daqueles que possuem pré-disposição. Além disso, é notável que a má qualidade do sono pode piorar os quadros apresentados. Assim, esta revisão literária tenta esclarecer a pergunta: quais os impactos da privação do sono no desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos? A resposta a essa questão poderá fomentar novas linhas de atuação e tratamentos futuros.

2. METODOLOGIA

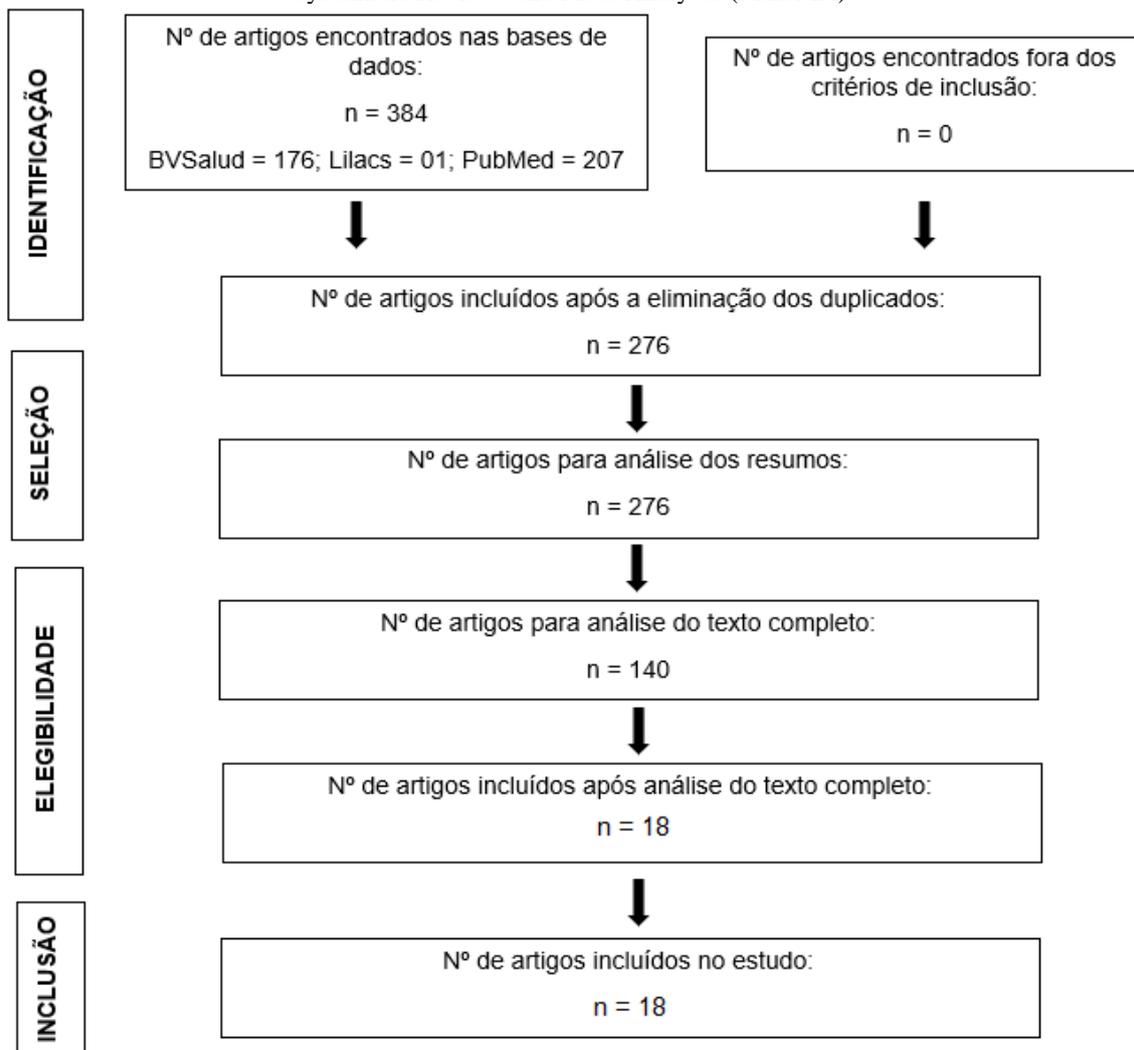
Trata-se de uma revisão integrativa de literatura baseada nas recomendações metodológicas “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” – PRISMA. Para tal, utilizou-se o Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (US National Library of Medicine - NLM) - MEDLINE/PubMed, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS, por meio dos descritores de busca e operador booleano: “Sleep Deprivation” AND “Neurocognitive Disorders” OR “Cognition Disorders”, sendo analisados todos os trabalhos publicados no período de cinco anos (2017-2021) (TOURINHO *et al.*, 2023).

Os critérios de elegibilidade consistiram em artigos disponíveis na íntegra, publicados entre os anos de 2017 e 2021 nos idiomas português e inglês e que possuíam abordagem temática compatível com o objetivo deste estudo de questionar qual a relevância dos impactos da privação do sono no desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos. Contudo, os artigos incompletos, duplicados, sem relação com o tema, em pré-proof, teses, dissertações, cartas, editoriais, monografias e manuais foram descartados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A seleção dos artigos, utilizando-se os critérios de inclusão, permitiu localizar nas bases de dados, 384 artigos, sendo: 176 da base BVSsalud, 01 na base Lilacs e 207 da base PubMed. Após a eliminação dos artigos duplicados (108) encontrados na mesma base e entre bases distintas, realizou-se a leitura dos 276 resumos para análise de inclusão, a qual excluiu 136 artigos, obtendo-se um total de 140 artigos. Em seguida, com a leitura na íntegra, excluiu-se 122 artigos que não estavam de acordo com o objetivo deste estudo, obtendo-se um total de 18 artigos, que foram resumidos no Quadro 1. Para a esquematização das etapas anteriormente descritas, elaborou-se um fluxograma conforme a recomendação PRISMA, demonstrado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos conforme a recomendação Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).



Fonte: dos autores

Quadro 1: Síntese dos estudos primários incluídos na revisão integrativa (n=15/2017 - 2021).

	Autores, ano e título.	Objetivo	Principais resultados
1	BISHIR, M. <i>et al.</i> 2020. Sleep Deprivation and Neurological Disorders.	Fornecer informações sobre a relação entre a PS nas mudanças na expressão gênica e no mecanismo fisiopatológico associado a distúrbios neurológicos.	A PS tem impacto negativo em atenção, aprendizado e memória. A PS ativa canais iônicos e reduz a excitabilidade da membrana de neurônios CA1 do hipocampo, reduzindo o potencial de longo prazo, e comprometendo a função da área, prejudica a transcrição de genes relacionados à memória, reduz os níveis de BDNF (relacionado à sobrevivência de neurônios, à neurotransmissão, ao aprendizado e à memória), prejudica a depuração de proteínas, como alfa-sinucleína, beta-amiloide e tau, relacionadas à DA e DP, e afeta o sistema glinfático, causando acúmulo de proteínas defeituosas, e o sistema imunológico e redox, resultando em neuroinflamação e estresse oxidativo.
2	WANG, C.; HOLTZMAN, D. 2019. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors.	Destacar os estudos recentes sobre a relação bidirecional entre o sono e a DA do nível molecular ao nível clínico, com enfoque no acúmulo de proteínas beta-amiloide e tau.	As alterações do sono e o aumento da vigília levam agudamente ao aumento da produção de proteínas beta-amiloide e diminuição da depuração dessas proteínas. A PS aguda também resulta no aumento dos níveis de tau no LCR, enquanto que a privação crônica do sono acelera a disseminação de agregados de proteína tau nas redes neurais.
3	UDDIN, M. <i>et al.</i> 2020. Circadian and sleep dysfunction in Alzheimer's disease.	Discutir a associação crítica entre disfunção circadiana, privação do sono e patologia da DA.	A PS e o aumento da vigília impactam negativamente a produção e o acúmulo de proteínas A β e tau. A patologia de A β e tau foi reconhecida por interagir com ritmos circadianos e contribuintes proeminentes para a disfunção do sistema de sono na DA.
4	SABIA, S. <i>et al.</i> 2021. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia.	Examinar a associação da duração do sono em 50, 60 e 70 anos de idade com demência incidente e a associação entre a duração do sono avaliada objetivamente e o risco de demência, e investigar se os padrões de mudança na duração do sono durante este período foram associados à demência e se os transtornos mentais na meia-idade afetam a associação de duração do sono com demência.	Há maior risco de demência associado a uma duração de sono de 6 horas ou menos aos 50 e 60 anos, em comparação com uma duração de sono normal (7 h). A curta duração persistente do sono aos 50, 60 e 70 anos, em comparação com a duração normal persistente do sono, foi associada a um aumento de 30% no risco de demência, independentemente de fatores sociodemográficos, comportamentais, cardiometabólicos e de saúde mental, sugerindo que a curta duração do sono na meia-idade está associada a um risco aumentado de demência de início tardio. Tanto a curta, quanto a longa duração do sono estão associadas ao aumento do risco de declínio cognitivo e demência. A mudança na duração do sono em idosos também está associada ao risco de demência. Os distúrbios de saúde mental estão associados tanto à duração do sono quanto à saúde cognitiva.
5	SHOKRI-KOJORI, E. <i>et al.</i> 2018. β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation.	Avaliar os efeitos de PS de uma noite na carga cerebral de proteína A β em controles saudáveis para investigar se o sono afeta a depuração de A β do cérebro humano.	Uma noite de PS, em relação à linha de base, resultou em um aumento significativo na carga de A β no hipocampo direito e no tálamo, o que foi associado à piora do humor após a privação do sono, mas não foram relacionados ao risco genético (tipo de genótipo APOE) para a doença de Alzheimer. Além disso, a carga cerebral de proteína A β basal em uma variedade de regiões subcorticais e no pré-cúneo foi inversamente associada às horas de sono noturno relatadas.
6	OLSSON, M. <i>et al.</i> 2018. Sleep	Investigar o efeito cumulativo de 5 noites consecutivas de PS	Inconclusivo. A PS parcial foi associada a um aumento de 27% nas concentrações de orexina no LCR. Não foram observadas

	deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease.	parcial em um painel de biomarcadores do LCR em adultos saudáveis.	alterações relacionadas à PS parcial nos biomarcadores do LCR para acúmulo de proteína A β no cérebro, neurodegeneração do tipo DA ou ativação astrogliar.
7	DELIC, V.; RATLIFF, W.; CITRON, B. 2021. Sleep Deprivation, a Link Between Post-Traumatic Stress Disorder and Alzheimer's Disease.	Discutir o importante papel da PS na patogênese da DA e como um componente do TEPT que pode levar à maior incidência de DA na população de pacientes com TEPT.	A PS é a consequência mais comumente relatada do TEPT e tem sido relatada como um acelerador da patologia da DA. A PS afeta múltiplas vias moleculares, levando a um maior risco de neurodegeneração e, portanto, as intervenções destinadas a melhorar os padrões de sono terão um impacto mais amplo do que medicamentos direcionados a mecanismos moleculares únicos. O sono de qualidade é necessário para ajudar a coordenar a eliminação de resíduos metabólicos e proteínas tóxicas envolvidas na DA e, logo, o sono inadequado pode acelerar ou causar a DA.
8	LIGUORI, C. <i>et al.</i> 2020. Sleep-Wake Cycle in Alzheimer's Disease Is Associated with Tau Pathology and Orexin Dysregulation.	Verificar o ciclo sono-vigília em pacientes com DA leve a moderada em comparação com controles, e avaliar a relação entre o comprometimento do ciclo sono-vigília e os testes neuropsicológicos, LCR Biomarcadores de DA e concentrações de orexina no LCR.	Proteínas tau (elevadas por PS) se correlacionam com a alteração do sono noturno, refletindo o fato de que o aumento da neurodegeneração mediada por <i>tau</i> corresponde a uma alteração mais acentuada do ritmo sono-vigília. A patologia da tau pode se espalhar para diferentes regiões do cérebro e a neurodegeneração induzida pode piorar o declínio cognitivo e produzir sintomas neuropsiquiátricos. Uma patologia de DA mais acentuada, associada à desregulação do sistema orexinérgico, pode promover comprometimento do ciclo sono-vigília.
9	SADEGHMOUSAVI, S. <i>et al.</i> 2020. The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease.	Elucidar o papel potencial da PS e da insônia na patogênese e progressão da DA.	A PS pode levar a um aumento nos níveis de A β do LCR, o que pode causar disfunção sináptica, comprometimento da neurotransmissão, e, logo, à DA. Gera indução da liberação extracelular de tau (pode resultar em neurodegeneração e perda de neurônios), inflamação por níveis crescentes de citocinas pró-inflamatórias e agentes inflamatórios e enzimas como IL-6, TNF- α e IL-1, e níveis de PCR e COX, e declínio nos níveis de neurotrofinas (proteínas essenciais para a sobrevivência de neurônios, modulação da função neuronal e da plasticidade sináptica e para neuroplasticidade, memória e sono). A PS crônica em idosos pode deteriorar a função cognitiva e podem exacerbar os sintomas da DA.
10	LIGUORI, C. <i>et al.</i> 2021. Sleep disorders and late-onset epilepsy of unknown origin: Understanding new trajectories to brain amyloidopathy.	Destacar o papel da proteína beta-amilóide como um potencial mecanismo compartilhado entre PS, epilepsia de início tardio, declínio cognitivo, atividade epiléptica acelerar o declínio cognitivo na doença de Alzheimer e pessoas com epilepsia de início tardio apresentam um risco criticamente alto de desenvolver demência.	Este artigo apoia uma relação potencial entre beta-amilóide, PS, epilepsia e declínio cognitivo: (1) as convulsões ocorrem em 1:10 pacientes com DA no estágio prodromico, (2) a atividade epiléptica acelera o declínio cognitivo na DA, (3) pessoas com epilepsia de início tardio apresentam um risco criticamente alto de desenvolver demência.
11	THOMAS, J.; OVEREEM, S.; CLAASSEN J. 2019. Long-Term	Investigar os efeitos de períodos prolongados de PS por causas extrínsecas (relacionada ao trabalho) na função	Este estudo relata que a exposição prolongada à PS relacionada ao trabalho não teve impacto algum na função cognitiva, nos sintomas iniciais de demência, na qualidade de vida ou no humor.

	Occupational Sleep Loss and Post-Retirement Cognitive Decline or Dementia.	cognitiva na velhice, sintomas precoces de demência e qualidade atual do sono.	
12	UDDIN, M. S. <i>et al.</i> 2021. Deciphering the Interacting Mechanisms of Circadian Disruption and Alzheimer's Disease.	Analisar a literatura existente relacionada aos mecanismos moleculares do relógio circadiano e aos mecanismos interativos de interrupção do sono e patogênese da DA.	Existe uma relação bidirecional entre os distúrbios do sono e a progressão da DA, uma vez que o sistema circadiano é um dos muitos processos fisiológicos afetados na DA, porém esses mesmos distúrbios pioram a progressão da doença. Assim, a intervenção no ritmo circadiano e nos ciclos sono-vigília pode ser um alvo terapêutico é um fator de risco modificável que pode acarretar na melhora da qualidade de vida dos pacientes com DA e dos seus cuidadores.
13	YULUG, B.; HANOGLU, L; KILIC. E. 2017. Does sleep disturbance affect the amyloid clearance mechanisms in Alzheimer's disease?	Este artigo tem o objetivo de avaliar as evidências atuais sobre o papel da PS no metabolismo da depuração do beta-amilóide (A β). Para tanto, foram discutidos possíveis mecanismos subjacentes à interação bidirecional entre a privação de sono e as vias de depuração do A β .	A PS tem um impacto negativo nas vias de depuração da A β (principalmente no sistema glinfático), o que propicia o acúmulo de A β , o que está diretamente relacionado ao desenvolvimento da DA e ao declínio cognitivo.
14	MUTO, V. <i>et al.</i> 2021. Alzheimer's disease genetic risk and sleep phenotypes in healthy young men: association with more slow waves and daytime sleepiness.	Avaliar se os escores de risco poligênico (PRS) de todo o genoma para doença de Alzheimer (DA) se associam a fenótipos do sono em adultos jovens, décadas antes do início típico dos sintomas de DA.	O PRS foi associado a mais energia de ondas lentas, ou seja, a potência acumulada na banda de EEG de 0,5-4 Hz, um marcador de necessidade de sono, durante o sono habitual e após a perda de sono, e potencialmente com maior sono de ondas lentas rebote após a privação do sono.
15	LUCEY, B. P. <i>et al.</i> 2018. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics.	Testar como o sono interrompido aumenta o β amilóide solúvel, sugerindo um mecanismo para os distúrbios do sono aumentarem o risco de doença de Alzheimer.	A privação do sono aumentou os níveis de amilóide β 38, amilóide β 40 e amilóide β 42 durante a noite em 25 a 30% por meio do aumento da produção de amilóide β durante a noite em relação aos controles adormecidos. Esses achados sugerem que o sono interrompido aumenta o risco de doença de Alzheimer por meio do aumento da produção de β amilóide.
16	GRIMMER, T. <i>et al.</i> 2020. The overnight reduction of amyloid β 1-42 plasma levels is diminished by the extent of sleep fragmentation, sAPP- β , and APOE ϵ 4 in psychiatrists on call.	Analisar se os níveis plasmáticos de amilóide estão associados à duração ou fragmentação do sono em 17 psiquiatras de plantão.	Nas noites de plantão, uma redução de 10,7% de A β 42 foi revelada durante a noite. Cada interrupção curta do sono diminuiu essa redução em 5,4%, assim como cada pg/mL de sAPP- β em 1,2%, cada cópia do APOE ϵ 4 em 10,6% e cada ano de experiência profissional em 3,0%.
17	SOMEREN, E. <i>et al.</i> 2019. Medial temporal lobe atrophy relates more strongly to sleep-wake rhythm fragmentation than to	Correlacionar a atrofia do lobo temporal medial com prejuízos na memória com a fragmentação do sono.	O artigo correlaciona a atrofia do lobo temporal medial com a fragmentação do sono. Apesar do artigo não se aprofundar na DA, propriamente dita, seus achados corroboram para a ideia de que a privação de sono pode ter valor preditivo para importantes alterações nas estruturas cerebrais e para a DA.

	age or any other known risk.		
18	CHEN, D. <i>et al.</i> 2018. Cerebrospinal Fluid Amyloid- β Levels are Increased in Patients with Insomnia.	Avaliar os níveis líquóricos de proteína A β em pacientes com distúrbios crônicos do sono, com o objetivo de revelar os efeitos potenciais dos distúrbios crônicos do sono na patogênese da DA.	Descobriu-se que os níveis de A β no LCR aumentaram significativamente em pacientes com insônia. Porém, nenhuma diferença significativa foi encontrada em A β , <i>tau</i> total (<i>t-Tau</i>) e tau fosforilada (<i>p-Tau</i>) entre os dois grupos. Também descobriu-se que os níveis de A β no LCR estão correlacionados com a qualidade do sono, conforme refletido pelos escores do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI). Mas nenhuma correlação significativa foi encontrada nos níveis de <i>t-Tau</i> e <i>p-Tau</i> no LCR com o PSQI. Resultados indicam que a PS crônica pode induzir a interrupção do metabolismo de A β no cérebro, aumentando assim o risco de desenvolver DA.

Legenda: PS = privação do sono, DA = doença de Alzheimer; DP = doença de Parkinson; LCR = líquido cefalorraquidiano; TEPT = transtorno do estresse pós-traumático; BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro; EEG = eletroencefalograma; IL = interleucina; TNF = fator de necrose tumoral; PCR = proteína C reativa.

Fonte: dos autores

Foram analisados um total de 18 artigos, os quais abordavam a privação do sono (PS) e seus impactos no desenvolvimento de transtornos neurodegenerativos. De modo geral, a grande maioria dos artigos relatam impacto negativo da PS sobre os transtornos.

3.1 Transtornos Neurodegenerativos (TN)

Foram encontrados 16 artigos que afirmam que os distúrbios do sono possuem impacto negativo, ou seja, contribuem para o desenvolvimento das TN e 2 estudos que mostraram-se inconclusivos. Nenhum estudo relatou que não há impacto algum ou impacto positivo da PS sobre as TN. Além disso, 16 relacionaram PS ao desenvolvimento de Doença de Alzheimer (DA) e apenas 1 (1,02%) relacionou PS ao desenvolvimento da Doença de Parkinson (DP), Esclerose Múltipla (EM) e Doença de Huntington (DH). Desses 18 artigos, a maior parte relata que a PS exerce um impacto negativo na depuração celular de proteínas, principalmente α -sinucleína, Beta-amiloide (A β) e tau, envolvidas em diversas TN, como a DA. Também houveram citações relacionando PS à neuroinflamação e ao estresse oxidativo, o que também propicia o desenvolvimento de TN.

Isso é explicado por diversas teorias. Uma delas é que a PS causa uma desregulação metabólica, além de aumentar a liberação de citocinas pró-inflamatórias (BISHIR *et al.*, 2020; UDDIN *et al.*, 2020; SADEGHMOUSAVI *et al.*, 2020), como interleucina 6 (IL-6), e fator de necrose tumoral (TNF- α) (BISHIR *et al.*, 2020) e marcadores inflamatórios como a proteína C-reativa (PCR) sendo, portanto, um fator

chave para induzir a neuroinflamação e, conseqüentemente, a neurodegeneração (UDDIN *et al.*, 2020). Outro ponto é que a PS gera uma elevação do nível de cortisol (BISHIR *et al.*, 2020; SADEGHMOUSAVI *et al.*, 2020), o qual está diretamente relacionado ao estresse. Este, por sua vez, afeta o cérebro: (a) aumentando a hiperfosforilação da proteína tau, o que resulta numa maior agregação desta proteína; (b) aumentando a deposição de proteínas A β ; (c) reduzindo a densidade sináptica e o número de neurônios; e (d) prejudicando funções metabólicas e imunológicas. Desse modo, o estresse crônico desregula o eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), o que acarreta no acúmulo de proteínas A β e tau, bem como no comprometimento cognitivo e na morte neuronal, gerando, como resultado, a DA (BISHIR *et al.*, 2020).

Outra teoria está relacionada com o sistema glinfático. Durante o sono, metabólitos tóxicos, como proteínas A β e tau, são eliminados pelo maior fluxo do líquido intersticial (mediado por células da glia, principalmente os astrócitos) para o líquido cefalorraquidiano (LCR), aumentando, assim, a depuração das proteínas A β (BISHIR *et al.*, 2020; SADEGHMOUSAVI *et al.*, 2020; WANG; HOLTZMAN, 2020; LIGUORI *et al.*, 2021; YULUG; HANOGLU; KILIC, 2017). Entretanto, em PS, os níveis da proteína A β ficam mais altos (BISHIR *et al.*, 2020; DELIC; RATLIFF; CITRON, 2021; GRIMMER *et al.*, 2020), principalmente em regiões como o hipocampo, pré-cuneus, tálamo e córtex (BISHIR *et al.*, 2020). Essa deposição de proteínas A β gera a formação de placas A β que inibem a neurogênese e causam alterações estruturais e funcionais, levando ao surgimento de TN e à disfunção cognitiva (BISHIR *et al.*, 2020), sendo a DA uma das principais doenças relacionada a este mecanismo, a qual possui como principais características histopatológicas: deposição de placas extracelulares de proteína A β ; emaranhados neurofibrilares (NFT); e perda neuronal (BISHIR *et al.*, 2020; SADEGHMOUSAVI *et al.*, 2020; WANG; HOLTZMAN, 2020; YULUG; HANOGLU; KILIC, 2017; UDDIN *et al.*, 2021) - os NFT são estruturas filamentosas que advêm da hiperfosforilação e agregação da proteína tau (BISHIR *et al.*, 2020; SADEGHMOUSAVI *et al.*, 2020) e está relacionado à gravidade da demência (SADEGHMOUSAVI *et al.*, 2020). Observa-se, então, que a PS favorece o acúmulo desses metabólitos e que a alteração do sono pode ser um fator de risco preditivo para o surgimento de TN (WANG; HOLTZMAN 2020).

Ainda sobre o sistema glinfático, alguns estudos relatam uma diminuição da função glinfática durante os estágios intermediários e os finais da DA. Isto deve-se ao

fato de que a Aquaporina 4 (AQP4) é altamente expressa nos astrócitos, portanto, também desempenha um papel importante na eliminação de metabólitos tóxicos (proteínas A β e tau) (BISHIR *et al.*, 2020; UDDIN *et al.*, 2020). Porém, durante estes estágios da DA, a polaridade da AQP4 na periferia dos astrócitos fica prejudicada nos pacientes com PS, devido à ocorrência de mutações da AQP4 (BISHIR *et al.*, 2020).

Além disso, relaciona-se a DA a um defeito no gene da apolipoproteína E (ApoE), mais especificamente a variante do gene ApoE/ ϵ 4 (BISHIR *et al.*, 2020; UDDIN *et al.*, 2020; WANG; HOLTZMAN, 2020; YULUG; HANOGLU; KILIC, 2017). Esta é produzida, principalmente, por astrócitos e é constituinte das lipoproteínas de densidade intermediária (IDLs) e dos quilomícrons. A ApoE possui 3 variantes (ϵ 2, ϵ 3 e ϵ 4), porém, a ApoE/ ϵ 4 está relacionada ao maior fator de risco para o desenvolvimento de DA, pois o alelo ϵ 4 é disfuncional e propicia o aumento da deposição de A β e o comprometimento cognitivo (BISHIR *et al.*, 2020; WANG; HOLTZMAN, 2020). Foram coletadas amostras de LCR de pacientes com DA, as quais indicaram uma elevação nos níveis de ApoE, tau, NFTs (BISHIR *et al.*, 2020; YULUG; HANOGLU; KILIC, 2017) e 24-hidroxicolesterol (24-OHC) (BISHIR *et al.*, 2020). O excesso de colesterol é convertido em 24-OHC e é eliminado do cérebro por meio da ApoE, porém, tem-se sugerido, que a ApoE/ ϵ 4 é impotente na eliminação do excesso de colesterol dos neurônios. Também se propõe que esta promova o aumento dos níveis de NFT. Entretanto, nos casos de pacientes com sono adequado, demonstrou-se que ocorre uma inibição dos efeitos da ApoE na formação de NFT, bem como uma diminuição da progressão da DA (BISHIR *et al.*, 2020). Por fim, foi observado, também, que a ApoE/ ϵ 4 é um fator de risco mais influente no desenvolvimento tardio da DA (UDDIN, *et al.*, 2020). Logo, em casos de PS, não há tal inibição da ApoE, predispondo ao transtorno.

Tem sido relatado, ainda, que os receptores ionotrópicos do glutamato (iGLURs) desempenham papel importante na regulação da neurotransmissão excitatória no SNC. Conseqüentemente, a superexcitação de neurônios glutamatérgicos podem levar à neurodegeneração (como em DA, DP, DH e EM). Isso ocorre devido ao aumento dos níveis de influxo de Ca²⁺ através dos receptores NMDA (um dos principais iGLURs), o que pode afetar a função sináptica e, ocasionalmente, acarretar na morte celular neuronal. Nesse sentido, a PS tem um impacto negativo nos receptores NMDA glutamatérgicos do hipocampo, pois causa alterações genéticas (BISHIR *et al.*, 2020; VAN SOMEREN *et al.*, 2019) e reduz a expressão destes e da subunidade GluN1 (BISHIR *et al.*, 2020). Foi

mencionado que 12h de PS reduz drasticamente a fosforilação dos receptores AMPA do hipocampo, no local GluR1-S845. Assim, os fatos apresentados relacionam a PS aos marcadores patológicos da DA e ao declínio cognitivo (BISHIR *et al.*, 2020).

Ademais, há uma relação entre o distúrbio do sistema orexinérgico com o desequilíbrio do sono e da cognição em pacientes com DA (WANG; HOLTZMAN, 2020; LIGUORI *et al.*, 2020). Esta associação foi relatada em diversos estudos, os quais demonstravam um aumento significativo dos níveis de orexina no LCR de pacientes com esta doença (UDDIN, *et al.*, 2020; WANG; HOLTZMAN, 2020; LIGUORI *et al.*, 2020). Portanto, o aumento da concentração deste componente pode acarretar no maior prejuízo do sono e, conseqüentemente, na piora do estágio clínico e patológico da DA (UDDIN, *et al.*, 2020; WANG; HOLTZMAN, 2020; LIGUORI *et al.*, 2020). Além disso, uma sinalização alterada deste componente pode conduzir a alterações do sono e ao acúmulo de A β (YULUG; HANOGLU; KILIC, 2017).

Outrossim, um estudo avaliou dados de 7.959 participantes e relatou o aumento do risco de demência em pacientes (50 a 60 anos) com duração de sono de 6 horas ou menos quando comparado a uma duração de sono normal (7 h), sugerindo que a privação parcial de sono está associada a um maior risco de desenvolvimento de demência de início tardio (SABIA *et al.*, 2021). Nesse cenário, outra investigação utilizou PET e 18F-florbetaben para verificar o nível de proteínas A β em 20 participantes saudáveis após uma noite de sono (linha de base) e após uma noite de PS. Como resultado, obteve-se uma elevação significativa dos níveis de proteínas A β no hipocampo direito e no tálamo (SHOKRI-KOJORI *et al.*, 2018). Além do mais, foram feitos testes em humanos para obter amostras seriadas de LCR, tendo como desfecho o aumento da produção de proteína A β durante a noite, em PS, em relação ao controle (pacientes adormecidos), demonstrando um maior risco do desenvolvimento de DA (LUCEY *et al.*, 2018). Outra avaliação realizada com 23 pacientes com insônia crônica (46-67 anos) demonstrou o aumento de proteína A β no LCR, indicando, assim, que distúrbios crônicos do sono podem prejudicar a depuração de A β no cérebro, elevando o risco para DA (CHEN *et al.*, 2018). Logo, demonstrou-se que a qualidade do sono é fundamental para a eliminação de resíduos tóxicos relacionados com a DA (DELIC; RATLIFF; CITRON, 2021) e que distúrbios do sono podem levar à DA ou piorar sua progressão (DELIC; RATLIFF; CITRON, 2021; UDDIN, *et al.*, 2021; MUTO *et al.*, 2021). Sendo assim, quantificar o sono pode ser importante na avaliação do risco de DA (MUTO *et al.*, 2021), já que é um

fator de risco modificável e, portanto, um potencial terapêutico (UDDIN, *et al.*, 2021; MUTO *et al.*, 2021).

Apenas 1 artigo relacionou a PS do sono à DP, a qual é caracterizada por rigidez muscular (em roda dentada), bradicinesia, instabilidade postural e tremor (BISHIR *et al.*, 2020). As principais características patológicas da DP são: acúmulo de proteína A β , α -sinucleína, tau e TDP-43. Esta revisão relata que o sono adequado em pacientes com DP melhorou a capacidade cognitiva e mental, entretanto, a destruição dos neurônios dopaminérgicos nigroestriatais ou do estriado dorsal, que ocorre com a progressão da DP, interrompe o ciclo sono-vigília e acaba prejudicando estas capacidades. É relatado, ainda, que intervenções que promovam uma maior depuração glinfática podem beneficiar pacientes com DP em estágio inicial, uma vez que o sistema glinfático está envolvido na depuração dos metabólitos tóxicos do cérebro. Também se relacionou PS à proteína SirT3 (NAD-dependent deacetylase sirtuin-3 protein) e à DP. A SirT3 é uma proteína presente na membrana interna de mitocôndrias, envolvida na produção de ATP, nos processos redox e na homeostase metabólica, porém, sua atividade é afetada pela PS crônica, levando à síntese de superóxidos nos neurônios do núcleo locus coeruleus (LCns), bem como à acetilação de proteínas mitocondriais e à morte neuronal, propiciando, assim, o desenvolvimento de DP (BISHIR *et al.*, 2020).

Além disso, este mesmo artigo relaciona a PS à EM e à DH. Com relação à EM (doença neurodegenerativa desmielinizante imunomediada), é relatado que a PS contribui para a fadiga, sintoma comum em pacientes com EM. Um dos mecanismos que podem aumentar o risco do desenvolvimento da doença é a interrupção do sono. Corroborando com este possível mecanismo, observou-se em um estudo que os mais suscetíveis à EM eram as pessoas que, antes dos 20 anos, trabalhavam 3 anos ou mais em turnos noturnos quando comparadas aos que trabalhavam em turnos diurnos. Nesse contexto, outro problema relatado é que a PS regula positivamente a expressão de genes envolvidos com a apoptose, bem como a resposta ao estresse celular, o que prejudica a neuroregeneração na EM (BISHIR *et al.*, 2020).

A DH, por sua vez, é caracterizada por distúrbios psiquiátricos, movimentos involuntários (coreia), declínio da atividade cognitiva e perturbação dos padrões do sono. Nela, há aumento anormal da repetição de trinucleotídeos (CAG) no cromossomo 4. Nesse quadro, notou-se que mudanças patológicas na oscilação molecular do núcleo supraquiasmático da porção anterior do hipotálamo estão relacionadas à distúrbios do

sono na DH, como aumento no tempo para início do sono e na fragmentação do sono e redução da qualidade deste. Além disso, interrupções do sono podem acarretar em diversos problemas: desregulação da resposta do sistema imune; disfunção neuronal; e redução do volume cerebral, o que propicia a atrofia do núcleo caudado e putâmen, o alargamento dos sulcos cerebrais e a atrofia estriatal na DH. Entretanto, a maior parte dos neurônios estriatais são projeções de neurônios, como os neurônios espinhosos médios (MSN), envolvidos no microcircuito estriatal, que é afetado nesta doença. Outro ponto é o de que a PS prejudica os núcleos cerebelares e as alças dos núcleos da base, intensificando, assim, os danos nas funções motoras de pacientes com DH (BISHIR *et al.*, 2020). Contudo, a relação entre PS, DP, EM e DH foi descrita apenas em 1 artigo (BISHIR *et al.*, 2020), o que demonstra a necessidade de mais estudos abordando essas temáticas.

Por fim, 2 artigos foram inconclusivos quanto ao impacto da PS sobre o desenvolvimento de TN (OLSSON *et al.*, 2018; THOMAS; OVEREEM; CLAASSEN, 2019). Isso se deve à incoerência dos dados obtidos (THOMAS; OVEREEM; CLAASSEN, 2019), presença de dados parciais ou falta de conformidade e/ou amostra insuficiente (OLSSON *et al.*, 2018).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base em dados da literatura científica, observam-se evidências crescentes que a privação, interrupção ou a má qualidade do sono pode levar a aceleração na progressão de distúrbios neurodegenerativos e pode desempenhar um papel importante na patogênese destas doenças. Assim, distúrbios na qualidade do sono parecem preceder o desenvolvimento de sinais clínicos de distúrbios neurodegenerativos em anos e décadas, o que foi observado, com maior evidência na DA. Um grande número de artigos mostram evidências consistentes entre a má qualidade do sono e a DA, onde estas alterações podem se manifestar mesmo nos estágios pré-clínicos da doença, confirmando-se como um fator de risco para o desenvolvimento da DA. Ainda que observado em somente um estudo, existem evidências do papel da privação do sono em outras importante doenças neurodegenerativas, (DH, EM, e DP), evidenciando o importante papel do sono, no clearance de metabólitos tóxicos e na manutenção da homeostasia cerebral. Considerando que pesquisas recentes vêm apontando uma progressiva diminuição na qualidade do sono da população (estimando que mais de 65% das pessoas possuam baixa qualidade de sono),

ressalta-se a importância deste estudo, ao mostrar as relações da PS e distúrbios neurodegenerativos. Desta forma, este trabalho pode auxiliar a sociedade em um melhor entendimento desta correlação, já que estas evidências apontam fortemente para as repercussões negativas da restrição do sono e em como esses efeitos podem impactar na qualidade de vida dos indivíduos, sendo portanto essencial a procura por uma qualidade de vida e de sono melhor, através principalmente de mudanças de hábitos. Além disso, este trabalho também traz a academia uma revisão dos mais recentes descobrimentos sobre a temática, permitindo também estimular novas ideias e pesquisas que possibilitem entender melhor as particularidades da relação PS e doença neurodegenerativa, bem como conscientizar profissionais de saúde para uma maior preocupação e cuidado com a qualidade do sono de seus pacientes, principalmente os idosos, que estão mais suscetíveis às doenças neurodegenerativas.

Finalmente, reforçamos que apesar das fortes evidências que correlacionam a má qualidade do sono e processos neurodegenerativos, o entendimento dos detalhes desta correlação ainda são precários, não sendo compreendidas, por exemplo, a extensão das disfunções neuropatológicas na privação do sono e o papel exato de “cronogenes” na regulação da função celular em diferentes estruturas cerebrais e órgãos periféricos. Assim, pesquisas que busquem elucidar estes detalhes bem como, busquem desenvolvimento de terapias eficientes para melhorar a qualidade de sono de pacientes com doença neurodegenerativa, tanto na fase pré-clínica como clínica são de extrema importância.

É importante salientar que apesar do estudo ter focado em trabalhos mais recentes, e ter analisado um número satisfatório de trabalhos sobre a temática, o mesmo apresenta limitações, principalmente referentes a não pesquisa e acesso a trabalhos em outras línguas além de inglês/português, ou de trabalhos que não estavam disponíveis na íntegra nos bancos de dados analisados.

AGRADECIMENTOS

Sinceros agradecimentos ao prof. Dr. André Valério da Silva pela liderança e orientação como coordenador desta pesquisa científica. Sua dedicação incansável, expertise e paixão pela área de pesquisa foram fundamentais para o sucesso deste projeto, bem como para a formação acadêmica e pessoal dos discentes participantes. Eterna gratidão por todo

conhecimento compartilhado e por ser um exemplo de comprometimento e excelência em tudo o que faz.

REFERÊNCIAS

- AGUIRRE, C. Sleep deprivation: a mind-body approach. **Current opinion in pulmonary medicine**, v. 22, n. 6, p. 583-588, 2016. doi:10.1097/MCP.0000000000000323
- ATROOZ, F.; SALIM, S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation. **Advances in protein chemistry and structural biology**, n. 119, p. 309-336, 2020. doi:10.1016/bs.apcsb.2019.03.001
- BISHIR, M. *et al.* Sleep Deprivation and Neurological Disorders. **Biomed Research International**, v. 2020, 2020. doi:10.1155/2020/5764017
- CHAPUT, J.; DUTIL C.; SAMPASA-KANYINGA, H. Sleeping hours: what is the ideal number and how does age impact this? **Nature and science of sleep**, n. 10, p. 421-430, 2018. doi: 10.2147/NSS.S163071
- CHEN, D. *et al.* Cerebrospinal Fluid Amyloid- Levels are Increased in Patients with Insomnia. **Journal of Alzheimer's Disease: JAD**, v. 61, p. 654-651, 2018. doi: 10.3233/JAD-170032
- DELIC, V.; RATLIFF, W.; CITRON, B. Sleep Deprivation, a Link Between Post-Traumatic Stress Disorder and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 79, n. 4, p. 1443-1449, 2021. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-201378>
- GRIMMER, T. *et al.* The overnight reduction of amyloid β 1-42 plasma levels is diminished by the extent of sleep fragmentation, sAPP- β , and APOE ϵ 4 in psychiatrists on call. **Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association**, v. 16, n. 5, p. 759-769, 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12072>
- HÖGL, B. *et al.* Effect of sleep deprivation on motor performance in patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society**, v. 16, n. 4, p. 616-621, 2001. doi: 10.1002/mds.1138
- LIGUORI, C. *et al.* Sleep disorders and late-onset epilepsy of unknown origin: Understanding new trajectories to brain amyloidopathy. **Mechanisms of ageing and development**, v. 194, 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mad.2021.111434>
- LIGUORI, C. *et al.* Sleep-Wake Cycle in Alzheimer's Disease Is Associated with Tau Pathology and Orexin Dysregulation. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 74, n. 2, p. 501-508, 2020. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-191124>
- LUCEY, B. *et al.* Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. **Annals of neurology**, v. 83, n. 1, p. 197-204, 2018. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25117>
- MAFFI, S. *et al.* Sleep Quality and Related Clinical Manifestations in Huntington Disease. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 6, p. 864, 2022. doi: 10.3390/jpm12060864
- MUTO, V. *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, 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa137>
- OLSSON, M. *et al.* Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. **Sleep**, v. 41, n. 5, 2018. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy025>.

PALMA, J.; URRESTARAZU, E.; IRIARTE, J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review. **Sleep medicine**, v. 14, n. 3, p. 229-236, 2013. doi: 10.1016/j.sleep.2012.11.019

SABIA, S. *et al.* Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. **Nature communications**, v. 12, n.1, 2021. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22354-2>

SADEGHMOUSAVI, S. *et al.* The effect of insomnia on development of Alzheimer's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 17, n.1, p. 289, 2020. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01960-9>

SEJBUK, M., MIRONCZUK-CHODAKOWSKA, I.; WITKOWSKA, A. Sleep quality: a narrative review on nutrition, stimulants, and physical activity as important factors. **Nutrients**, vol. 14, n. 9, 2022. doi: 10.3390/nu14091912

SHOKRI-KOJORI, E. *et al.* β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 17, p. 4483-4488, 2018. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1721694115>

THOMAS, J.; OVEREEM, S.; CLAASSEN, J. 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. doi: <https://doi.org/10.1159/000504020>

THOMAS, J.; OVEREEM, S.; CLAASSEN, J. 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. doi: <https://doi.org/10.1159/000504020>.

TOURINHO, *et al.* A relação entre a privação do sono e a doença de Alzheimer: uma revisão integrativa. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 27, n. 5, p. 2745-2757, 2023. <https://ojs.revistasunipar.com.br/index.php/saude/article/view/9911/4818>

UDDIN, M. S. *et al.* Circadian and sleep dysfunction in Alzheimer's disease. **Ageing research reviews**, v. 60, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101046>

UDDIN, M. S. *et al.* Deciphering the Interacting Mechanisms of Circadian Disruption and Alzheimer's Disease. **Neurochemical research**, v. 46, n. 7, p. 1603-1617, 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03325-x>

VAN SOMEREN, E. *et al.* Medial temporal lobe atrophy relates more strongly to sleep-wake rhythm fragmentation than to age or any other known risk. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 160, p. 132-138, 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.05.017>

WANG, C.; HOLTZMAN, D. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 45, n. 1, p. 104-120, 2019. doi: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0478-5>

YULUG, B.; HANOGLU, L.; KILIC, E. Does sleep disturbance affect the amyloid clearance mechanisms in Alzheimer's disease?. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 71, n. 10, p. 673-677, 2017. doi: <https://doi.org/10.1111/pcn.12539>