

## DISTÚRBIOS DO SONO NA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO ABRANGENTE DA LITERATURA

### SLEEP DISORDERS IN ALZHEIMER'S DISEASE: A COMPREHENSIVE REVIEW OF THE LITERATURE

Celso Bicalho Campos da Fonseca Júnior<sup>1</sup>

Ivan Lucas Bonizioli Barcellos<sup>2</sup>

Betina Bonomo Recla<sup>3</sup>

Amanda Camillo Camillato<sup>4</sup>

Tito Pechir Tomich<sup>5</sup>

**RESUMO:** A associação entre Doença de Alzheimer (DA) e os diversos distúrbios do sono vem recebendo atenção crescente nas últimas décadas. No entanto, pouco se sabe sobre o impacto do sono e suas alterações no desenvolvimento de estágios pré-clínicos da doença, como é o caso do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL). Esta revisão descreve a evolução do conhecimento sobre as relações potencialmente bidirecionais entre DA e distúrbios do sono, assim como estudos dos possíveis mecanismos da associação entre o sono e as doenças neurodegenerativas.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Distúrbios do início e da manutenção do sono. Disfunção cognitiva.

**ABSTRACT:** The association between Alzheimer's Disease (AD) and various sleep disorders has received increasing attention in recent decades. However, little is known about the impact of sleep and its changes on the development of preclinical developments of the disease, such as Mild Cognitive Impairment (MCI). This review describes the evolution of knowledge about the bidirectional environmental relationships between AD and sleep disorders, as well as studies of the possible mechanisms of association between sleep and neurodegenerative diseases.

**Keywords:** Alzheimer's disease. Sleep initiation and maintenance disorders. Cognitive dysfunction.

---

<sup>1</sup> Graduando em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga- AFYA.

<sup>2</sup> Graduado em medicina pela Universidade Vale do Rio Doce, Universidade Vale do Rio Doce - Governador Valadares - UNIVALE.

<sup>3</sup> Graduando em Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga- AFYA

<sup>4</sup> Graduando em Medicina. AFYA - Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga.

<sup>5</sup> Médico Generalista. Universidade Vale do Rio Doce.

## I INTRODUÇÃO

O sono é fundamental para a fisiologia do sistema nervoso central (SNC). Mudanças na qualidade e estrutura do sono ocorrem ao longo da vida e são acentuadas durante o envelhecimento saudável. Vários estudos têm mostrado uma associação entre o sono e distúrbios do SNC, como doença cerebrovascular, doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, dor de cabeça, dor e, especialmente, distúrbios neurodegenerativos. (BORGES et al, 2019) ( ARJMANDI-RAD et al, 2023)

A doença de Alzheimer (DA) é o distúrbio neurodegenerativo mais prevalente e está associada a problemas de sono. Muitos estudos anteriores mostraram que os distúrbios do sono são fatores de risco para DA. Por outro lado, pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL) e DA mostraram uma frequência aumentada de distúrbios do sono. Esta evidência implica uma hipótese da existência de uma associação bidirecional entre o sono e DA. ( ARJMANDI-RAD et al, 2023) (IRWUIN et al, 2019)

A comunidade científica tem discutido amplamente os distúrbios do sono no envelhecimento normal. Do final dos anos 70 ao início dos anos 80, o interesse nas características do sono de pacientes com demência começou a aumentar. Estudos usando polissonografia para comparar pacientes com DA em idosos saudáveis forneceu conhecimento sobre distúrbios respiratórios do sono e alterações na estrutura do sono na DA. O distúrbio comportamental do sono REM foi descrito no final da década de 1980, mas sua associação com a demência por corpos de Lewy e a doença de Parkinson foi descoberta apenas uma década depois. (BORGES et al, 2019) (IRWUIN et al, 2019)

## 2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão é fornecer uma revisão abrangente acerca da relação entre os distúrbios de sono e o desenvolvimento da doença de Alzheimer, focando na evolução dos conhecimentos acerca desse assunto até a atualidade, de uma forma que possa se traduzir na prática clínica e ajudar os médicos a compreender melhor essas patologias.

### 3 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos indexados nas bases de dados Latindex e MEDLINE/PubMed. Os descritores utilizados, segundo o “MeSH Terms”, foram: Alzheimer's disease; sleep initiation and maintenance disorders; cognitive dysfunction. Foram encontrados 36 artigos, segundo os critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos 5 anos, textos completos gratuitos e tipo de estudo. Papers pagos e com data de publicação anteriores ao ano de 2019 foram excluídos da análise, selecionando-se 6 artigos mais pertinentes à discussão após leitura minuciosa.

### 4 ALTERAÇÕES DO SONO NO ENVELHECIMENTO FISIOLÓGICO

Adultos mais velhos têm maior dificuldade em iniciar e manter o sono, apresentando maior latência e fragmentação do sono. Assim, eles tendem a passar mais tempo acordados à noite, gerando uma eficiência de sono reduzida. À medida que o envelhecimento avança, os ritmos circadianos tornam-se mais fracos e menos sincronizados. Progressivamente, a resposta circadiana mais fraca às pistas externas confunde os limites entre o sono e a vigília. (ARJMANDI-RAD et al, 2023) (IRWUIN et al, 2019)

Além disso, os avanços nos estágios do sono tendem a ocorrer com o envelhecimento. Os idosos frequentemente sofrem de sonolência no início da noite e podem acordar muito cedo, tornando-se incapazes de voltar a dormir. Com o comprometimento do ciclo sono-vigília, a frequência de cochilos diurnos e a sonolência diurna excessiva aumentam. Isso leva à redução da participação nas rotinas diurnas e nas atividades da vida diária. (PETER-DEREX et al, 2020) (SHI et al, 2020)

Estudos de polissonografia descrevem redução do sono de ondas lentas e aumento compensatório dos estágios de sono mais leves (N<sub>1</sub> e N<sub>2</sub>) em idosos em comparação com pessoas jovens e de meia-idade. Apesar dessas características do sono em idosos, é preciso considerar que existe variabilidade individual. Por exemplo, pessoas com o genótipo APOE E<sub>4</sub> apresentam piores padrões de sono, e a coexistência de comorbidades médicas. (ARJMANDI-RAD et al, 2023) (PETER-DEREX et al, 2020)

## 5 ALTERAÇÕES DO SONO NO DEFICIÊNCIA COGNITIVA LEVE

O comprometimento cognitivo leve é caracterizado por um comprometimento da memória além do esperado para a idade e educação, embora os pacientes não manifestem alterações funcionais críticas. A prevalência de distúrbios do sono em pacientes com DCL varia de 8,8% a 59%<sup>26</sup>. Além disso, distúrbios primários do sono, como respiração desordenada do sono, síndrome do movimento periódico dos membros, síndrome das pernas inquietas e distúrbio comportamental do sono REM são mais comuns no DCL. (BORGES et al, 2019) (SHI et al, 2020)

Um estudo bem desenhado comparou o desempenho cognitivo de pacientes com DCL amnésico com o de idosos saudáveis usando testes neuropsicológicos. Os participantes foram submetidos a avaliação neuropsicológica antes e depois do sono por dois dias consecutivos e polissonografia durante as duas noites de sono. No grupo controle, o desempenho da memória aumentou nos testes após o sono em comparação com o período antes do sono (nos testes de recordação de pares de palavras, reconhecimento de fatos e preparação de objetos). No entanto, o desempenho da memória não melhorou em participantes com DCL amnésico (até diminuiu no teste de recordação de pares de palavras) após a consolidação do sono. (IRWUIN et al, 2019) (PETER-DEREX et al, 2020)

Em pacientes com DCL não amnésico, problemas de sono também são comuns. A fragmentação do sono tem sido associada à disfunção da memória e ao aumento do tempo de vigília após o início do sono com disfunções executivas (prejuízos na atenção, inibição de resposta, formação de conceitos e resolução de problemas). Estudos que avaliaram a arquitetura do sono revelaram que pacientes com DCL apresentaram sono de ondas lentas diminuído em comparação com idosos normais e aumento da fragmentação do sono não REM. Além disso, foram encontradas alterações limítrofes no REM, tempo de vigília após o início do sono, latência do REM e eficiência do sono. (SHI et al, 2020) (WANG et al, 2020)

## 6 ALTERAÇÕES DO SONO NA DEMÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Distúrbios do sono em pacientes com demência de DA foram qualitativamente semelhantes aos observados em idosos saudáveis. No entanto, a gravidade das alterações era geralmente maior, e o sono REM tinha alterações específicas. A vigília comumente

aumentava e, conseqüentemente, o sono era mais interrompido à noite na demência DA, com aumento no número e na duração dos despertares, resultando em um tempo total de sono mais curto e menor eficiência do sono. Como resultado, uma maior porcentagem de sono nos estágios 1 e 2 e menor porcentagem de sono de ondas lentas foi observada nesses pacientes. (PETER-DEREX et al, 2020) (SHI et al, 2020)

Além disso, a demência DA está relacionada à redução de características específicas do estágio de sono leve N<sub>2</sub>, como fusos do sono e complexos K, que se tornam malformados, com amplitudes e frequências mais baixas. Foi relatado que essas alterações pioram com a gravidade da demência e, à medida que a doença progride, distinguir N<sub>1</sub> e N<sub>2</sub> torna-se um desafio. Por isso, alguns autores classificam o sono sem estágios distinguíveis observados na DA tardia como não-REM indeterminado. (ARJMANDI-RAD et al, 2023) (WANG et al, 2020)

As alterações do sono REM relacionadas à demência de Alzheimer podem ser atribuídas à disfunção do sistema colinérgico durante a evolução da doença. A degeneração basal do prosencéfalo na DA leva a menor ativação cortical durante o sono REM. Da mesma forma, estudos quantitativos de EEG mostraram maior potência nas frequências teta e delta, e menor potência nas frequências alfa e beta durante o sono REM de pacientes com DA. No entanto, o número total de episódios de sono REM e a latência do sono REM permanecem intactos. (IRWUIN et al, 2019) (WANG et al, 2020)

## CONCLUSÃO

A interface de distúrbios neurodegenerativos e sono é um tópico com relevância crescente. Evidências científicas para o refinamento ou estratificação do risco de demência entre subgrupos da população mais velha, como aqueles com DCL, requerem investigação adicional de potenciais preditores que ainda são pouco reconhecidos. Indicadores de sono ruim ou distúrbios do sono podem desempenhar um papel na cascata da patologia da DA e, conseqüentemente, aumentar a incidência de demência entre aqueles com maior risco, incluindo pessoas com DCL. Portanto, o estudo dos fatores relacionados ao sono que ocorrem precisamente quando o DCL é estabelecido é de extrema importância para o

desenvolvimento de futuras intervenções que podem impactar a história natural da DA e outras doenças neurodegenerativas. (SHI et al, 2020) (WANG et al, 2020)

## REFERÊNCIAS

ARJMANDI-Rad, Shirin et al. “Do Sleep Disturbances have a Dual Effect on Alzheimer's Disease?.” *Cellular and molecular neurobiology* vol. 43,2 (2023): 711-727. doi:10.1007/s10571-022-01228-1

BORGES, Conrado Regis et al. “Alzheimer's disease and sleep disturbances: a review.” *Arquivos de neuro-psiquiatria* vol. 77,11 (2019): 815-824. doi:10.1590/0004-282X20190149

IRWIN, Michael R, and Michael V Vitiello. “Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia.” *The Lancet. Neurology* vol. 18,3 (2019): 296-306. doi:10.1016/S1474-4422(18)30450-2

PETER-Derex, Laure et al. “Sleep and Alzheimer's disease.” *Sleep medicine reviews* vol. 19 (2020): 29-38. doi:10.1016/j.smr.v.2014.03.007

SHI, Le et al. “Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis.” *Sleep medicine reviews* vol. 40 (2020): 4-16. doi:10.1016/j.smr.v.2020.06.010

WANG, Chanung, and David M Holtzman. “Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors.” *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* vol. 45,1 (2020): 104-120. doi:10.1038/s41386-019-0478-5