

Perda de sono causa desregulações emocionais aumentando a depressão e a ansiedade: Uma relação recíproca



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.007-019>

Lêda Maria Veloso Bastos

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Christus,
UNICHRISTUS
Endereço: Fortaleza, CE, Brasil

Lia de Oliveira Jereissati

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Christus,
UNICHRISTUS
Endereço: Fortaleza, CE, Brasil

Lêda Maria Cavalcante Viana

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Christus,
UNICHRISTUS
Endereço: Fortaleza, CE, Brasil

Isaac Dantas Sales Pimentel

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Christus,
UNICHRISTUS
Endereço: Fortaleza, CE, Brasil

Lara Maria Fujita Vieira Lima

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Christus,
UNICHRISTUS
Endereço: Fortaleza, CE, Brasil

Leonardo Régis Barreira de Figueirêdo

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Christus,
UNICHRISTUS
Endereço: Fortaleza, CE, Brasil

Maria Clara Borges Girão Peixoto

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Christus,
UNICHRISTUS
Endereço: Fortaleza, CE, Brasil

Alan Bessa Aguiar

Faculdade de Medicina, Centro Universitário Christus,
UNICHRISTUS
Endereço: Fortaleza, CE, Brasil

Júlio César Claudino dos Santos

Instituição: Departamento de Neurologia e
Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo
E-mail: cesar.claudino@unifesp.br

RESUMO

Introdução: Um sono de boa qualidade é essencial para um bom desempenho neurocognitivo, saúde mental e física. No entanto, as mudanças na sociedade têm levado a uma piora da qualidade do sono, que está associada ao desenvolvimento de ansiedade e depressão. **Objetivo:** Discutir e contribuir para uma melhor compreensão da associação entre perda de sono e ansiedade e depressão. **Metodologia:** Este artigo apresenta uma revisão narrativa da literatura baseada na análise de artigos científicos publicados de 2014 a 2022, no PubMed, sobre privação de sono e sua associação com ansiedade e depressão. Foram aplicados dois critérios, títulos que não mencionavam a associação temática entre privação de sono e depressão e ansiedade e resumos que não abordavam essa temática. Após os critérios de exclusão, obteve-se, no total, 45 artigos originalmente em inglês (incluindo capítulos de livros, diretrizes e relatos de caso). **Discussão:** A privação de sono está associada ao aumento dos níveis de cortisol, à redução dos níveis de testosterona e serotonina e ao aumento dos marcadores inflamatórios. Nesse contexto, essa condição está relacionada a sintomas de depressão e ansiedade. Devido às mudanças no padrão da sociedade, como o aumento do uso da internet e uma maior carga de trabalho, têm levado grande parte da população a desenvolver problemas na qualidade do sono. Além disso, sabe-se que um sono de boa qualidade é essencial para um bom desempenho neurocognitivo, saúde mental e física. **Conclusão:** Este estudo discutiu a relação entre privação de sono, depressão e ansiedade. É adicionado ao seu efeito sobre o bom desempenho neurocognitivo, saúde mental e física. De modo geral, evidenciou-se que há associação de mecanismos entre esses transtornos. Nesse contexto, urge a necessidade de pesquisas mais específicas e divulgação de dados sobre a associação entre privação de sono e depressão e ansiedade.

Palavras-chave: Neurocognitivo, Depressão.



1 INTRODUÇÃO

A boa qualidade do sono desempenha papel essencial na consolidação e manutenção da aprendizagem, do desempenho neurocognitivo e psicomotor, da saúde física e mental(1). Assim, a privação de sono está associada ao aumento dos níveis de cortisol, à redução dos níveis de testosterona e serotonina e ao aumento dos marcadores inflamatórios. Um estudo recente avaliou pessoas entre 25 e 45 anos, demonstrando que 20% dormiam 90 minutos a menos do que o necessário para manter uma boa saúde (2). A etiologia dessa condição é multifatorial e pode estar associada à apneia do sono, insônia, parassonias, transtornos do humor, psicose e privação do sono (3). Nessa perspectiva, o recente aumento da abstenção do sono está associado a mudanças no padrão da sociedade, marcadas pelo maior uso da internet, situação que foi bastante agravada pela pandemia da COVID-19 (2, 4, 5).

Nessa perspectiva, a privação de sono e a sonolência diurna estão associadas à piora da qualidade de vida e aos sintomas de depressão e ansiedade (1), estudos relatam que 70% das pessoas que sofrem de transtornos de ansiedade são, em sua maioria, multifocais, excessivas e de difícil controle, geralmente vem acompanhada de outros sintomas psicológicos e físicos inespecíficos e seus fatores de risco incluem indivíduos do sexo feminino, baixo nível socioeconômico e exposição a adversidades na infância (6). Além disso, a ansiedade muitas vezes pode estar associada a sintomas como distúrbios do sono, inquietação, tensão muscular, sintomas gastrointestinais e cefaleias crônicas(7). Além disso, pacientes com TAG apresentam risco aumentado de diferentes transtornos de saúde mental e física, sendo a depressão uma das condições coexistentes mais comuns (6).

Neurônios, células não neuronais como oligodendrócitos, astrócitos e microglia desempenham um papel crítico na manutenção sináptica e homeostase. Com isso, a perda crônica do sono ou sua fragmentação cria um estado de ativação dessas células, influenciando assim o estado comportamental do indivíduo. (8) Nesse contexto, os achados sugerem que a privação de sono aumenta a força sináptica e a excitabilidade cortical, levando à saturação das sinapses em indivíduos saudáveis e à inibição da plasticidade associativa, que suporta o ótimo funcionamento neural. (9) Outras evidências sugerem que a amígdala desempenha um papel importante na ansiedade. A privação de sono aumenta a resposta da amígdala aos sinais subliminares de ansiedade e medo. Esta é uma região cerebral com os maiores níveis de expressão de receptores do neuropeptídeo S (NPSR), sendo o principal local de ação do efeito ansiolítico do neuropeptídeo S (NPS). (10)

A depressão é uma doença crônica generalizada que afeta os pensamentos, o humor e a saúde física. Cursa com sintomas físicos, como fadiga, dor, distúrbios do sono, e com sintomas mentais como mau humor, humor deprimido, tristeza e insônia, além da sensação de incapacidade de aproveitar a vida. (11,12) Essa doença limita significativamente o funcionamento psicossocial e diminui a qualidade de vida. (13).



O transtorno depressivo maior (TDM) é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes e debilitantes(14), sendo a principal causa de incapacidade no mundo e estará presente em uma em cada cinco pessoas ao longo da vida. (15). Essa doença prejudica significativamente subdomínios cognitivos como memória, velocidade de processamento, funcionamento executivo, concentração e atenção, independentemente de estar entre ou durante suas crises. (16) Sua fisiopatologia não é totalmente esclarecida, mas sabe-se que vários mecanismos estão envolvidos, como alterações nos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, dopaminérgico e glutamatérgico, aumento da inflamação, anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alterações vasculares e diminuição da neurogênese e neuroplasticidade. (14)

Além disso, a privação de sono está relacionada a diversas complicações psiquiátricas, como a depressão(2). A depressão é uma doença médica crônica e generalizada que pode afetar a saúde física e mental. Caracteriza-se por mau humor, falta de energia, tristeza, insônia e incapacidade de aproveitar a vida(12). Além disso, a incidência de depressão está aumentando constantemente em todo o mundo e dados epidemiológicos atuais revelam que a depressão é atualmente o terceiro maior contribuinte para a carga global de doença (9). Assim, a privação de sono tem comprovada contribuição para o aumento da ocorrência dessa patologia na população, uma vez que um estudo prospectivo recente com 3.134 jovens de 11 a 17 anos constatou que a privação de sono durante a semana (definida como ≤ 6 h/noite) está associada a uma probabilidade quase 40% maior de relatar sintomas de depressão um ano depois (OR 1,38 [1,02–1,85]), independente da idade, sexo, família, renda e depressão precoce(17).

Além disso, um sono de boa qualidade é essencial para um bom desempenho neurocognitivo, saúde mental e física. No entanto, devido às mudanças no padrão da sociedade, como o aumento do uso da internet e uma maior carga de trabalho, agravada pela pandemia da COVID-19, levaram grande parte da população a desenvolver problemas na qualidade do sono. Assim, a privação de sono tem comprovada contribuição para o aumento da ocorrência de doenças psiquiátricas.

2 METODOLOGIA

Este artigo apresenta uma revisão narrativa da literatura a partir da análise de artigos científicos publicados de 2014 a 2022, no PubMed, sobre privação de sono e sua associação com ansiedade e depressão

Na aplicação do primeiro conjunto de critérios, foram excluídos os títulos que não mencionaram a temática, os artigos não incluídos no período da pesquisa 2014-2022 e os artigos que não foram encontrados em inglês. Na base de dados do PubMed, foram encontrados 640 artigos pelas palavras-chave "(privação de sono) AND (depressão)" e 774 artigos pelas palavras-chave "(privação de sono) AND (ansiedade)", dos quais foram selecionados 389.



Aplicou-se o segundo conjunto de critérios, dos quais foram excluídos os resumos que não abordassem o tema privação de sono e depressão e ansiedade, o que levou à exclusão de 344 artigos.

Do total, restaram 45 artigos originalmente em inglês (incluindo capítulos de livros, diretrizes e relatos de casos).

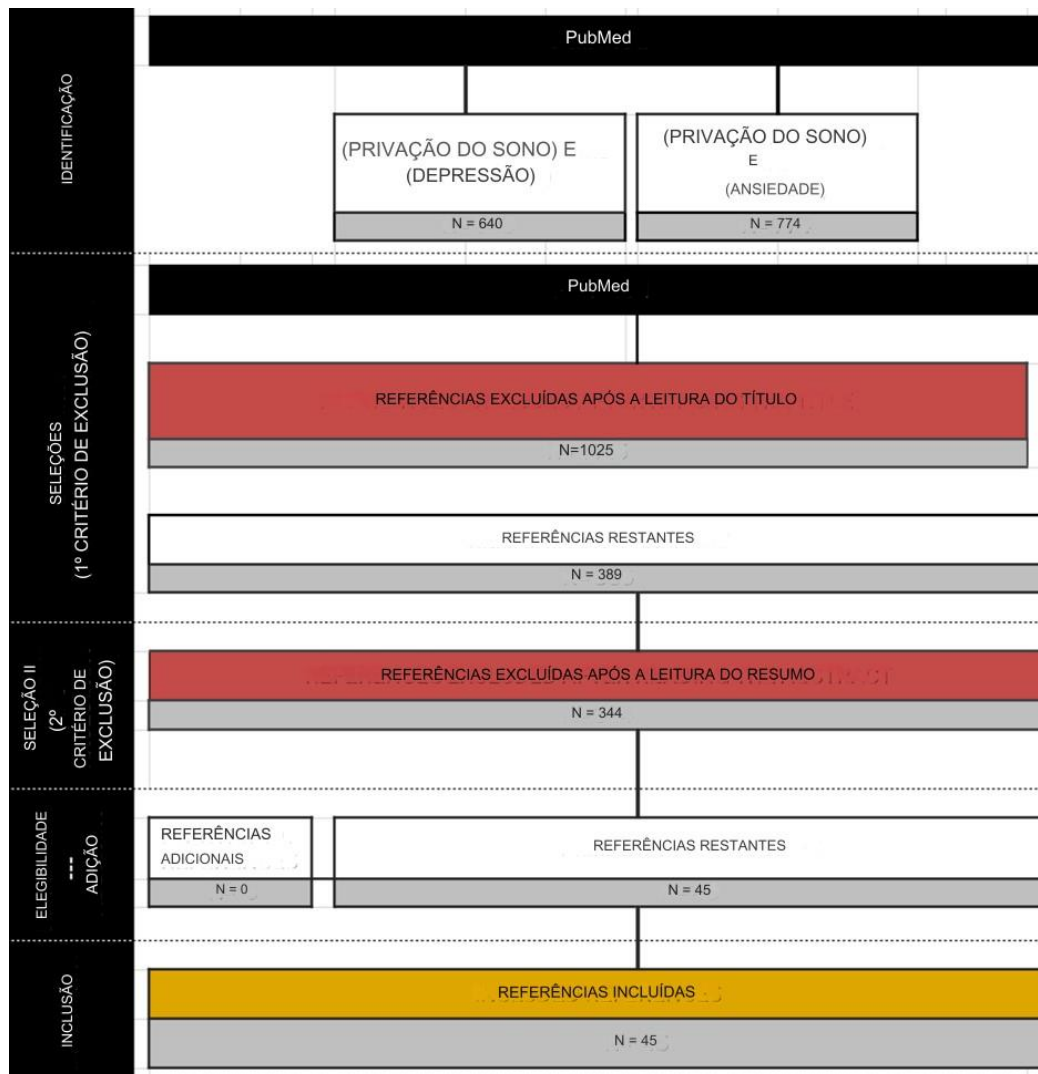


Figura 1. Artigos abordando Privação de Sono, Depressão e Ansiedade

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 TIPOS DE TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade são definidos como transtornos psicológicos debilitantes caracterizados por uma ampla gama de sintomas cognitivos e somáticos (18). No cenário atual, os transtornos de ansiedade são o tipo de doença mental mais comum na Europa, com uma prevalência de 12 meses de 14% entre pessoas de 14 a 65 anos e geralmente com início na adolescência ou início da vida adulta (19). Nessa perspectiva de alta prevalência na sociedade, a Organização Mundial da Saúde classificou os transtornos de ansiedade como a nona causa de incapacidade mais relacionada à



saúde, afetando aproximadamente 9,3% da população brasileira. (20). Além disso, os transtornos de ansiedade são divididos em transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, transtorno de ansiedade social, fobia específica e transtorno de ansiedade de separação(21).

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um transtorno caracterizado por ansiedade e preocupação excessiva com diferentes eventos que são desproporcionais à sua real probabilidade, ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos seis meses (21). Seu quadro clínico é descrito por inquietação ou sensação de "nervos à flor da pele", fadigabilidade, dificuldade de concentração, irritabilidade, distúrbio do sono e tensão muscular (21). Esses sintomas devem causar sofrimento significativo no funcionamento social do indivíduo, que não é causado por outra condição médica ou algum tipo de intoxicação(21).

O transtorno de pânico está relacionado a ataques de pânico inesperados e recorrentes, sendo definido por nenhum desses ataques ter um gatilho óbvio no momento da recorrência, com pelo menos 1 das crises seguido de um mês (ou mais) de seu quadro clínico (21). Suas características clínicas são palpitações, coração acelerado, taquicardia, sudorese, tremores, dispneia, dor torácica, náuseas, vertigem e medo de perder o controle ou "enlouquecer" (21). Isso descartou a possibilidade dos efeitos psicológicos de uma substância ou de um transtorno mental (21). Além disso, entre os diagnósticos diferenciais dos ataques de pânico, destaca-se a agorafobia (21). A agorafobia é caracterizada pela dificuldade em se expor em situações das quais é difícil escapar ou obter ajuda em casos de constrangimento ou durante um ataque de pânico (21). Nesse contexto, os sintomas da agorafobia caracterizam-se pelo medo e/ou ansiedade desproporcionais de sair de casa sozinho, utilizar transporte público, estar em espaços (estacionamentos), estar em multidões e permanecer em locais fechados (cinemas) por pelo menos seis meses(21).

Além disso, o transtorno de ansiedade social (fobia social) é relatado pelo medo ou angústia exacerbada de situações em que o indivíduo é exposto a uma possível avaliação por outra pessoa (conversas, encontros com pessoas estranhas, ser observado comendo ou bebendo, palestras)(21). Medo de uma reação negativa ao demonstrar sintomas de ansiedade, causando um comportamento de evitação nessas situações de avaliação individual por pelo menos 6 meses (21).

Além disso, a fobia específica é caracterizada por medo ou ansiedade acentuada sobre um objeto ou situação (voar, alturas, animais, tomar uma injeção, ver sangue), sendo a reação do indivíduo quase imediata ao medo do paciente, sendo conhecida como um medo desproporcional à vida real, exigindo pelo menos uma duração de 6 meses (21). Acomete mais mulheres e a maioria com início antes dos 10 anos de idade (21).

Além disso, o medo excessivo e a angústia envolvendo a separação daqueles com quem o paciente está ligado é característico do transtorno de ansiedade de separação(21). O indivíduo relata angústia excessiva por se afastar de figuras importantes de apego, ter preocupação excessiva com



doenças, lesões, desastres ou morte, relatar queixas somáticas repetidas e pesadelos repetidos envolvendo separação(21).

3.2 RELAÇÃO ENTRE ANSIEDADE E SONO

A privação de sono e os cochilos diurnos estão associados a pior qualidade de vida e podem levar a sintomas de ansiedade, como sentimentos de preocupação e medo(1,22,23). Estudos epidemiológicos revelam que cerca de 50% dos indivíduos com ansiedade apresentam distúrbios do sono, especialmente insônia, e que o sono insuficiente pode estimular ou exacerbar ainda mais essa condição(24). Alguns fatores que podem desencadear essa relação bidirecional entre sono e ansiedade são o baixo nível socioeconômico, o sexo feminino e a exposição a adversidades na infância. (6)

Nesse contexto, destaca-se a relação sintomática da ansiedade com a rede de medo que inclui o sistema límbico e a rede de importância envolvida no controle cognitivo, córtex cingulado anterior dorsal e ínsula anterior. (24) Um modelo sugere que a ansiedade e a insônia indicam diferentes dimensões de uma única diátese neurobiológica dinâmica, onde a desregulação em regiões cerebrais compartilhadas desencadeia problemas tanto na ansiedade quanto no sono. (25) Relacionado a essa associação, tem sido relatado que a interrupção do sono diminui a conexão entre as áreas reguladoras e as habilidades do córtex pré-frontal, levando a uma maior desregulação e, assim, reafirmando a falta de qualidade do sono como preditor de ansiedade de acentuação e desregulação geral do humor.

Além disso, outro fator que está relacionado ao comprometimento da atividade do córtex pré-frontal medial e à conectividade associada a regiões límbicas estendidas é o impacto ansiogênico da preocupação noturna, pensamentos negativos e planejamento de ruminantes (25,26). Estes cursam com a excitabilidade do sistema límbico, que já se encontra em estado de desregulação devido à privação, principalmente crônica, de sono, criando um ciclo vicioso (27). Os efeitos da interrupção do sono no cérebro correlacionados com a ansiedade subjacente podem ser classificados como cognitivos (preocupação) ou somáticos (excitação fisiológica), com níveis mais altos de cortisol refletindo maior excitação somática associada à vigília, o que interfere na sensação de segurança e relaxamento necessários para dormir (24,27). As queixas de distúrbios do sono relatadas por indivíduos ansiosos são caracterizadas por mais despertares noturnos, menos sono de ondas lentas, mais relatos de terror noturno e maior latência do sono quando comparados àqueles que não sofrem de ansiedade. (28)

Acrescenta-se que milhares de neurotransmissores e neuromoduladores participam da fisiologia do sono e da regulação emocional, como serotonina, noradrenalina, GABA, acetilcolina, dopamina, glutamato e adenosina (22,24). Sabe-se que a serotonina e a noradrenalina apresentam conexões bidirecionais com centros de processamento e regulação emocional e projeções inibitórias, para um centro de regulação do sono-vigília funcionante, o núcleo ventrolateral pré-óptico(24). Além disso, o GABA é responsável por um papel importante na aquisição, armazenamento e extinção do



medo, que é considerado um dos principais sintomas da ansiedade. (29) A acetilcolina, por sua vez, é um neurotransmissor excitatório, que durante a vigília e o sono REM apresenta atividade colinérgica e durante o sono não REM sua atividade é reduzida. (24) Em conclusão, a relação bidirecional entre ansiedade e distúrbios do sono é extremamente importante e pode impactar negativamente a qualidade de vida. Diante disso, existem tratamentos eficazes que incluem psicoterapia (muitas vezes terapia cognitivo-comportamental) e farmacoterapia, como inibidores seletivos da recaptção da serotonina e inibidores da recaptção da serotonina-noradrenalina. (20.30)

3.3 SONO E DEPRESSÃO: ENTENDENDO A CONEXÃO

O sono adequado é fundamental para a aprendizagem a longo prazo, desempenho neurocognitivo e psicomotor, saúde física e mental (1). No cenário contemporâneo, estudos mostram que houve um declínio de até 18 minutos na quantidade de sono por noite nas últimas três décadas (2). Dessa forma, a privação de sono está associada à incidência de depressão, resistência à insulina, hipertensão, diabetes, ganho de peso, estresse e tendência à drogadição e ao uso de tabaco e hipnóticos(5). Em relação à depressão, padrões irregulares de sono-vigília e sono insuficiente têm sido altamente correlacionados com sintomas depressivos, uma vez que o risco de transtornos mentais orgânicos aumenta em 106% em pessoas que dormem pouco e 44% em pessoas que dormem menos de 5 horas/noite em comparação com aquelas que dormem 7-8 horas (8, 31).

A depressão, em particular o Transtorno Depressivo Maior (TDM), é uma doença médica crônica generalizada que pode afetar pensamentos, humor e saúde física, e é caracterizada por falta de energia, tristeza, insônia e incapacidade de aproveitar a vida(12). A OMS classificou o TDM como a terceira principal causa de carga de doença em todo o mundo e projetou que o transtorno ocupará o primeiro lugar até 2030, além disso, estima-se que aproximadamente 300 milhões de indivíduos sofram dessa doença globalmente, o equivalente a 4,4% da população mundial (10, 13). Além disso, esses indivíduos exibem uma constelação de sintomas clínicos não explicados por um único mecanismo unificador, é provável que as células Th17 potencializem a neuroinflamação e a ativação de células do sistema nervoso central, como a micróglia e os astrócitos, favorecendo o dano neural. No entanto, os mecanismos neurais precisos subjacentes ao desenvolvimento da depressão permanecem elusivos (32, 33).

Em pacientes com depressão, o distúrbio do sono é uma queixa frequente, sendo considerada uma das principais manifestações secundárias da depressão. No entanto, atualmente, muitos estudos descrevem a insônia como um fator de risco independente para o desenvolvimento de depressão emergente ou recorrente (34). A latência prolongada do sono tem sido associada a sintomas como perda de prazer, sentimentos de punição, antipatia por si mesmo, perda de interesse, irritabilidade e fadiga (8). Essa associação pode ser confirmada com a introdução da polissonografia em pesquisas



psiquiátricas, que demonstrou distúrbio da continuidade do sono em pacientes com depressão, revelando diminuição do sono de ondas lentas e desinibição do sono REM(35). Assim, a privação crônica de sono provoca alterações neurocomportamentais alterando a resposta inflamatória e o sistema de estresse neuroendócrino, estando associada ao aumento dos níveis de cortisol, levando a um estado de estresse, e diminuição dos níveis de testosterona, com este um papel importante no aumento da função do ácido gama-aminobutírico (GABA) e dos sistemas de serotonina no cérebro. Além disso, a falta de sono está relacionada à redução da conectividade da amígdala com o lobo cerebelar posterior, que está envolvido no controle emocional e na função executiva (2, 36, 37).

Nessa perspectiva, a patogênese da depressão envolve vários mecanismos, como alterações nos sistemas noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico e glutamatérgico, aumento da inflamação, anormalidades do eixo hipotalâmico hipófise-adrenal (HPA), comprometimentos vasculares e redução da neurogênese e neuroplasticidade. Dessa forma, a regulação do eixo HPA envolve a ação do cortisol, do sono e da ritmicidade circadiana, assim, perdas nesses fatores geram uma resposta desadaptativa ao estresse (14, 37). Além disso, o aumento dos glicocorticoides afeta o córtex pré-frontal medial (CPFm), responsável pelo funcionamento executivo e processamento de emoções, o hipocampo, que está envolvido na memória e aprendizagem, e a amígdala, que desempenha um papel essencial no processamento da memória. emoção (9, 14, 36). O estresse crônico promove deformações neuroadaptativas na via dopaminérgica mesolímbica, gerando prejuízos significativos na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e na neuroplasticidade (14, 38). Deve-se notar que o desenvolvimento de depressão em pacientes que sofrem de insônia também está relacionado a fatores ambientais adicionais, como estilo de vida, mecanismos de enfrentamento, carga de estresse psicossocial e tratamentos preventivos precoces(35).

Conclui-se que a depressão é um transtorno complexo que tem enorme impacto na qualidade de vida (32). Assim, as associações entre sono e saúde mental têm implicações importantes para intervenções clínicas, por meio de abordagens mais efetivas e precoces do sono em ambientes médicos e de saúde mental, como forma de reduzir as possíveis consequências da privação de sono(39).

3.4 POR QUE UMA PERDA DE SONO NOS DEIXA DEPRIMIDOS?

Estudos têm mostrado que a insônia aumenta a gravidade da depressão. Na população geral, quase 20% dos pacientes com insônia também apresentam sintomas depressivos (41). Além dos efeitos da diminuição do tempo de sono, a redução da qualidade do sono também afeta o bem-estar emocional. A fragmentação e a má qualidade do sono estão associadas a maiores taxas de ansiedade, humor alterado e regulação emocional prejudicada(40). Nessa perspectiva, a inflamação e os hormônios endócrinos também desempenham papéis importantes nesse processo. Há uma conexão bidirecional entre o microbioma intestinal, o sono e a depressão. Assim, tem sido demonstrado que a interação entre



a interrupção crônica do padrão normal de sono e a dieta pode causar doenças metabólicas e agravar estados depressivos em indivíduos com privação de sono(41).

Além disso, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) modula as alterações relacionadas à plasticidade que estão associadas ao processamento da memória durante o sono. A privação crônica de sono e a insônia podem atuar como estressores externos e resultar em depressão, caracterizada por downregulation do BDNF no hipocampo, juntamente com a expressão do BDNF frontal-cortical interrompida, bem como níveis reduzidos e alterações diurnas prejudicadas na expressão sérica desse fator. (42). Além disso, anormalidades na conectividade funcional da amígdala com o lobo frontal, quando observadas, sugerem que a desregulação emocional pode contribuir para fenótipos psicopatológicos clinicamente relevantes. Sob essa perspectiva, estudos sobre privação de sono e transtornos da insônia têm demonstrado que a perda de sono pode alterar essa conectividade, resultando em maiores taxas de depressão em indivíduos privados de sono(43).

Além disso, os efeitos da privação de sono sobre a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal foram estudados medindo-se os níveis séricos e líquóricos de corticosterona em ratos e, ao final do experimento, os cérebros foram coletados para medir as oscilações circadianas da expressão gênica no hipotálamo, ativação de células gliais e alterações nas citocinas inflamatórias. Os resultados indicaram que a privação de sono por menos de 3 dias resultou em comportamentos ansiosos e depressivos (44).

Nesse contexto, a relação entre privação e padrões irregulares de sono na população e alterações de humor também foram avaliadas, pois se verificou que uma privação de 1 hora a menos de sono durante a semana pode desencadear sintomas depressivos. Assim, o sono prejudicado é uma das preocupações de saúde pública na sociedade moderna, pois tem impacto direto na saúde física e mental desses indivíduos, podendo estar associado à ansiedade e sintomas depressivos(45).

4 CONCLUSÃO

O presente artigo discutiu a associação da privação de sono com ansiedade e depressão. Em razão do conhecimento existente, evidenciou-se que a privação de sono e a sonolência diurna estão associadas à piora da qualidade de vida. Portanto, esses fatores são responsáveis pelo aumento do risco de depressão e ansiedade. Nesse contexto, é de extrema importância a prevenção adequada desse distúrbio neurológico, além do conhecimento e desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Por conta disso, a necessidade de pesquisas mais específicas e a divulgação de dados sobre a relação entre migrânea, especialmente com aura, e patologias cerebrovasculares e cardiovasculares, por parte dos planejadores de saúde e formuladores de políticas.



REFERÊNCIAS

Perotta B, Arantes-Costa FM, Enns SC, Figueiro-Filho EA, Paro H, Santos IS, Lorenzi-Filho G, Martins MA, Tempski PZ. Sleepiness, sleep deprivation, quality of life, mental symptoms and perception of academic environment in medical students. *BMC Med Educ.* 2021 Feb 17;21(1):111. doi: 10.1186/s12909-021-02544-8. PMID: 33596885; PMCID: PMC7890911.

Hanson JA, Huecker MR. Sleep Deprivation. 2022 Jun 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 31613456.

Xie JF, Shao YF, Wang HL, Wang C, Cui GF, Kong XP, Wang LX, Chen YN, Cong CY, Chen HL, Hou YP. Neuropeptide S Counteracts Paradoxical Sleep Deprivation-Induced Anxiety-Like Behavior and Sleep Disturbances. *Front Cell Neurosci.* 2018 Mar 6;12:64. doi: 10.3389/fncel.2018.00064. PMID: 29559896; PMCID: PMC5845547.

Iqbal S, Alanazi RF, Alahmed AH, Alnakhli AF, Alghanim MH, Alghamdi MAA, Ahmad S. Prevalence of sleep disturbance and anxiety due to the COVID-19 pandemic in Saudi Arabia. *Sleep Sci.* 2021 Jan-Mar;14(Spec 1):56-62. doi: 10.5935/1984-0063.20200079. PMID: 34917274; PMCID: PMC8663731.

Gruba G, Kasiak PS, Gębarowska J, Adamczyk N, Sikora Z, Jodczyk AM, Mamcarz A, Śliż D. PaLS Study of Sleep Deprivation and Mental Health Consequences of the COVID-19 Pandemic among University Students: A Cross-Sectional Survey. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 11;18(18):9581. doi: 10.3390/ijerph18189581. PMID: 34574505; PMCID: PMC8464860.

Stein MB, Sareen J. CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med.* 2015 Nov 19;373(21):2059-68. doi: 10.1056/NEJMcpl502514. PMID: 26580998

Locke AB, Kirst N, Shultz CG. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *Am Fam Physician.* 2015 May 1;91(9):617-24. PMID: 25955736.

Hershner S, O'Brien LM. The Impact of a Randomized Sleep Education Intervention for College Students. *J Clin Sleep Med.* 2018 Mar 15;14(3):337-347. doi: 10.5664/jcsm.6974. PMID: 29510791; PMCID: PMC5837835.

Xu X, Zheng P, Zhao H, Song B, Wang F. Effect of Electroacupuncture at GV20 on Sleep Deprivation-Induced Depression-Like Behavior in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Aug 21;2020:7481813. doi: 10.1155/2020/7481813. PMID: 32904512; PMCID: PMC7456497

Doglikuu BD, Djazayery A, Mirzababaei A, Sajjadi SF, Badruj N, Mirzaei K. Does Interaction between Sleep Quality and Major Dietary Patterns Predicts Depression among Overweight and Obese Women in Iran? *Iran J Public Health.* 2021 Jul;50(7):1445-1453. doi: 10.18502/ijph.v50i7.6635. PMID: 34568184; PMCID: PMC8426790.

Rakel RE. Depression. *Prim Care.* 1999 Jun;26(2):211-24. doi: 10.1016/s0095-4543(08)70003-4. PMID: 10318745.

Cui R. Editorial: A Systematic Review of Depression. *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(4):480. doi: 10.2174/1570159x1304150831123535. PMID: 26412067; PMCID: PMC4790400.

Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.



Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr*. 2017 Jun;27:101-111. doi: 10.1016/j.ajp.2017.01.025. Epub 2017 Jan 29. PMID: 28558878.

Ménard C, Hodes GE, Russo SJ. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*. 2016 May 3;321:138-162. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.05.053. Epub 2015 May 30. PMID: 26037806; PMCID: PMC4664582.

Pan Z, Park C, Brietzke E, Zuckerman H, Rong C, Mansur RB, Fus D, Subramaniapillai M, Lee Y, McIntyre RS. Cognitive impairment in major depressive disorder. *CNS Spectr*. 2019 Feb;24(1):22-29. doi: 10.1017/S1092852918001207. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30468135.

Roberts RE, Duong HT. A associação prospectiva entre privação de sono e depressão em adolescentes. *Dorme*. 2014; 37 (2):239–244.

Meuret AE, Tunnell N, Roque A. Anxiety Disorders and Medical Comorbidity: Treatment Implications. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1191:237-261. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0_15. PMID: 32002933.

Ströhle A, Gensichen J, Domschke K. The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Sep 14;155(37):611-620. doi: 10.3238/arztebl.2018.0611. PMID: 30282583; PMCID: PMC6206399.

Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):914-927. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00359-7. Epub 2021 Feb 11. Erratum in: *Lancet*. 2021 Mar 6;397(10277):880. PMID: 33581801; PMCID: PMC9248771.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: Artmed, 2014.

Shah AA, Han JY. Anxiety. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015 Jun;21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):772-82. doi: 10.1212/01.CON.0000466665.12779.dc. PMID: 26039853.

Kandola A, Stubbs B. Exercise and Anxiety. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:345-352. doi: 10.1007/978-981-15-1792-1_23. PMID: 32342469.

Chellappa SL, Aeschbach D. Sleep and anxiety: From mechanisms to interventions. *Sleep Med Rev*. 2022 Feb;61:101583. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101583. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34979437.

Peterman JS, Carper MM, Kendall PC. Anxiety disorders and comorbid sleep problems in school-aged youth: review and future research directions. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015 Jun;46(3):376-92. doi: 10.1007/s10578-014-0478-y. PMID: 24962165.

Short NA, Boffa JW, King S, Albanese BJ, Allan NP, Schmidt NB. A randomized clinical trial examining the effects of an anxiety sensitivity intervention on insomnia symptoms: Replication and extension. *Behav Res Ther*. 2017 Dec;99:108-116. doi: 10.1016/j.brat.2017.09.013. Epub 2017 Oct 5. PMID: 29035703; PMCID: PMC6397652.

Hamilton N, Freche R, Zhang Y, Zeller G, Carroll I. Test Anxiety and Poor Sleep: A Vicious Cycle. *Int J Behav Med*. 2021 Apr;28(2):250-258. doi: 10.1007/s12529-021-09973-1. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33730347.

Caporino NE, Read KL, Shiffirin N, Settapani C, Kendall PC, Compton SN, Sherrill J, Piacentini J, Walkup J, Ginsburg G, Keeton C, Birmaher B, Sakolsky D, Gosch E, Albano AM. Sleep-Related



Problems and the Effects of Anxiety Treatment in Children and Adolescents. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2017 Sep-Oct;46(5):675-685. doi: 10.1080/15374416.2015.1063429. Epub 2015 Oct 14. PMID: 26467211; PMCID: PMC4833728.

Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology.* 2012 Jan;62(1):42-53. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.040. Epub 2011 Sep 1. PMID: 21889518.

DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder. *Ann Intern Med.* 2019 Apr 2;170(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201904020. PMID: 30934083.

Zhu G, Cassidy S, Hiden H, Woodman S, Trenell M, Gunn DA, Catt M, Birch-Machin M, Anderson KN. Exploration of Sleep as a Specific Risk Factor for Poor Metabolic and Mental Health: A UK Biobank Study of 84,404 Participants. *Nat Sci Sleep.* 2021 Oct 22;13:1903-1912. doi: 10.2147/NSS.S323160. PMID: 34712066; PMCID: PMC8548259.

Fox ME, Lobo MK. The molecular and cellular mechanisms of depression: a focus on reward circuitry. *Mol Psychiatry.* 2019 Dec;24(12):1798-1815. doi: 10.1038/s41380-019-0415-3. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30967681; PMCID: PMC6785351.

Beurel E, Lowell JA. Th17 cells in depression. *Brain Behav Immun.* 2018 Mar;69:28-34. doi: 10.1016/j.bbi.2017.08.001. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28779999; PMCID: PMC5797502.

Fang H, Tu S, Sheng J, Shao A. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment. *J Cell Mol Med.* 2019 Apr;23(4):2324-2332. doi: 10.1111/jcmm.14170. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30734486; PMCID: PMC6433686.

Riemann D, Krone LB, Wulff K, Nissen C. Sleep, insomnia, and depression. *Neuropsychopharmacology.* 2020 Jan;45(1):74-89. doi: 10.1038/s41386-019-0411-y. Epub 2019 May 9. PMID: 31071719; PMCID: PMC6879516.

Klumpp H, Hosseini B, Phan KL. Self-Reported Sleep Quality Modulates Amygdala Resting-State Functional Connectivity in Anxiety and Depression. *Front Psychiatry.* 2018 May 29;9:220. doi: 10.3389/fpsy.2018.00220. PMID: 29896128; PMCID: PMC5987592.

Thompson KI, Chau M, Lorenzetti MS, Hill LD, Fins AI, Tartar JL. Acute sleep deprivation disrupts emotion, cognition, inflammation, and cortisol in young healthy adults. *Front Behav Neurosci.* 2022 Sep 23;16:945661. doi: 10.3389/fnbeh.2022.945661. PMID: 36212194; PMCID: PMC9538963.

Li X, Liang S, Li Z, Li S, Xia M, Verkhatsky A, Li B. Leptin Increases Expression of 5-HT_{2B} Receptors in Astrocytes Thus Enhancing Action of Fluoxetine on the Depressive Behavior Induced by Sleep Deprivation. *Front Psychiatry.* 2019 Jan 7;9:734. doi: 10.3389/fpsy.2018.00734. PMID: 30666218; PMCID: PMC6330762.

Lombardero A, Hansen CD, Richie AE, Campbell DG, Joyce AW. A Narrative Review of the Literature on Insufficient Sleep, Insomnia, and Health Correlates in American Indian/Alaska Native Populations. *J Environ Public Health.* 2019 Jul 8;2019:4306463. doi: 10.1155/2019/4306463. PMID: 31360174; PMCID: PMC6644264.

Ben Simon E, Vallat R, Barnes CM, Walker MP. Sleep Loss and the Socio-Emotional Brain. *Trends Cogn Sci.* 2020 Jun;24(6):435-450. doi: 10.1016/j.tics.2020.02.003. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32299657.



Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. *Front Psychiatry*. 2018 Dec 5;9:669. doi: 10.3389/fpsy.2018.00669. PMID: 30568608; PMCID: PMC6290721.

Rahmani M, Rahmani F, Rezaei N. The Brain-Derived Neurotrophic Factor: Missing Link Between Sleep Deprivation, Insomnia, and Depression. *Neurochem Res*. 2020 Feb;45(2):221-231. doi: 10.1007/s11064-019-02914-1. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31782101.

Klumpp H, Hosseini B, Phan KL. Self-Reported Sleep Quality Modulates Amygdala Resting-State Functional Connectivity in Anxiety and Depression. *Front Psychiatry*. 2018 May 29;9:220. doi: 10.3389/fpsy.2018.00220. PMID: 29896128; PMCID: PMC5987592.

Xing C, Zhou Y, Xu H, Ding M, Zhang Y, Zhang M, Hu M, Huang X, Song L. Sleep disturbance induces depressive behaviors and neuroinflammation by altering the circadian oscillations of clock genes in rats. *Neurosci Res*. 2021 Oct;171:124-132. doi: 10.1016/j.neures.2021.03.006. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33785408.

Liu BP, Wang XT, Liu ZZ, Wang ZY, An D, Wei YX, Jia CX, Liu X. Depressive symptoms are associated with short and long sleep duration: A longitudinal study of Chinese adolescents. *J Affect Disord*. 2020 Feb 15;263:267-273. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.113. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31818788.