



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Jaqueline Betta Canever

Distúrbios do sono durante o envelhecimento: Modelos epidemiológicos e experimentais

Florianópolis
2025
Jaqueline Betta Canever

Distúrbios do sono durante o envelhecimento: Modelos epidemiológicos e experimentais

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Neurociências.

Orientadora: Prof^ª. Helena I. Cimarosti, Dra.

Coorientadora: Prof^ª. Núbia Carelli Pereira de Avelar, Dra.

Florianópolis
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

Canever, Jaqueline Betta

Distúrbios do sono durante o envelhecimento: Modelos epidemiológicos e experimentais / Jaqueline Betta Canever ; orientadora, Helena Iturvides Cimarosti, coorientador, Núbia Carelli Pereira de Avelar, 2025.

68 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Florianópolis, 2025.

Inclui referências.

1. Neurociências. 2. Neurociências. 3. Envelhecimento. 4. Distúrbios do sono. 5. Sono. I. Cimarosti, Helena Iturvides. II. Avelar, Núbia Carelli Pereira de. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Neurociências. IV. Título.

Jaqueline Betta Canever

Distúrbios do sono durante o envelhecimento: Modelos epidemiológicos e experimentais

O presente trabalho em nível de Doutorado foi avaliado e aprovado, em 27 de junho de 2025, pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof^ª. Camila Ângela Zanella, Dra. (Membro titular externo)
Harvard Medical School University

Prof^ª. Luz Elena Durán Carabali, Dra. (Membro titular interno)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Nair Tavares Milhem Ygnatios, Dra. (Membro titular externo)
Universidade Federal de Minas Gerais e Centro Universitário Santa Rita (UNIFASAR)

Prof^ª. Ana Lúcia Danielewicz, Dra. (Membro suplente externo)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof^ª. Luísa Mota da Silva, Dra. (Membro suplente interno)
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Doutora em Neurociências.



Documento assinado digitalmente
Aderbal Silva Aguiar Junior
Data: 18/09/2025 07:53:51-0300
CPF: ***.396.009-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Coordenação do Programa de Pós-Graduação



Documento assinado digitalmente
Helena Iturvides Cimarosti
Data: 17/09/2025 16:15:05-0300
CPF: ***.948.670-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Prof^ª. Helena Iturvides Cimarosti, Dra.
Orientadora

Florianópolis, 2025.

Dedico esta tese ao meu esposo, pelo amor e apoio incondicional em cada etapa dessa jornada. À minha família, por ser minha base e fonte de força. E às professoras Helena e Núbia, cuja inspiração, incentivo e generosidade foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meu caminho e ser minha força todos os dias.

Ao meu esposo Lucas, o homem mais incrível, responsável e dedicado que conheço, por estar ao meu lado em todos os momentos, me apoiando com amor, paciência e força, mesmo nos dias mais difíceis.

Aos meus pais, Angelo e Rosalina, que me deram a vida e, mais do que isso, doaram a própria para que eu e minhas irmãs pudéssemos sonhar, estudar e ser livres. Vocês movem montanhas por nós — e continuam movendo. Obrigada por cada gesto de amor, por cada renúncia silenciosa e por serem meu porto seguro em todas as fases da vida.

Às minhas irmãs, Sílvia e Fernanda, minhas melhores amigas e confidentes, que caminham comigo com lealdade, carinho e cumplicidade. Nossa conexão é minha força e meu abrigo.

Aos meus avós que tanto me inspiraram: Ana (in memoriam) e Olívio, Regina (in memoriam) e Antônio Francisco (in memoriam). Levo comigo os valores, o afeto e o exemplo de vida que me deixaram.

Ao tio Mário, que desde cedo acreditou no poder da educação e plantou em nós o desejo de sermos sempre melhores.

Aos meus amigos que o doutorado me deu — Letícia Yoshitome, Letícia Cândido, Gustavo Machado, Gustavo Griebner, Ericks, Carolina, Gabriel e João — e a todos que, de alguma forma, contribuíram com este trabalho. A jornada foi mais leve e mais rica por causa de vocês.

Às professoras Núbia e Helena, pelo incentivo constante, pelas palavras certas nos momentos incertos e por nunca deixarem que eu desistisse.

À equipe do ELSI-Brasil, sempre solícita e comprometida, meu sincero agradecimento.

E à CAPES, pelo suporte financeiro durante o doutorado, que tornou possível a realização desta etapa tão importante da minha vida acadêmica.

"O segredo da existência humana não está apenas em viver, mas em encontrar um motivo para viver."

Fiódor Dostoiévski

RESUMO

Distúrbios do sono são altamente prevalentes em idosos e estão associados a dor crônica, disfunções funcionais, autopercepção negativa de saúde e risco aumentado de morbimortalidade. Esta tese teve como objetivo investigar, de forma integrada, os aspectos epidemiológicos, computacionais e experimentais dos distúrbios do sono durante o envelhecimento. Foram conduzidos estudos populacionais com dados nacionais, análises preditivas com modelos de aprendizado de máquina (árvore de decisão e *random forest*) e experimentos com camundongos idosos submetidos a diferentes modelos de privação do sono e insônia. A revisão sistemática com meta-análise revelou alta prevalência global de apneia obstrutiva do sono (46,0%), baixa qualidade do sono (40,0%) e insônia (29,0%) em idosos. No Brasil, as prevalências de insônia e sonolência diurna excessiva foram de 58,6% e 38,4%, respectivamente, associadas a fatores como multimorbidade, dor e autopercepção negativa de saúde. Os modelos preditivos confirmaram o uso de medicação para dormir, presença de dor e comportamento estressado como principais preditores. Nos estudos pré-clínicos, os modelos de privação de sono provocaram alterações comportamentais (agressividade, prejuízo de memória, hiperalgesia mecânica), além de modulações na expressão de proteínas relacionadas à SUMOilação (SUMO2/3, SENP3, Ubc9) e ao ritmo circadiano (CLOCK, BMAL1). A redução da conjugação de SUMO2/3 e das proteínas CLOCK e BMAL1 em modelos de insônia sugere que a disfunção do eixo SUMO–circadiano pode ser um mecanismo central das consequências neurobiológicas do sono fragmentado. Os achados convergem para uma compreensão translacional dos distúrbios do sono, propondo novos alvos diagnósticos e terapêuticos para a promoção do envelhecimento saudável.

Palavras-chave: Envelhecimento; Insônia; Privação do Sono; SUMOilação.

ABSTRACT

Sleep disorders are highly prevalent in older adults and are associated with chronic pain, functional dysfunctions, bad self-perception of health and increased risk of morbidity and mortality. This thesis aimed to investigate, in an integrated manner, the epidemiological, computational and experimental aspects of sleep disorders during aging. Population studies were conducted with national data, predictive analyses with machine learning models (decision tree and random forest) and experiments with aged mice subjected to different models of sleep deprivation and insomnia. The systematic review with meta-analysis revealed a high global prevalence of obstructive sleep apnea (46,0%), poor sleep quality (40,0%) and insomnia (29,0%) in the elderly. In Brazil, the prevalence of insomnia and excessive daytime sleepiness was 58.6% and 38.4%, respectively, associated with factors such as multimorbidity, pain and negative self-perception of health. Predictive models confirmed the use of sleeping medication, presence of pain and stressed behavior as the main predictors. In preclinical studies, sleep deprivation models caused behavioral changes (aggression, memory impairment, mechanical hyperalgesia), in addition to modulations in the expression of proteins related to SUMOylation (SUMO2/3, SENP3, Ubc9) and circadian rhythm (CLOCK, BMAL1). The reduction in SUMO2/3 conjugation and CLOCK and BMAL1 proteins in insomnia models suggests that SUMO–circadian axis dysfunction may be a central mechanism of the neurobiological consequences of fragmented sleep. The findings converge towards a translational understanding of sleep disorders, proposing new diagnostic and therapeutic targets for the promotion of healthy aging.

Keywords: Aging; Insomnia; Sleep Deprivation; SUMOylation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distúrbios do sono em idosos: principais tipos, avaliação clínica e implicações em saúde pública	16
Figura 2 - Distúrbios do sono em idosos: principais tipos, avaliação clínica e implicações em saúde pública.	19
Figura 3 - Modificações na arquitetura do sono por faixa etária em jovens adultos, adultos e idosos	20
Figura 4 - Características do sono e mecanismos circadianos comparados entre humanos e camundongos <i>Swiss</i>	24
Figura 5 - Comparação da arquitetura do sono entre humanos e camundongos com base em registros EEG.....	26
Figura 6 - Síntese integrativa dos principais achados epidemiológicos e experimentais sobre distúrbios do sono	45

LISTA DE QUADRO

Quadro 1 - Síntese dos principais resultados.....	54
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	DISTÚRBIOS DO SONO: PREVALÊNCIA, IMPACTO GLOBAL E DESFECHOS ASSOCIADOS	14
1.2	ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA ARQUITETURA DO SONO NA SENESCÊNCIA	18
1.3	MAQUINARIA DO RELÓGIO BIOLÓGICO E MODIFICAÇÕES PÓS-TRADUCIONAIS	21
1.4	CAMUNDONGOS IDOSOS COMO MODELO EXPERIMENTAL DE ALTERAÇÕES DO SONO EM HUMANOS	24
2	OBJETIVOS.....	27
2.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
2.1.1	Estudos Epidemiológicos (Capítulos 1 a 6).....	28
2.1.2	Estudos <i>in vivo</i> (Capítulos 7 a 10)	28
3	MÉTODOS E RESULTADOS.....	29
4	CAPÍTULO 1.....	30
5	CAPÍTULO 2.....	31
6	CAPÍTULO 3.....	32
7	CAPÍTULO 4.....	33
8	CAPÍTULO 5.....	35
9	CAPÍTULO 6.....	36
10	CAPÍTULO 7.....	38
11	CAPÍTULO 8.....	39
12	CAPÍTULO 9.....	40
13	CAPÍTULO 10.....	42
14	DISCUSSÃO GERAL.....	44
15	CONCLUSÕES	54
16	ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O DOUTORAMENTO.....	58
	REFERÊNCIAS	60

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios do sono representam uma preocupação crescente em saúde pública, especialmente diante do rápido envelhecimento populacional observado nas últimas décadas (Organização Mundial de Saúde, 2021). Em idosos, alterações na arquitetura e regulação do sono são comuns e podem estar associadas a uma ampla gama de desfechos adversos, como dor crônica, comprometimento funcional, autopercepção negativa de saúde e aumento do risco de mortalidade (Li; Vitiello; Gooneratne, 2018). Estimativas internacionais sugerem que até 70% da população idosa apresenta alguma forma de distúrbio do sono, com destaque para a insônia, a sonolência diurna excessiva, baixa qualidade do sono e a apneia obstrutiva do sono (Miner; Kryger, 2017). No Brasil, dados de base populacional também indicam alta prevalência dessas condições, refletindo um cenário preocupante que exige ações efetivas de prevenção, diagnóstico e tratamento (Canever *et al.*, 2023; Gajardo *et al.*, 2021).

Paralelamente, avanços em neurociência experimental têm permitido a investigação dos mecanismos moleculares e comportamentais que subjazem aos distúrbios do sono, com destaque para o papel da modulação circadiana e das modificações pós-traducionais, como a SUMOilação (Mehra *et al.*, 2009). Em modelos animais, especialmente camundongos idosos, é possível simular diferentes condições de privação e fragmentação do sono, possibilitando análises comportamentais detalhadas e avaliações moleculares que contribuem para a compreensão dos processos fisiopatológicos envolvidos (McKillop; Vyazovskiy, 2020).

Diante desse contexto, a presente tese tem como objetivo integrar abordagens epidemiológicas e experimentais para investigar os distúrbios do sono durante o envelhecimento. A primeira vertente deste trabalho concentra-se na determinação da prevalência nacional e global dos distúrbios do sono em idosos, bem como na identificação de fatores sociodemográficos, clínicos e comportamentais associados. A segunda vertente é dedicada à investigação pré-clínica dos efeitos da privação do sono e insônia em camundongos *Swiss* idosos, com ênfase em aspectos comportamentais, sensoriais e moleculares relacionados à SUMOilação e ao ritmo circadiano.

Os elementos textuais desta tese são apresentados de forma integrada, a partir da presente introdução. Em seguida, são desenvolvidos capítulos organizados no formato de artigos científicos. Os capítulos 1 e 2 tratam, respectivamente, da prevalência global e nacional dos distúrbios do sono em idosos. Os capítulos 3, 4 e 5 investigam a associação entre distúrbios do sono e manifestações álgicas, disfunções de mobilidade, autopercepção negativa de saúde. O capítulo 6 apresenta a construção de modelos de aprendizado de máquina (árvore de decisão

e *random forest*) com o objetivo de identificar os principais preditores de distúrbios do sono (insônia, baixa qualidade do sono e sonolência diurna excessiva) entre adultos brasileiros com 50 anos ou mais, usando dados da coorte nacional ELSI-Brasil. Os capítulos 7 e 8 realizam uma revisão narrativa sobre os vínculos entre ritmo circadiano, modificações pós-traducionais e doenças neurodegenerativas. Os capítulos 9 e 10 abordam os resultados experimentais obtidos em camundongos idosos submetidos à privação de sono total e parcial e modelos de insônia aguda e crônica, avaliando parâmetros comportamentais e expressão de proteínas associadas ao relógio biológico e à SUMOilação. Por fim, apresenta-se uma discussão geral integrando os achados epidemiológicos e experimentais, seguida das conclusões e perspectivas futuras.

Espera-se que os estudos epidemiológicos revelem a prevalência nacional e global dos distúrbios do sono em idosos, sendo insônia e apneia obstrutiva do sono os mais comuns, com variações associadas a fatores sociodemográficos como idade, sexo e comorbidades. Além disso, os distúrbios do sono provavelmente estarão relacionados a manifestações álgicas, disfunção de mobilidade e autopercepção negativa de saúde, impactando a qualidade de vida dos idosos. Nos estudos pré-clínicos com camundongos, espera-se observar redução da atividade locomotora, aumento de comportamentos depressivos e agressivos, e maior sensibilidade à dor em camundongos privados de sono. Em nível molecular, são esperadas alterações no perfil de conjugação de *small ubiquitin-like modifier 2/3* (SUMO2/3), nos níveis de peptidase 3 específica de SUMO (SEN3), enzima de conjugação da SUMO (Ubc9), *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK) e da proteína semelhante a ARNT de cérebro e músculo 1 (BMAL1), bem como dano neuronal nos camundongos submetidos aos modelos de privação de sono e insônia, revelando importantes mecanismos subjacentes aos distúrbios do sono.

1.1 DISTÚRBIOS DO SONO: PREVALÊNCIA, IMPACTO GLOBAL E DESFECHOS ASSOCIADOS

O envelhecimento populacional tem sido acompanhado por um aumento expressivo na prevalência dos distúrbios do sono, configurando uma preocupação crescente em saúde pública (Organização Mundial de Saúde, 2021). Cerca de 41% dos idosos relatam queixas significativas de sono, com prevalências variando entre 30% e 70% conforme o critério diagnóstico, a metodologia e a população estudada (Canever *et al.*, 2024; Miner; Kryger, 2017). A insônia, por exemplo, afeta cerca de 20% a 33% dos indivíduos com mais de 60 anos quando se considera o diagnóstico clínico, podendo atingir até 48% quando são avaliados sintomas

isolados (Morin; Jarrin, 2022). Além disso, o envelhecimento está fortemente associado à deterioração da qualidade do sono, com mais de 40% dos idosos relatando sono não restaurador ou fragmentado (Mander; Winer; Walker, 2017). Dados brasileiros de base populacional confirmam essa tendência, indicando prevalência superior a 60% para sintomas de insônia em determinadas regiões (Barros *et al.*, 2019; Gajardo *et al.*, 2021; Santos-Silva *et al.*, 2010).

Os distúrbios do sono em idosos compreendem uma variedade de condições fisiopatologicamente distintas, que não devem ser agrupadas de maneira homogênea (Figura 1). Entre os mais relevantes destacam-se a insônia (com seus subtipos: inicial, intermediária e final), baixa qualidade do sono, sonolência diurna excessiva e apneia obstrutiva do sono. (Neikrug *et al.*, 2010). A insônia intermediária, caracterizada por múltiplos despertares noturnos, é a forma mais comum em idosos, seguida pela insônia inicial (dificuldade em adormecer) e pela insônia final (despertares precoces) (Sateia, 2014; Vitiello, 2009). A prevalência combinada dos tipos de insônia pode superar 30%, sendo mais frequente entre mulheres e em pessoas com comorbidades (Vitiello, 2009). A sonolência diurna excessiva, por sua vez, está presente em aproximadamente 19% dos idosos, e frequentemente não é reconhecida nem tratada adequadamente nos serviços de saúde (Ohayon, 2008). A baixa qualidade do sono, medida por escalas como o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), é relatada por 40% a 50% da população idosa, e está relacionada a múltiplos fatores, incluindo polimedicação, dor crônica, doenças metabólicas e isolamento social (Grandner, 2019). Já a apneia obstrutiva do sono é uma das condições mais prevalentes e subdiagnosticadas nessa faixa etária, acometendo de 27% até 84% dos idosos, com maior incidência entre homens e indivíduos com obesidade ou histórico de doenças cardiovasculares (Edwards *et al.*, 2010). Essas condições, embora possam coexistir, apresentam fisiologias distintas, exigindo avaliação específica individualizada.

Figura 1- Distúrbios do sono em idosos: principais tipos, avaliação clínica e implicações em saúde pública



Legenda: Representação esquemática dos principais distúrbios do sono em idosos, incluindo suas características clínicas (insônia inicial, intermediária e final; baixa qualidade do sono; sonolência diurna excessiva; apneia obstrutiva do sono, métodos de avaliação subjetiva (questionários) e objetiva (actigrafia e polissonografia), além de impactos em saúde pública. Os distúrbios do sono afetam entre 30% e 70% dos idosos globalmente, sendo associados ao aumento de sintomas depressivos, dor crônica, sedentarismo, doenças crônicas, déficit cognitivo e obesidade. O uso de medicações sedativas, presente em até 50% dos idosos, está relacionado a riscos importantes como dependência, quedas e maior mortalidade. Fonte: Autora, 2025.

A avaliação e identificação dos distúrbios do sono em idosos exige o uso de instrumentos validados e sensíveis às especificidades dessa população. Entre os questionários mais utilizados está o PSQI, amplamente empregado para avaliar a qualidade subjetiva do sono nos últimos 30 dias, abrangendo componentes como latência, duração, eficiência, distúrbios, uso de medicação e sonolência diurna (Bertolazi *et al.*, 2011). Para a avaliação da insônia, destaca-se o *Insomnia Severity Index*, que quantifica a gravidade dos sintomas e seus impactos diurnos (Cerri *et al.*, 2023). A sonolência diurna excessiva pode ser mensurada por meio da *Epworth Sleepiness Scale*, que avalia a propensão ao sono em diferentes situações cotidianas (Lapin *et al.*, 2018). A triagem para apneia obstrutiva do sono pode ser feita por instrumentos como o *STOP-Bang Questionnaire* e o *Berlin Questionnaire*, ambos com boa sensibilidade para

populações de risco (Pivetta *et al.*, 2021). Além dos instrumentos subjetivos, métodos objetivos como actigrafia e polissonografia são considerados padrão-ouro para análise da arquitetura do sono, permitindo a avaliação de estágios, eventos respiratórios, micro despertares e fragmentação (Ancoli-Israel *et al.*, 2003; Kapur *et al.*, 2017). A utilização integrada de escalas subjetivas e métodos objetivos é recomendada para uma avaliação abrangente e acurada dos distúrbios do sono no envelhecimento.

A importância de uma avaliação diagnóstica precisa tornar-se ainda mais evidente quando se considera o amplo impacto que os distúrbios do sono exercem sobre a saúde pública e a economia global. Estimativas apontam que, somente nos Estados Unidos, os custos anuais associados a distúrbios do sono ultrapassam 94 bilhões de dólares, englobando despesas com hospitalizações, quedas, acidentes, absenteísmo, perda de produtividade e tratamentos farmacológicos (Hafner *et al.*, 2023). No Brasil, embora haja poucas estimativas sistemáticas sobre o custo total desses transtornos, dados recentes indicam que internações associadas a distúrbios respiratórios do sono geraram um gasto superior a R\$ 8,8 bilhões ao Sistema Único de Saúde em 2019 (Ministério da Saúde, 2020). Entre os idosos, o uso crônico de medicamentos como benzodiazepínicos e hipnóticos não benzodiazepínicos (drogas Z), é extremamente comum e preocupante (Capiou *et al.*, 2023). Cerca de 25% a 50% dos idosos com queixas de sono fazem uso regular dessas medicações, frequentemente sem supervisão adequada (Oliveira *et al.*, 2020). O uso contínuo desses fármacos está associado a desfechos negativos significativos, incluindo declínio cognitivo, prejuízo no equilíbrio postural, aumento do risco de quedas e fraturas, desenvolvimento de tolerância, dependência e maior risco de mortalidade (Billioti de Gage *et al.*, 2014; Kripke, 2016; Tannenbaum *et al.*, 2015). Além disso, tais medicamentos não tratam a etiologia dos distúrbios do sono e, muitas vezes, agravam a fragmentação do sono e comprometem a sincronização do ritmo circadiano (Tannenbaum *et al.*, 2015).

Cada tipologia de distúrbio do sono está associada a desfechos específicos e potencialmente graves no envelhecimento. A insônia crônica, especialmente em suas formas intermediária e final, está fortemente associada ao aumento da sintomatologia depressiva, autopercepção negativa de saúde, dor crônica, declínio funcional e maior risco de quedas e institucionalização (Jaussent *et al.*, 2011). A sonolência diurna excessiva contribui para comprometimento da atenção, da memória e da função executiva, estando associada a maior risco de acidentes domésticos, de trânsito e eventos adversos relacionados à falta de vigilância (Ohayon; Vecchierini, 2005). A baixa qualidade do sono tem sido vinculada ao sedentarismo, à menor adesão a tratamentos médicos, à desregulação imunológica, ao aumento da inflamação

sistêmica e à maior mortalidade (Irwin; Olmstead; Carroll, 2016). A apneia obstrutiva do sono, por sua vez, é um fator de risco independente para doenças cardiovasculares, como hipertensão, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral, além de contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina, *diabetes mellitus* tipo 2 e comprometimento cognitivo progressivo (Gottlieb *et al.*, 2014). Diante desse cenário, é evidente que os distúrbios do sono constituem uma síndrome multidimensional, cujos efeitos se estendem para além da esfera clínica, impactando negativamente a funcionalidade, a qualidade de vida e a longevidade da população idosa.

1.2 ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DA ARQUITETURA DO SONO NA SENESCÊNCIA

O sono é um processo biológico complexo e altamente regulado que envolve a interação dinâmica entre mecanismos homeostáticos e circadianos. A regulação homeostática garante que a pressão de sono aumenta com o tempo de vigília e seja dissipada durante o sono, enquanto o sistema circadiano, governado principalmente pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo, organiza a propensão ao sono e à vigília ao longo de aproximadamente 24 horas (Borbély *et al.*, 2016; Saper; Scammell; Lu, 2005). A arquitetura do sono humano é classificada em dois estados principais: sono de movimentos oculares rápidos (REM) e sono não REM (NREM), sendo esse subdividido em três estágios progressivamente mais profundos (N1, N2 e N3) (Patel *et al.*, 2024) (Figura 2). Durante o sono N3, também conhecido como sono de ondas lentas (SWS, *slow-wave sleep*), predominam oscilações lentas de alta amplitude na atividade eletroencefalográfica (EEG), que refletem sincronia neuronal cortical e são fundamentais para a restauração cerebral, consolidação da memória e regulação imune (Mander; Winer; Walker, 2017; Patel *et al.*, 2024). O sono REM, por sua vez, é caracterizado por EEG semelhante ao estado de vigília, atonia muscular e intensa atividade cortical e autonômica, estando associado à regulação emocional, processamento de memórias e neuroplasticidade (Patel *et al.*, 2024).

Figura 2 - Distúrbios do sono em idosos: principais tipos, avaliação clínica e implicações em saúde pública.



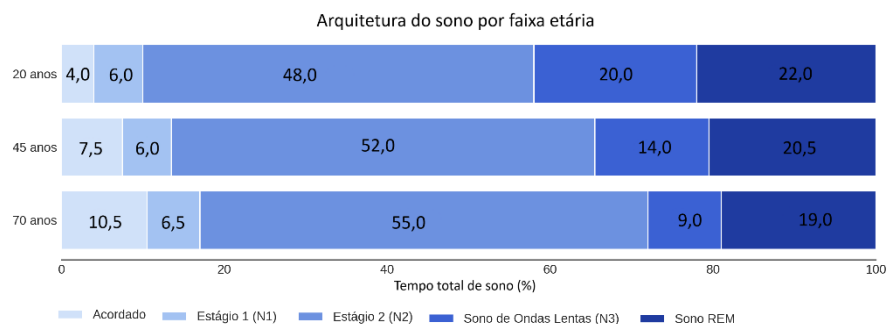
Legenda: Representação esquemática das principais fases do sono humano divididas em NREM (estágios N1, N2 e N3) e REM, com suas respectivas durações médias, características fisiológicas e funções. O sono NREM corresponde a aproximadamente 75–80% do tempo total de sono, sendo o estágio N2 o mais frequente. O estágio N3, também conhecido como sono de ondas lentas ou profundas, está associado à restauração física e consolidação da memória declarativa. O sono REM, responsável por cerca de 20–25% do sono, caracteriza-se por intensa atividade cerebral, atonia muscular e presença de movimentos oculares rápidos, estando envolvido na consolidação de memórias emocionais e na plasticidade sináptica. A imagem destaca ainda aspectos clínicos relevantes, como a ocorrência de mioclônias hipnagógicas no início do sono (N1), redução dos sinais vitais como frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), saturação periférica de oxigênio (SpO2) e temperatura corporal (N2) e a associação do sono profundo (N3) à enurese noturna. Cada fase desempenha funções complementares para a saúde neurofisiológica e sistêmica. Fonte: Autora, 2025.

A transição entre os estados de sono é modulada por interações entre sistemas neuronais excitatórios e inibitórios localizados em diferentes regiões cerebrais, como o tronco encefálico, diencéfalo e prosencéfalo basal (Saper; Scammell; Lu, 2005). Circuitos colinérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos e orexinérgicos regulam, de forma integrada, o início, a manutenção e a alternância dos ciclos de sono-vigília (Brown *et al.*, 2012; Saper; Scammell; Lu, 2005). Além disso, ritmos ultradianos,

ciclos que ocorrem mais de uma vez por dia, organizam a alternância entre REM e NREM durante a noite, normalmente em ciclos de 90 a 110 minutos em adultos jovens (Brown *et al.*, 2012). O equilíbrio entre esses sistemas é essencial para garantir um sono consolidado, eficiente e reparador. No entanto, esse equilíbrio é delicado e pode ser facilmente perturbado por fatores intrínsecos (como a idade) ou extrínsecos (como estresse, dor ou medicamentos), afetando tanto a qualidade quanto a quantidade do sono (Fuller; Gooley; Saper, 2006).

Com o avanço da idade, ocorrem mudanças significativas na macro e microestrutura do sono (Miner; Kryger, 2017). Na macroestrutura, observa-se uma redução na duração total do sono noturno, aumento na latência para o início do sono, fragmentação mais frequente com múltiplos despertares noturnos e diminuição da eficiência do sono (Saper; Scammell; Lu, 2005). A proporção de sono profundo (estágio N3) sofre redução acentuada, enquanto os estágios N1 e N2 tornam-se mais prevalentes (Miner; Kryger, 2017; Brown *et al.*, 2012) (Figura 3). O sono REM também pode ser levemente reduzido ou preservado, embora se observe aumento na latência REM e na sua fragmentação (Miner; Kryger, 2017; Brown *et al.*, 2012). Na microestrutura, observa-se uma atenuação das ondas lentas e uma redução na amplitude dos fusos do sono, fenômenos eletrofisiológicos associados à plasticidade e consolidação da memória (Helfrich *et al.*, 2018). Essas mudanças refletem alterações na atividade de circuitos talamocorticais, diminuição da sincronia neuronal e declínio funcional dos sistemas reguladores do sono (Helfrich *et al.*, 2018).

Figura 3- Modificações na arquitetura do sono por faixa etária em jovens adultos, adultos e idosos



Legenda: Distribuição percentual dos estágios do sono em indivíduos de 20, 45 e 70 anos. Observa-se que o envelhecimento está associado a um aumento do tempo acordado durante a noite, redução do sono de ondas lentas (N3) e uma leve diminuição do sono REM. O estágio N2 torna-se progressivamente mais dominante com a idade. Fonte: Dados adaptados de Scullin e Bliwise (2015).

Do ponto de vista circadiano, a senescência está associada a uma redução da amplitude dos ritmos biológicos, uma antecipação de fase (fenômeno em que os picos de vigília e sono ocorrem mais cedo) e uma diminuição da sensibilidade do sistema circadiano à luz (Miner; Kryger, 2017; Brown *et al.*, 2012). O núcleo supraquiasmático mostra declínio em sua conectividade funcional e possível redução no número de neurônios vasoativos intestinais, responsáveis por manter a coesão dos ritmos circadianos (Hood; Amir, 2017). Como consequência, idosos frequentemente experimentam sonolência precoce no início da noite, despertares matinais antecipados e dificuldade para manter o sono durante a madrugada, fenômenos frequentemente interpretados como insônia terminal (Duffy; Zitting; Chinoy, 2015). Essas alterações circadianas interagem com o envelhecimento homeostático do sono, potencializando distúrbios e contribuindo para a deterioração da saúde física e mental. Além disso, processos neurodegenerativos comuns no envelhecimento patológico, como a doença Alzheimer e doença de Parkinson, podem exacerbar ainda mais esses distúrbios por meio de comprometimento hipotalâmico e redução na expressão de genes do relógio biológico (Canevar *et al.*, 2024; MJ; CH, 2005; Musiek; Xiong; Holtzman, 2015).

Modelos animais têm contribuído de forma significativa para o entendimento dessas alterações fisiológicas relacionadas ao envelhecimento do sono (Dispersyn *et al.*, 2013; Mendelson; Bergmann, 1999; Naylor *et al.*, 2000). Camundongos idosos, por exemplo, apresentam características eletrofisiológicas e comportamentais que mimetizam, em grande parte, os padrões observados em humanos senescentes (Mendelson; Bergmann, 1999). Entre essas características estão a redução da duração do sono REM e NREM contínuos, aumento na fragmentação do sono, menor densidade de fusos e alterações na expressão de genes relacionados ao ciclo circadiano, como CLOCK, BMAL1, genes codificadores de período (Per) e criptocromo (Cry) (Naylor *et al.*, 2000). Esses modelos permitem o estudo controlado de mecanismos neurobiológicos do sono em condições experimentais, possibilitando intervenções específicas, como manipulações genéticas, indução de privação de sono e análise molecular de proteínas envolvidas na regulação circadiana e processos pós-traducionais como a SUMOilação. Apesar das limitações inerentes à transposição entre espécies, camundongos continuam sendo uma ferramenta valiosa para investigar as bases fisiológicas e patológicas das alterações do sono na senescência.

1.3 MAQUINARIA DO RELÓGIO BIOLÓGICO E MODIFICAÇÕES PÓS-TRADUCIONAIS

Apesar de saber que os distúrbios do sono estão associados a desfechos negativos em saúde, o mecanismo por trás da associação permanece abstrato. Uma das hipóteses por trás dessas alterações é que a interrupção do sono leva à alteração no ritmo circadiano, um dos controles para a regulação do ciclo sono e vigília (Cardone *et al.*, 2005). No nível molecular, os ritmos circadianos são regulados por um ciclo de retroalimentação transcricional-traducional que envolve ativadores transcricionais centrais, como CLOCK, a proteína neuronal do domínio PAS 2 (NPAS2) e BMAL1, que regulam a expressão de muitos genes, incluindo os genes *Per* e *Cry* (Reppert; Weaver, 2002). Essas proteínas do relógio, especialmente o complexo BMAL1/CLOCK, coordenam o ritmo circadiano ao controlar a expressão de genes que ajustam processos biológicos essenciais, como o metabolismo e o ritmo de sono-vigília, sincronizando as funções celulares com os estímulos ambientais (Patke; Young; Axelrod, 2020).

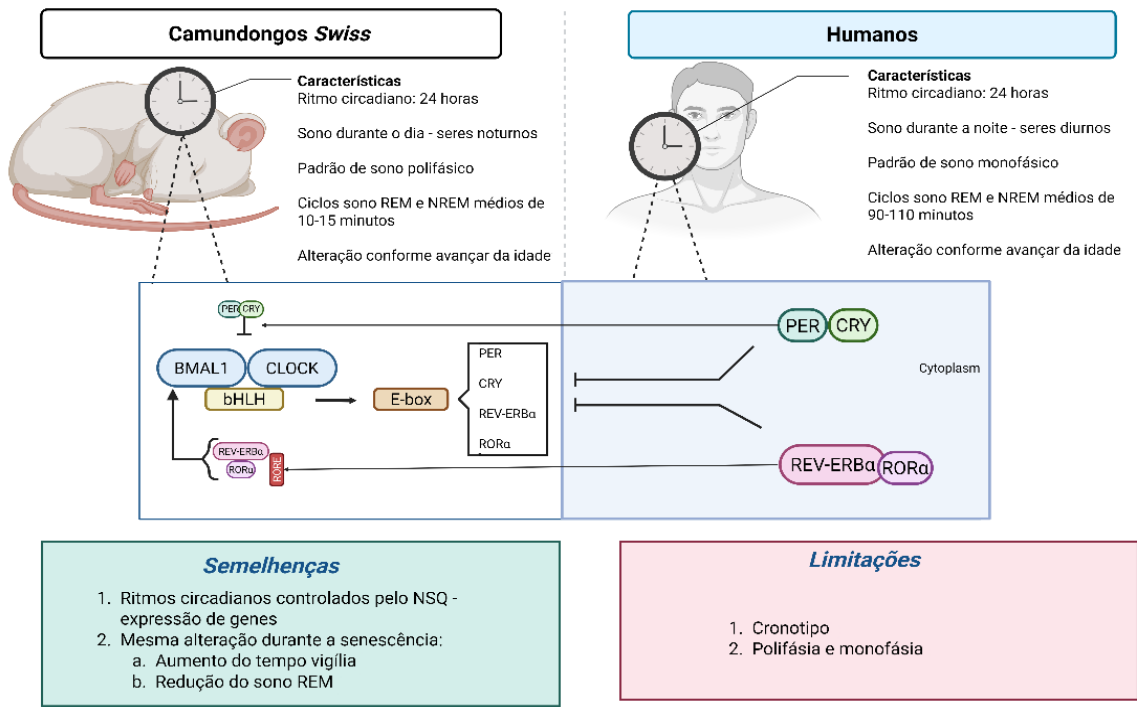
Em nível molecular, os genes centrais do relógio circadiano operam por meio de um sistema de retroalimentação transcricional e translacional altamente conservado entre humanos e camundongos (Figura 4). Os fatores de transcrição BMAL1 e CLOCK formam um heterodímero composto por hélice-alça-hélice básica que se liga a elementos promotores denominados E-box (com sequência consenso CACGTG) localizados nos genes *Per* e *Cry*, promovendo sua transcrição (Reppert; Weaver, 2002). As proteínas *Per* e *Cry* formam, por sua vez, heterodímeros que interagem com a caseína quinase I ϵ (CKI ϵ), sendo posteriormente translocados para o núcleo, onde inibem a própria atividade do complexo BMAL1/CLOCK, fechando assim o *loop* de retroalimentação negativa (Cardone *et al.*, 2005; Reppert; Weaver, 2002). Além disso, os fatores *RAR-related orphan receptor alpha* (ROR α) e *human NR1D1 gene produces a protein product* (REV-ERB α) regulam a transcrição de BMAL1 de forma antagônica ao se ligarem a *elementos ROR response elements* (RORE) no promotor do gene BMAL1, promovendo ativação ou repressão, respectivamente (Cardone *et al.*, 2005; Reppert; Weaver, 2002). Esses mecanismos regulam não apenas os ritmos sono-vigília, mas também diversos processos fisiológicos, como metabolismo, plasticidade sináptica e envelhecimento. Alterações na expressão desses genes têm sido associadas à senescência e a diversas doenças, incluindo distúrbios do sono e cânceres, evidenciando a importância dos relógios moleculares na manutenção da homeostase fisiológica.

A regulação do ritmo circadiano se dá principalmente por fatores ambientais como a luz solar e por fatores endógenos, composto por uma complexa rede de genes, peptídeos e proteínas de sinalização (Cardone *et al.*, 2005; Lee; Chun; Kim, 2015; Ray *et al.*, 2020). As modificações pós-traducionais, como a SUMOilação, são importantes reguladores do ritmo circadiano (Canever *et al.*, 2024) e estão associadas na patogênese de doenças

neurodegenerativas (Canever *et al.*, 2022). A SUMO foi descoberta em 1996 e, até o momento, foram identificadas 5 isoformas (SUMO1, 2, 3, 4 e 5) em mamíferos e amplamente encontradas em humanos (Han *et al.*, 2018). A SUMO1 modifica preferencialmente as proteínas no estado fisiológico, enquanto a SUMO2 e a SUMO3 modificam as proteínas sob estresse. Como a SUMO2 e a SUMO3 são muito semelhantes em relação a sequência de aminoácidos, e não existem anticorpos capazes de distinguir entre estas duas isoformas, elas são frequentemente descritas como SUMO2/3.

A BMAL1, componente essencial do fator de transcrição do ritmo circadiano e regulador mestre do relógio molecular em mamíferos, é SUMOilada em lisina 259 através de um processo temporalmente regulado e induzido por CLOCK (Cardone *et al.*, 2005). Esta modificação é crítica para o funcionamento adequado do núcleo supraquiasmático (NSQ), principal marcapasso circadiano do cérebro. A não SUMOilação de BMAL1 causa desregulação do ritmo circadiano, manifestando-se clinicamente como síndrome de fase do sono atrasada, anula a transcrição aguda de *Per1* (gene codificador de proteínas *Period* essenciais para a oscilação circadiana de aproximadamente 24 horas) e pode levar a interrupções significativas do sono, incluindo insônia de manutenção e sonolência diurna excessiva (Cardone *et al.*, 2005; Lee; Chun; Kim, 2015; Ray *et al.*, 2020). Estudos posteriores revelaram que a SUMOilação de BMAL1, predominantemente por SUMO2/3, promove sua ubiquitinação subsequente, levando à degradação proteolítica controlada da proteína via sistema ubiquitina-proteassoma e, contraditoriamente, potencializando a expressão de genes regulados pelo complexo BMAL1/CLOCK, estabelecendo assim um mecanismo de retroalimentação negativa essencial para a manutenção da ritmicidade (Lee *et al.*, 2008). Desta forma, analisar o perfil de conjugação global de SUMO2/3, bem como os níveis de BMAL1 e CLOCK durante a privação do sono pode transmitir informações importantes sobre possíveis alvos terapêuticos para transtornos do ritmo circadiano, distúrbios metabólicos associados ao sono e desenvolvimento de cronofármacos.

Figura 4 - Características do sono e mecanismos circadianos comparados entre humanos e camundongos *Swiss*.



Legenda: Comparação esquemática das principais características do sono e dos mecanismos moleculares circadianos entre humanos e camundongos *Swiss*. Ambos apresentam ritmos circadianos de aproximadamente 24 horas controlados pelo núcleo supraquiasmático, porém diferem quanto ao cronotipo (diurno vs. noturno) e ao padrão de sono (monofásico vs. polifásico). Com o envelhecimento, ambas as espécies apresentam aumento do tempo de vigília e redução do sono REM. No nível molecular, os genes **CLOCK** e **BMAL1** atuam como fatores de transcrição, formando um complexo (bHLH, hélice-alça-hélice básica) que se liga aos elementos E-box de genes-alvo como **PER**, **CRY**, **REV-ERB α** e **ROR α** . As proteínas **Per** e **Cry** formam heterodímeros que translocam para o núcleo e inibem a própria atividade do complexo **CLOCK/BMAL1**, formando um loop de retroalimentação negativa. **REV-ERB α** e **ROR α** regulam a transcrição de **BMAL1** de maneira oposta, atuando sobre elementos **RORE**. Esses mecanismos são altamente conservados entre espécies e fundamentais para a regulação do ciclo sono-vigília, bem como para processos fisiológicos como metabolismo, plasticidade sináptica e envelhecimento. Fonte: Autora, 2025.

1.4 CAMUNDONGOS IDOSOS COMO MODELO EXPERIMENTAL DE ALTERAÇÕES DO SONO EM HUMANOS

Camundongos possuem um sistema circadiano funcionalmente robusto, com ritmos biológicos organizados em torno de um período de aproximadamente 24 horas, coordenado principalmente pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo (Mendelson; Bergmann, 1999). Esses animais são noturnos, apresentando maior atividade locomotora e exploratória durante a fase escura do ciclo claro-escuro (Mendelson; Bergmann, 1999). O padrão de sono dos camundongos é polifásico, caracterizado por múltiplos episódios curtos de sono e vigília ao longo das 24 horas. A arquitetura do sono inclui fases de sono de NREM e sono REM, com ciclos que duram em média de 10 a 15 minutos (Oishi *et al.*, 2016). Durante o sono NREM,

observa-se predomínio de ondas lentas (0,5–4 Hz) no EEG cortical, enquanto o sono REM apresenta uma desorganização eletroencefalográfica semelhante ao estado de vigília, associada à atonia muscular (Oishi *et al.*, 2016). Com o envelhecimento, esses ciclos tornam-se ainda mais fragmentados, e a duração dos episódios de sono contínuo é significativamente reduzida.

Comparativamente, os humanos apresentam um padrão monofásico de sono, concentrado predominantemente no período noturno, com ciclos de sono mais longos (cerca de 90–110 minutos) alternando entre sono NREM e REM ao longo da noite. Ao contrário dos camundongos, os humanos são diurnos e têm um sono noturno consolidado, com maior proporção de sono de ondas lentas nos primeiros ciclos e predomínio de sono REM nos ciclos posteriores (McKillop; Vyazovskiy, 2020). Embora essas diferenças entre os padrões de atividade e sono representem um desafio translacional, diversos aspectos da arquitetura do sono e de sua regulação são altamente conservados entre as espécies (Mendelson; Bergmann, 1999). Alterações observadas em camundongos idosos, como redução do sono de ondas lentas, aumento da latência para início do sono e fragmentação dos episódios, espelham as mudanças observadas no envelhecimento humano (Wimmer *et al.*, 2013). Essa convergência funcional, apesar das diferenças comportamentais e cronobiológicas, sustenta a validade comparativa do modelo murino no estudo de distúrbios do sono.

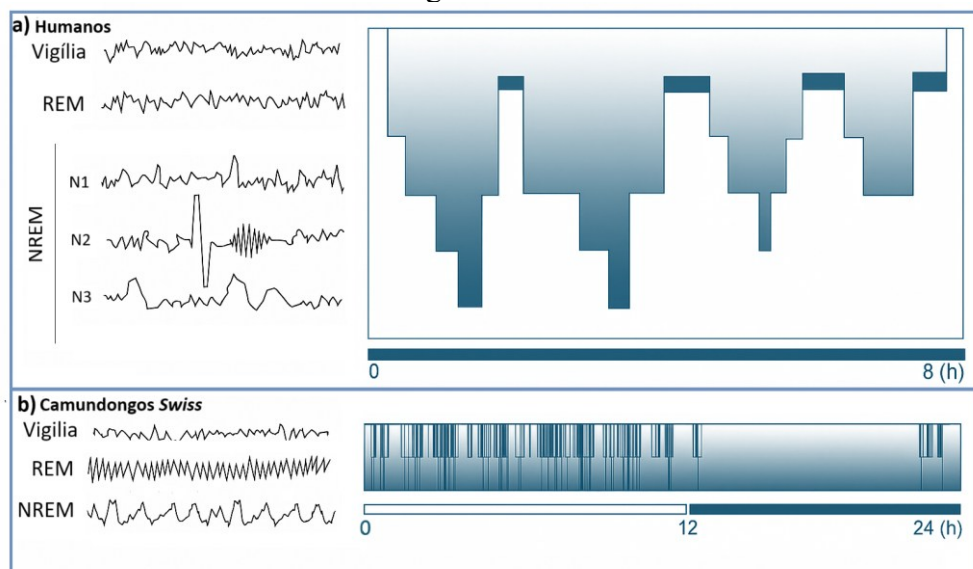
A regulação do sono em camundongos, assim como em humanos, depende da interação entre mecanismos homeostáticos e circadianos mediados por complexas redes neuroquímicas e moleculares (Dispersyn *et al.*, 2013; Mendelson; Bergmann, 1999). O núcleo supraquiasmático expressa uma série de genes do relógio circadiano, incluindo CLOCK, BMAL1, Per1, Per2, Cry1 e Cry2, que operam em loops de retroalimentação transcricional e translacional que mantêm a periodicidade rítmica em nível celular (Buhr; Takahashi, 2013). A função dessas proteínas é modulada por eventos de regulação pós-traducional, como fosforilação, acetilação e SUMOilação, que afetam sua estabilidade, localização subcelular e capacidade de transativação (Gallego; Virshup, 2007). A expressão desses genes oscila em diferentes regiões do cérebro e tecidos periféricos, controlando não apenas os ciclos de sono-vigília, mas também diversos processos fisiológicos associados à função sináptica, metabolismo, imunidade e envelhecimento (Kim; Lazar, 2020; Takahashi, 2017). As alterações na expressão e função dessas proteínas ao longo da senescência têm sido implicadas na desorganização da arquitetura do sono observada tanto em humanos quanto em camundongos idosos.

A validade dos modelos com camundongos em estudos de distúrbios do sono tem sido reforçada por abordagens que utilizam EEG e eletromiografia para caracterizar a atividade

elétrica cerebral e a tonicidade muscular dos animais durante os diferentes estágios do sono (Franken; Malafosse; Tafti, 1998). A Figura 5 compara os registros de EEG típicos e os hipnogramas de humanos e camundongos, evidenciando semelhanças funcionais e particularidades técnicas entre as espécies. Em humanos, o EEG permite identificar claramente os diferentes estágios do sono, classificados em vigília, sono REM e sono NREM (Rechtschaffen; Kales, 1968). O EEG humano em vigília exibe atividade de alta frequência e baixa amplitude, enquanto os estágios NREM progressivamente apresentam ondas lentas de maior amplitude (particularmente nos estágios N2 e N3). Ainda no estágio NREM, pode-se observar complexos K, sobretudo em N2, os quais estão associados à consolidação da memória (Halász, 2005; Rechtschaffen; Kales, 1968). Já no sono REM, a atividade EEG torna-se semelhante à vigília, com baixa amplitude e alta frequência, acompanhada por atonia muscular e movimentos oculares rápidos (Rechtschaffen; Kales, 1968).

Nos camundongos, o EEG também é utilizado para diferenciar vigília, sono NREM e sono REM, embora não haja uma padronização internacional quanto à subclassificação dos estágios NREM (Rayan *et al.*, 2024). O padrão eletroencefalográfico na vigília é caracterizado por atividade de alta frequência e baixa amplitude, semelhante à vigília humana. Durante o sono NREM, predominam oscilações lentas na faixa delta (0,5–4 Hz), e no sono REM, observam-se ondas teta de maior frequência (6–9 Hz) (Rayan *et al.*, 2024).

Figura 5 - Comparação da arquitetura do sono entre humanos e camundongos com base em registros EEG.



Legenda: Representação esquemática dos estados de sono em humanos (a) e camundongos (b), com exemplos de traçados eletroencefalográficos (EEG) para cada estágio e hipnogramas idealizados. Em humanos, o sono apresenta padrão monofásico e ciclos NREM–REM de 90 a 110 minutos, com progressão pelos estágios N1 a N3 do sono NREM, seguidos por episódios de sono REM. Nos camundongos, o padrão é polifásico, com episódios

curtos e fragmentados ao longo das 24 horas, alternando entre vigília, sono NREM e REM. Apesar das diferenças de duração e estrutura dos ciclos, ambos os modelos compartilham mecanismos eletrofisiológicos fundamentais que permitem a comparação translacional. Fonte: Adaptado de Rayan *et al.* (2024).

Esses métodos, especialmente o EEG, permitem a identificação precisa das fases de sono NREM e REM e a quantificação de parâmetros como latência, duração, frequência de despertares e densidade de fusos. Além disso, diversos modelos experimentais têm sido empregados para induzir distúrbios do sono em camundongos, incluindo privação de sono aguda ou crônica, fragmentação mecânica do sono, alteração no ciclo claro-escuro e manipulação genética de genes relacionados ao ritmo circadiano (Dispersyn *et al.*, 2013; Toth; Bhargava, 2013). Esses modelos reproduzem características comportamentais e moleculares relevantes observadas em distúrbios humanos, como alterações na atividade locomotora, aumento de comportamentos ansiosos ou agressivos, déficit de memória e alterações na expressão de genes do relógio biológico.

Apesar das diferenças interespecies, a extrapolação de achados obtidos em camundongos para o contexto humano é possível e cientificamente fundamentada, desde que realizada com cautela. A natureza noturna e polifásica dos camundongos, bem como suas especificidades neuroanatômicas, impõem limites à transposição direta dos resultados. No entanto, quando se busca compreender mecanismos celulares e moleculares conservados, como a dinâmica da expressão dos genes do relógio, a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal à privação de sono, ou as modificações sinápticas relacionadas à memória e à plasticidade neural, o modelo de camundongos, especialmente na senescência, continua sendo uma ferramenta valiosa. A escolha criteriosa dos protocolos experimentais, associada à validação eletrofisiológica e comportamental dos fenótipos induzidos, fortalece a utilidade translacional desses modelos na investigação dos distúrbios do sono associados ao envelhecimento.

2 OBJETIVOS

Investigar a prevalência e os fatores associados a diferentes distúrbios do sono em idosos brasileiros por meio de estudos epidemiológicos populacionais, bem como avaliar os efeitos comportamentais e moleculares da privação de sono em camundongos idosos, com ênfase no papel da SUMOilação e de componentes do ritmo circadiano.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.1.1 Estudos Epidemiológicos (Capítulos 1 a 6)

- a) Realizar uma revisão sistemática com meta-análise para estimar a prevalência global dos distúrbios do sono em idosos, incluindo análise por sexo (Capítulo 1).
- b) Determinar a prevalência nacional e os fatores sociodemográficos, clínicos e comportamentais associados a diferentes distúrbios do sono em idosos brasileiros, com base nos dados do Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros (ELSI-Brasil) (Capítulo 2).
- c) Investigar a associação entre distúrbios do sono e manifestações algicas em idosos brasileiros, avaliando presença de dor frequente e dor que dificulta atividades diárias (Capítulo 3).
- d) Analisar a relação entre distúrbios do sono e disfunções de mobilidade, incluindo dificuldade de locomoção e alterações em atividades básicas de vida diária em idosos brasileiros (Capítulo 4).
- e) Avaliar a associação entre distúrbios do sono e autopercepção negativa de saúde em idosos brasileiros, com base nos dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS-2019) (Capítulo 5).
- f) Desenvolver modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina (árvore de decisão e *random forest*) para identificar os principais preditores de insônia, baixa qualidade do sono e sonolência diurna excessiva, usando dados da coorte ELSI-Brasil (Capítulo 6).

2.1.2 Estudos *in vivo* (Capítulos 7 a 10)

- g) Realizar uma revisão narrativa sobre os vínculos entre ritmo circadiano, modificações pós-traducionais (especialmente SUMOilação) e doenças neurodegenerativas, como base conceitual para os estudos pré-clínicos (Capítulo 7 e 8).
- h) Investigar os efeitos de privação total e parcial do sono em camundongos *Swiss* idosos sobre parâmetros comportamentais e moleculares, incluindo a expressão hipotalâmica e hipocampal de proteínas associadas à SUMOilação e ao ritmo circadiano (Capítulo 9).
- i) Investigar os efeitos de modelos de insônia aguda e crônica em camundongos *Swiss* idosos sobre parâmetros comportamentais e moleculares, incluindo a expressão

hipotalâmica de proteínas associadas à SUMOilação e ao ritmo circadiano (Capítulo 10).

3 MÉTODOS E RESULTADOS

A metodologia e os resultados deste trabalho são apresentados em 10 manuscritos, os quais buscam responder os objetivos estabelecidos anteriormente. Por questões relacionadas aos direitos autorais dos periódicos científicos, apenas a capa de cada manuscrito está disponibilizada neste arquivo. Os manuscritos que estão em processo de submissão encontram-se com o resumo disponível. Os documentos originais e completos podem ser acessados no site de cada revista.

4 CAPÍTULO 1

Este capítulo corresponde ao objetivo 2.1.1(a), abordando a prevalência global dos distúrbios do sono em idosos. Manuscrito publicado na revista *Sleep Medicine*.

Worldwide prevalence of sleep problems in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38669835/>



1. Introduction

The aging population has become a major public health challenge in recent years [1]. It is estimated that the number of older adults worldwide will reach 2 billion by 2050 [1]. Physiological changes that occur during aging can affect the quality, quantity, and structure of sleep, resulting in a higher occurrence of sleep problems in this population [2].

Sleep problems are estimated to affect 30%–70% of older adults worldwide [2] and include insomnia, obstructive sleep apnea, excessive daytime sleepiness, sleep-related movement disorders, circadian rhythm sleep-wake disorders, and nonspecific sleep problems. Among these, insomnia and obstructive sleep apnea are reported to be the most common sleep disorders among older adults and are strongly related to reduced cognitive performance and increased risk of frailty, dementia,

disability, poor quality of life, and physical and mental morbidities [3–6].

Several systematic reviews have evaluated the association of sleep problems with negative health outcomes such as dementia [3], Alzheimer's disease [4], and falls [5]. Nevertheless, few of them focused on the prevalence of sleep problems [1,7–9], presenting data only for older adults in China [10,11] and Iran [1]. A previous systematic review has assessed the prevalence of sleep problems by sex [12] and a recent study has determined the global prevalence of obstructive sleep apnea using data from 67,278 participants (users of a novel, validated, under-mattress sleep analyzer) from 20 countries [7]. However, all these studies included young adults, and therefore their estimates are not specific to the older population. Furthermore, previous studies only analyzed one sleep problem, not considering the wide range of different

* Corresponding author. Laboratory of Aging, Resources and Rheumatology, Department of Health Sciences, Federal University of Santa Catarina, Campus Araranguá, Rod. Governador Jorge Lacerda, Araranguá, Santa Catarina, Urussanguinha, 320188906-072, Brazil.
E-mail address: jaqueline.canever@posgrad.ufsc.br (J.B. Canever).

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2024.03.040>

Received 30 January 2024; Received in revised form 9 March 2024; Accepted 23 March 2024

Available online 5 April 2024

1389-9457/© 2024 Elsevier B.V. All rights reserved.

5 CAPÍTULO 2

Este capítulo refere-se ao objetivo 2.1.1(b), detalhando a prevalência nacional e os fatores sociodemográficos, clínicos e comportamentais associados a diferentes distúrbios do sono em idosos brasileiros. Manuscrito publicado na revista *Cadernos De Saúde Pública*.

A nationwide study on sleep complaints and associated factors in older adults: ELSI-Brazil

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38018640/>

CSP CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

ARTIGO
ARTICLE

A nationwide study on sleep complaints and associated factors in older adults: ELSI-Brazil

Estudo nacional sobre queixas de sono e fatores associados em idosos: ELSI-Brasil

Estudio nacional sobre quejas de sueño y factores asociados en adultos mayores: ELSI-Brasil

Jaqueline Betta Canever ¹
Leticia Martins Cândido ¹
Bruno de Souza Moreira ²
Ana Lúcia Danielewicz ¹
Helena Ijurvides Cimarosti ³
Maria Fernanda Lima-Costa ²
Núbia Carelli Pereira de Avelar ¹

doi: 10.1590/0102-311XEN061923

Abstract

Sleep problems, such as difficulty falling asleep, staying asleep, early awakening with failure to continue sleep, and altered sleep-wake cycle, are common in the general population. This cross-sectional study with 6,929 older adults (≥ 60 years) aimed to estimate the prevalence of different types of sleep problems, their associated factors, and the population-attributable fraction of associated factors among older adults. The outcome variables consisted of self-reported sleep problems: insomnia (initial, intermediate, late, and any type of insomnia), poor sleep quality, and daytime sleepiness. The independent variables were sociodemographic and behavioral characteristics and health conditions. The prevalence proportions were initial insomnia (49.1%), intermediate insomnia (49.2%), late insomnia (45.9%), any type of insomnia (58.6%), poor sleep quality (15.6%), and daytime sleepiness (38.4%). Female sex, presence of two or more chronic diseases, not eating the recommended amount of fruits and vegetables, and regular and bad/very bad self-rated health were positively associated with the sleep problems investigated. Consuming alcohol once a month or more was inversely associated with initial insomnia. Population attributable fraction estimates ranged from 3% to 19% considering two or more chronic diseases, not eating the recommended amount of fruits and vegetables, and regular and bad/very bad self-rated health. High prevalence of self-reported sleep problems was evinced in older adults. These results can be useful to guide public health services in the creation of informational, evaluative, and screening strategies for sleep problems in older Brazilian adults.

Daytime Sleepiness; Insomnia; Aged; Prevalence; Sleep Quality

Correspondence

N. C. P. Avelar
Rod. Gov. Jorge Lacerda 3201, Araranguá, SC
88906-072, Brasil.
nubia.carelli@ufsc.br

¹ Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde do Campus Araranguá, Universidade Federal de Santa Catarina, Araranguá, Brasil.

² Núcleo de Estudos em Saúde Pública e Envelhecimento, Fundação Oswaldo Cruz/Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

³ Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil.



This article is published in Open Access under the Creative Commons Attribution license, which allows use, distribution, and reproduction in any medium, without restrictions, as long as the original work is correctly cited.

6 CAPÍTULO 3

Este capítulo relaciona-se ao objetivo 2.1.1(c), investigando a associação entre distúrbios do sono e manifestações álgicas em idosos brasileiros. Manuscrito publicado na *European Geriatric Medicine*.

A nationwide study on pain manifestations and sleep problems in community-dwelling older adults: findings from ELSI-Brazil

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36759417/>

European Geriatric Medicine (2023) 14:307–315
<https://doi.org/10.1007/s41999-023-00751-8>

RESEARCH PAPER



A nationwide study on pain manifestations and sleep problems in community-dwelling older adults: findings from ELSI-Brazil

Jaqueline Betta Canever^{1,2} · Leticia Martins Cândido² · Bruno de Souza Moreira³ · Ana Lúcia Danielewicz² · Helena Iturvides Cimarosti¹ · Maria Fernanda Lima-Costa^{3,4} · Núbia Carelli Pereira de Avelar²

Received: 3 November 2022 / Accepted: 25 January 2023 / Published online: 10 February 2023
 © The Author(s), under exclusive licence to European Geriatric Medicine Society 2023

Key summary points

Aim To investigate the association between self-reported sleep problems and pain manifestations.

Findings Older adults with poor sleep quality, initial, intermediate and final insomnia, and daytime sleepiness had greater odds of reporting frequent pain and pain-related disability.

Message The results may help in the proposition of programs and public health policies and inform health professionals about the importance of assessing the sleep quality of their patients.

Abstract

Purpose Sleep problems are common and affect approximately 36–70% of older adults worldwide and can be associated with negative outcomes such as pain. There is believed to be a bidirectional relationship between sleep problems and pain, modulated by inflammation and stress. The objective was to investigate the association between self-reported sleep problems and pain manifestations.

Methods A cross-sectional study using data from the second wave of the Brazilian Longitudinal Study of Aging (2019–2021) was conducted. The exposure variables were self-reported sleep problems: poor sleep quality, insomnia (initial, intermediate, and final), and daytime sleepiness. The outcomes were self-reported pain manifestations: frequent pain, moderate/intense/strong pain, and pain-related disability. Logistic regressions were performed to verify the association between exposures and outcomes.

Results A total of 6875 community-dwelling older adults participated in this study (71.1 ± 8.3 years; 54.4% female). Older adults with self-reported poor sleep quality, initial, intermediate and final insomnia, and daytime sleepiness had, respectively, 1.99 (95% CI 1.57–2.53), 1.47 (95% CI 1.11–1.97), 1.65 (95% CI 1.27–2.14), 1.69 (95% CI 1.29–2.22), and 1.76 (95% CI 1.35–2.29) greater odds of reporting frequent pain. The odds of moderate/intense/strong pain were higher in older adults that reported poor sleep quality (OR: 2.21; 95% CI 1.08–4.51). Older adults with self-reported poor sleep quality, initial, intermediate and final insomnia, and daytime sleepiness had, respectively, 1.84 (95% CI 1.11–3.02), 1.73 (95% CI 1.14–2.62), 1.80 (95% CI 1.19–2.73), 1.58 (95% CI 1.07–2.34), and 1.63 (95% CI 1.11–2.39) greater odds of reporting pain-related disability.

Conclusion Self-reported sleep problems are associated with pain manifestations in older adults. The results may help in the proposition of programs and public health policies.

Keywords Pain · Older adults · Insomnia · Sleep quality

✉ Jaqueline Betta Canever
jaqueline.canever@posgrad.ufsc.br

¹ Postgraduate Program in Neuroscience, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina, Department of Pharmacology, R. Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, s/n, Florianópolis, Santa Catarina 88040-900, Brazil

² Laboratory of Aging, Resources and Rheumatology, Department of Health Sciences, Federal University of Santa Catarina, Campus Araranguá, Rod. Governador Jorge

Lacerda, Urussanguinha, 320188906-072, Araranguá, Santa Catarina, Brazil

³ Center for Studies in Public Health and Aging, Federal University of Minas Gerais and Oswaldo Cruz Foundation-Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

⁴ Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

7 CAPÍTULO 4

Este capítulo corresponde ao objetivo 2.1.1(d), analisando a relação entre distúrbios do sono e disfunções de mobilidade, incluindo dificuldade de locomoção e alterações em atividades básicas de vida diária. Manuscrito em processo de submissão.

Sleep problems and mobility difficulties in community-dwelling older adults: findings from the ELSI-Brazil study

Jaqueline Betta Canever^{a,b}; Letícia Martins Cândido^b; Bruno De Souza Moreira^c; Ana Lúcia Danielewicz^b; Maria Fernanda Lima-Costa^{c,d}; Helena Iturvides Cimarosti^a; Núbia Carelli Pereira de Avelar^b.

^aPostgraduate Program of Neuroscience, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

^bLaboratory of Aging, Resources and Rheumatology, Department of Health Sciences, Federal University of Santa Catarina, Campus Araranguá, Rod. Governador Jorge Lacerda, Araranguá, Santa Catarina, Urussanguinha, 320188906-072, Brazil.

^cCenter for Studies in Public Health and Aging, Federal University of Minas Gerais and Oswaldo Cruz Foundation - Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

^dFederal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

Corresponding Author

Jaqueline Betta Canever, PhD. Federal University of Santa Catarina, Department of Pharmacology, R. Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, s/n, 88040-900, Florianópolis / SC, Brazil, e-mail: jaqueline.canever@posgrad.ufsc.br

ABSTRACT

Sleep problems are a frequent condition in older adults. Good mobility is a critical factor for maintaining the health and well-being. The association between both variables is still poorly understood. The objective was to verify the association between sleep problems and mobility-related. This was a cross-sectional study, with 6,929 older adults (≥ 60 years), from the Brazilian Longitudinal Study of Aging (2019-2021). Exposure variables were sleep problems: insomnia (initial, intermediate, and final), poor sleep quality, and daytime sleepiness. Outcomes were mobility difficulties (yes/no): walking (100 meters and 1 kilometer), running 1 kilometer, climbing one flight of stairs, and getting up from a chair. Multivariate logistic regression analyses were performed to investigate the associations. Older adults with insomnia (initial, intermediate, and final), poor sleep quality, and daytime sleepiness had between 1.80 (95%CI 1.34; 2.42) and 1.92 (95%CI 1.50; 2.45) greater odds of reporting difficulty in walking 100 meters, 1.59 (95%CI 1.29; 1.95) and 1.75 (95%CI 1.41; 2.18) of reporting difficulty in walking 1 kilometer, 1.63 (95%CI 1.28; 2.06) and 2.30 (95%CI 1.71; 3.10) of reporting difficulty in climbing one flight of stairs; 1.45 (95%CI 1.11; 1.90) and 1.79 (95%CI 1.32; 2.44) of reporting difficulty in getting up from a chair. Older adults with initial and final insomnia, and poor sleep quality had between 1.28 (95%CI 1.01; 1.62) and 2.09 (95%CI 1.46; 3.00) greater odds of reporting difficulty in running 1 kilometer. These results reinforce the importance of periodically evaluating older adults' sleep health in order to prevent their mobility difficulties.

Keywords: Daytime Sleepiness; Insomnia; Older Adults; Prevalence; Sleep Quality

8 CAPÍTULO 5

Este capítulo refere-se ao objetivo 2.1.1(e), avaliando a associação entre distúrbios do sono e autopercepção negativa de saúde em idosos brasileiros. Manuscrito publicado na revista *Aging and Health Research*.

Association between sleep problems and self-perception of health among community-dwelling older adults: Data from the 2019 national health survey

Link: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667032124000131>

Aging and Health Research 4 (2024) 100192

Contents lists available at ScienceDirect

Aging and Health Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ahr

Association between sleep problems and self-perception of health among community-dwelling older adults: Data from the 2019 national health survey

Jaqueline Betta Canever^{a,b,*}, Leticia Martins Cândido^b, Katia Jakovljevic Pudla Wagner^c, Ana Lúcia Danielewicz^b, Helena Iturvides Cimarosti^a, Núbia Carelli Pereira de Avelar^b

^a Post Graduate Program in Neuroscience, Center for Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina, Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil
^b Laboratory of Aging, Resources and Rheumatology, Department of Health Sciences, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá, Rod. Governador Jorge Lacardi, 3201, Unusangüinha, 88906-072, Araranguá, Santa Catarina, Brazil
^c Federal University of Santa Catarina, Campus Curitibanos, Rod. Ulysses Gaboardi, 300, 89520-000, Curitibanos, Santa Catarina, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
 Sleep onset
 Sleep alterations
 Ageing
 Risk factors
 Independent Living

ABSTRACT

Background: Sleep problems in the older adults are often linked to their self-perceived health status, significantly affecting their overall well-being. Investigating this relationship is essential to understand how sleep impacts health perception in older adults and to develop targeted strategies to improve their quality of life and health outcomes. The objective was to verifying the association between sleep problems and negative self-perception of health in community-dwelling older adults.

Methods: Cross-sectional study, with data from 43,554 older adults participants of the National Health Survey (PNS-2019). The exposure variable was self-report of sleep problems in the last 15 days (difficulty in falling asleep, waking up frequently at night, or sleeping more than usual) and the study endpoints were self-perception of health (positive/negative). Associations were checked using multivariable logistic regression.

Results: Older adults with sleep problems were 1.92 (95 %CI 1.77; 2.08) more likely to have a negative self-perception of health when compared to older adults without sleep problems.

Conclusions: These findings reinforce the need for programs aimed at reducing sleep problems in older adults, since these are associated with negative self-perceptions of health. A better understanding of these associations may help health care professionals to better control sleep disturbances as well as their outcomes.

1. Introduction

Sleep can be defined as a state in which metabolism, motor activity, and responsiveness are reduced and can be categorized into two cycles: rapid eye movement (REM) sleep and non-REM sleep. Disruption of one of these cycles or difficulty in initiating or maintaining sleep can be defined as a sleep problem [1]. It is estimated that, currently, 41.2 % of Brazilian older adults have sleep problems [2].

As a prevalent condition in the older adults, sleep problems impact with an economic and social demand, since the annual cost of sleep problems for the general population in developed countries such as the United States is estimated to exceed \$ 94 billion [3]. Furthermore, sleep problems are associated with negative health outcomes, such as

increased risk of automobile accidents [4], frailty [5], mortality [6], heart and lung diseases [7], neurological and cognitive complaints [8] and immune system dysfunctions [9]. Although there are studies considering medical conditions, a limited number of studies [10,11] specifically concentrate on evaluating the potential association between sleep problems and health indicators, such as overall sleep health and anxiety.

Currently, an important health indicator is self-perception of health, since it comprises the individual's perception of his own health, incorporating physical, cognitive, and emotional components [12]. In addition, self-perception of health is considered a global health assessor [13], since negative self-perception can be associated with cognitive decline [14], functional disability [15], frailty [15], fear of falling [16],

* Corresponding author at: Jaqueline Betta Canever, Federal University of Santa Catarina, Department of Pharmacology, R. Eng. Agrônomo Andrei Cristian Ferreira, s/n - Trindade, Florianópolis SC, 88040-900, Brazil.
 E-mail address: jaqueline.canever@posgrad.ufsc.br (J.B. Canever).

<https://doi.org/10.1016/j.ahr.2024.100192>

Received 8 August 2023; Received in revised form 5 April 2024; Accepted 6 April 2024

Available online 16 April 2024

2667-0321/© 2024 Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

9 CAPÍTULO 6

Este capítulo está relacionado ao objetivo 2.1.1(f), desenvolvimento de modelos preditivos baseados em aprendizado de máquina (árvore de decisão e *random forest*) para identificar os principais preditores para os distúrbios do sono. Manuscrito em processo de submissão.

Predicting associated factors of sleep disorders among middle-aged and older adults from ELSI-Brazil study: application of decision tree and random forest analysis

Jaqueline Betta Canever¹, Leandro Coelho Delgado², Luz Elena Durán Carabali¹, Bruno de Souza Moreira³, Ana Lúcia Danielewicz⁴, Núbia Carelli Pereira de Avelar⁴, Helena Iturvides Cimarosti¹

¹Postgraduate Program in Neuroscience, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

²Institute of Mathematics and Statistics, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil; Laboratory of Maternal-Offspring Interaction and Neurodevelopment (LIMF-Neuro), Federal University of Santa Catarina (UFSC), Brazil

³Center for Studies in Public Health and Aging, Federal University of Minas Gerais and Oswaldo Cruz Foundation - Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁴ Laboratory of Aging, Resources and Rheumatology, Department of Health Sciences, Federal University of Santa Catarina, Campus Araranguá, Rod. Governador Jorge Lacerda, Araranguá, Santa Catarina, Brazil.

Corresponding Author

Jaqueline Betta Canever. Postgraduate Program in Neuroscience, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil. Electronic address: jaqueline.canever@posgrad.ufsc.br.

ABSTRACT

Introduction: Sleep disorders are highly prevalent among middle-aged and older adults, significantly impacting quality of life and public health. However, few studies in low- and middle-income countries have applied machine learning to explore predictors of insomnia, poor sleep quality, and excessive daytime sleepiness (EDS). **Objectives:** To identify key predictors of sleep disorders using Decision Tree and Random Forest models in a nationally representative sample of Brazilian adults aged ≥ 50 years. **Methods:** We analyzed data from 9,949 participants in the second wave of ELSI-Brazil (2019–2021). Outcomes included any insomnia, poor sleep quality, and EDS, all self-reported. Variables analyzed included sociodemographic (sex, age group, schooling, marital status), behavioral (alcohol consumption, smoking, physical activity, sedentary behavior, angry and stressed behavior), and health-related characteristics (self-perception of health, multimorbidity, sleep medication use, cognitive impairment, nutritional status, frequent pain, and history of recurrent falls). Models were developed using 70% training and 30% testing data, incorporating sample weights and optimized hyperparameters. Performance was assessed via AUC, accuracy, sensitivity, and specificity; predictor importance was derived with 95% confidence intervals using bootstrapping. **Results:** The prevalence of any insomnia, poor sleep quality, and EDS was 58.0% (95%CI 54,7; 61,3), 15.8% (95%CI 13,5; 18,3), and 39.7% (95%CI 35,6; 43,9), respectively. For any insomnia, Random Forest showed AUC = 0.669 and accuracy = 64%; main predictors included sleep medication (importance = 0.2530), poor self-rated health (0.1844), and multimorbidity (0.1092). For poor sleep quality, AUC = 0.726 and accuracy = 84%, with key predictors being sleep medication (0.2418) and poor health perception (0.2079). For EDS, AUC = 0.674 and accuracy = 63%; frequent pain (0.2539) and health perception (0.2388) were most relevant. **Conclusions:** Machine learning models identified consistent predictors of sleep disorders, especially sleep medication, multimorbidity, and negative? self-rated health. These findings support tailored interventions and emphasize the utility of AI in geriatric sleep health, particularly in resource-limited settings.

Keywords: Decision Tree; Insomnia; Machine Learning; Sleep Disorders; Random Forest

10 CAPÍTULO 7

Corresponde ao objetivo 2.1.2(g), realizando uma revisão narrativa sobre os vínculos entre modificações pós-traducionais (especialmente SUMOilação) e doenças neurodegenerativas. Base para estudos experimentais. Manuscrito publicado na revista *Journal of Neurochemistry*.

Circadian rhythm alterations affecting the pathology of neurodegenerative diseases

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37358003/>

Received: 30 March 2023 | Revised: 27 May 2023 | Accepted: 1 June 2023
DOI: 10.1111/jnc.15883

REVIEW

Journal of
Neurochemistry **JNC** WILEY

Circadian rhythm alterations affecting the pathology of neurodegenerative diseases

Jaqueline Betta Canever¹ | Leticia Yoshitome Queiroz² | Ericks Sousa Soares² |
Núbia Carelli Pereira de Avelar³ | Helena Iturvides Cimarosti^{1,2}

¹Postgraduate Program of Neuroscience,
Center of Biological Sciences,
Federal University of Santa Catarina,
Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

²Postgraduate Program of Pharmacology,
Department of Pharmacology,
Federal University of Santa Catarina,
Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

³Laboratory of Aging, Resources and
Rheumatology, Department of Health
Sciences, Federal University of Santa
Catarina, Araranguá, Santa Catarina, Brazil

Correspondence
Helena Iturvides Cimarosti, Federal
University of Santa Catarina, Department
of Pharmacology, R. Eng. Agrônomo
Andrei Cristian Ferreira, s/n - Trindade,
Florianópolis - SC, 88040-900, Brazil.
Email: helena.cimarosti@ufsc.br

Funding information
Conselho Nacional de Desenvolvimento
Científico e Tecnológico; Coordenação
de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
Superior

Abstract

The circadian rhythm is a nearly 24-h oscillation found in various physiological processes in the human brain and body that is regulated by environmental and genetic factors. It is responsible for maintaining body homeostasis and it is critical for essential functions, such as metabolic regulation and memory consolidation. Dysregulation in the circadian rhythm can negatively impact human health, resulting in cardiovascular and metabolic diseases, psychiatric disorders, and premature death. Emerging evidence points to a relationship between the dysregulation circadian rhythm and neurodegenerative diseases, suggesting that the alterations in circadian function might play crucial roles in the pathogenesis and progression of neurodegenerative diseases. Better understanding this association is of paramount importance to expand the knowledge on the pathophysiology of neurodegenerative diseases, as well as, to provide potential targets for the development of new interventions based on the dysregulation of circadian rhythm. Here we review the latest findings on dysregulation of circadian rhythm alterations in Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, multiple sclerosis, spinocerebellar ataxia and multiple-system atrophy, focusing on research published in the last 3 years.

KEYWORDS

Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, multiple sclerosis, spinocerebellar ataxia, synucleinopathies

1 | INTRODUCTION

Neurodegenerative diseases can be considered a heterogeneous group of disorders that are characterized by progressive structural and functional degeneration of the central nervous system (CNS) and/or peripheral nervous system (PNS) (Heemels, 2016).

Neurodegenerative diseases negatively affect the lives of affected patients, and it is estimated that spending on such conditions will exceed \$655 billion in the United States in 2020 (Yang et al., 2020).

Neurodegenerative diseases have some risk factors in common, such as aging, genetics, and exposure to certain compounds such as pesticides, as in the case of Parkinson's disease (PD). Furthermore,

Abbreviations: Aβ, beta-amyloid; AD, Alzheimer's disease; ALS, Amyotrophic lateral sclerosis; AL1, ARNT-like protein 1; BMAL1, brain and muscle; CLOCK, circadian locomotor output cycles kaput; CNS, Central Nervous System; CRY, cryptochrome; cwo, clockwork orange; DBP, D-site binding protein; GCLs, glial cytoplasmic inclusions; Glut1, glucose transporter; Hcrtr2, hypocretin receptor 2; HD, Huntington's disease; HK1, protein hexokinase 1; Irf1, insulin-like growth factor type 1; ipRGCs, intrinsically photosensitive retinal ganglion cells; LDHA, lactate dehydrogenase A; MPP+, 1-methyl-4-phenylpyridinium; MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1,2,4,5-tetrahydropyridine; MS, multiple sclerosis; MSA, Multiple-system atrophy; N1, lightest stage of sleep; NFIL3, nuclear factor interleukin 3 regulated protein; NPAS2, neuronal PAS domain protein 2; NR1D1, nuclear receptors REV-ERB 1; NR1D2, nuclear receptors REV-ERB 2; 6-OHDA, 6-hydroxydopamine; PD, Parkinson's disease; Pdp1, par domain protein 1; PER, coding period; PNS, Peripheral Nervous System; Prokr2, prokinetic receptor 2; REM, rapid eye movement; RORA, nuclear receptor ROR-α; RORB, nuclear receptor ROR-β; SCA, Spinocerebellar ataxia; SCN, suprachiasmatic nucleus; SOD1, superoxide dismutase 1; tim, timeless; vri, vrille.

This Review is part of the special issue "Aging and Neurodegeneration: from molecular mechanisms to therapeutic interventions".

11 CAPÍTULO 8

Este capítulo relaciona-se ao objetivo 2.1.2(g), realizando uma revisão narrativa sobre os vínculos entre disterrupção do ritmo circadiano e doenças neurodegenerativas. Base conceitual dos estudos experimentais. Manuscrito publicado na revista *Behavioural Brain Research*.

Targeting α -synuclein post-translational modifications in Parkinson's disease

Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36372243/>

Behavioural Brain Research 439 (2023) 114204

Contents lists available at ScienceDirect

Behavioural Brain Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bbr

Targeting α -synuclein post-translational modifications in Parkinson's disease

Jaqueline B. Canevar^{a,b}, Ericks Sousa Soares^c, Núbia C.P. de Avelar^b, Helena I. Cimarosti^{a,c,*}

^a Post-Graduate Program in Neuroscience, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil
^b Laboratory of Aging, Resources and Rheumatology, UFSC, Araranguá, Santa Catarina, Brazil
^c Post-Graduate Program in Pharmacology, UFSC, Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
 α -synuclein
 Acetylation
 Glycation
 O-GlcNAcylation
 Phosphorylation
 SUMOylation
 Truncation
 Ubiquitination

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive loss of dopaminergic neurons in the nigrostriatal pathway. Although the exact mechanisms underlying PD are still not completely understood, it is well accepted that α -synuclein plays key pathophysiological roles as the main constituent of the cytoplasmic inclusions known as Lewy bodies. Several post-translational modifications (PTMs), such as the best-known phosphorylation, target α -synuclein and are thus implicated in its physiological and pathological functions. In this review, we present (1) an overview of the pathophysiological roles of α -synuclein, (2) a descriptive analysis of α -synuclein PTMs, including phosphorylation, ubiquitination, SUMOylation, acetylation, glycation, truncation, and O-GlcNAcylation, as well as (3) a brief summary on α -synuclein PTMs as potential biomarkers for PD. A better understanding of α -synuclein PTMs is of paramount importance for elucidating the mechanisms underlying PD and can thus be expected to improve early detection and monitoring disease progression, as well as identify promising new therapeutic targets.

1. Introduction

Post-translational modifications (PTMs) usually refer to the covalent attachment of functional groups to the side chains of amino acids or to the C / N-terminus of a protein [1]. These functional groups range from small chemical groups to different types of carbohydrate chains, lipids, and small proteins [1]. PTMs can occur at any stage during the lifetime of a protein, i.e., before or after folding is completed [2]. PTMs entail changes in protein function, location, and structure, as well as in solubility, lifespan, and interactions with other proteins and cells, thus contributing to proteomic diversity [3]. Due to their crucial roles in numerous physiological processes, alterations in PTMs underlie several pathological conditions, such as cancer [4], diabetes [5], cardiovascular pathologies [6], Alzheimer's disease (AD) [7], and Parkinson's disease (PD) [8]. In fact, recent studies have shown that PTMs can provide valuable therapeutic targets for inflammatory pain [9], dementia [10], and neurodegenerative diseases [11].

PD is a neurodegenerative disease that affects 1% of the population over 60 years of age [12]. The economic burden in the USA and Australia

was estimated to be USD\$ 51.9 billion (2017) [13] and USD\$ 10 billion (2010) [14], respectively, and it is expected to exceed USD\$ 409 billion in the EU by 2050 [15]. PD comprises a range of motor and non-motor symptoms that impair the functionality of the affected individual [16]. Main motor symptoms include akinesia and bradykinesia, tremor at rest, and rigidity [17]. Non-motor symptoms include autonomic dysfunction [18], neuropsychiatric disorders [19], sleep disturbances [20], and sensory symptoms, such as olfactory dysfunction and pain [21]. All these symptoms are progressive and aggravated depending on the environment and lifestyle of the patient [22]. Usually, non-motor symptoms precede motor symptoms by up to 10 years, making it difficult to diagnose PD in its early stages [23]. Among the main treatments for PD is L-3,4-dihydroxyphenylalanine (levodopa), which shows beneficial effects in the short term, but can cause fluctuations in motor response upon prolonged use, which significantly impairs the patient's quality of life [24].

Despite being the focus of intense research, the pathophysiology of PD is still not fully understood [25]. Its pathological features include the loss of dopaminergic neurons in the compact part of the *substantia nigra* and the presence of Lewy bodies (LB) that are composed mainly of

* Correspondence to: Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Trindade, Florianópolis, SC 88040-900, Brazil.

E-mail address: helena.cimarosti@ufsc.br (H.I. Cimarosti).

0000-0001-5336-480X

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2022.114204>

Received 23 February 2022; Received in revised form 25 October 2022; Accepted 4 November 2022

Available online 11 November 2022

0166-4328/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

12 CAPÍTULO 9

Este capítulo corresponde ao objetivo 2.1.2(h), investigando os efeitos de privação total e parcial do sono em camundongos *Swiss* idosos sobre parâmetros comportamentais e moleculares. Manuscrito em processo de submissão.

Effects of total and partial sleep deprivation on pain sensitivity, behavior, and the expression of SUMOylation-related and circadian proteins in aged mice

Jaqueline Betta Canever¹, Gustavo Griebner², Leticia Yoshitome Queiroz¹, Núbia Carelli Pereira de Avelar³, Helena Iturvides Cimarosti^{1,2,*}

¹Postgraduate Program of Neuroscience, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

²Postgraduate Program of Pharmacology, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

³Laboratory of Aging, Resources and Rheumatology, Department of Health Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Araranguá, Santa Catarina, Brazil.

***Corresponding Author**

Prof. Helena Cimarosti

Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 88040-900.

Email: helena.cimarosti@ufsc.br

ABSTRACT

Sleep disorders are prevalent in aging and associated with cognitive decline, emotional dysregulation, pain sensitization, and circadian disruption. However, the molecular mechanisms underlying these impairments remain unclear. Although circadian proteins, such as CLOCK and BMAL1, are known to regulate sleep-wake cycles, and post-translational modifications like SUMOylation can modulate their activity and stability, the interplay between these pathways in the context of sleep loss remains poorly understood. In this study, we investigated the behavioural and molecular effects of total (TSD) and partial (PSD) sleep deprivation in aged Swiss mice. Both models induced distinct alterations in pain thresholds, locomotor activity, aggression, anxious-like behaviour, and recognition memory. While TSD resulted in thermal hypoalgesia and heightened aggression, PSD was associated with delayed grooming onset and significant body weight loss. Despite these differences, both models increased mechanical hyperalgesia and impaired memory performance. Western blotting revealed decreasing trends in SUMO2/3 conjugation and BMAL1 levels in the hypothalamus and hippocampus of sleep-deprived mice, particularly following PSD. Bayesian regression analyses indicated a probable positive association between SUMOylation and circadian proteins. These findings suggest that sleep deprivation disrupts behavioural domains and may modulate the SUMO–circadian axis in the aging brain. Targeting this molecular pathway could represent a novel strategy to mitigate the neurobiological consequences of sleep loss.

Keywords: Aging; Circadian rhythms; Pain sensitivity; Recognition memory; Sleep deprivation

13 CAPÍTULO 10

Este capítulo refere-se ao objetivo 2.1.2(i), investigando os efeitos de modelos de insônia aguda e crônica em camundongos *Swiss* idosos sobre parâmetros comportamentais e moleculares. Manuscrito em processo de submissão.

Acute and chronic insomnia differentially modulate pain sensitivity and lead to motor, affective and cognitive dysfunction in aged mice: involvement of SUMOylation and circadian proteins

Jaqueline Betta Canever¹, Gustavo Griebner¹, Letícia Yoshitome Queiroz¹, Núbia Carelli Pereira de Avelar³, Helena Iturvides Cimarosti^{1,2, *}

¹Postgraduate Program of Neuroscience, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil.

²Postgraduate Program of Pharmacology, Center of Biological Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, Santa Catarina, Brazil

³Laboratory of Aging, Resources and Rheumatology, Department of Health Sciences, Federal University of Santa Catarina (UFSC), Araranguá, Santa Catarina, Brazil.

***Corresponding Author**

Jaqueline Betta Canever, PhD

Laboratório de Investigação Neuroquímica (LINq), Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário Trindade, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil, 88040-900.

Email: jaquelinibettacanever@gmail.com

ABSTRACT

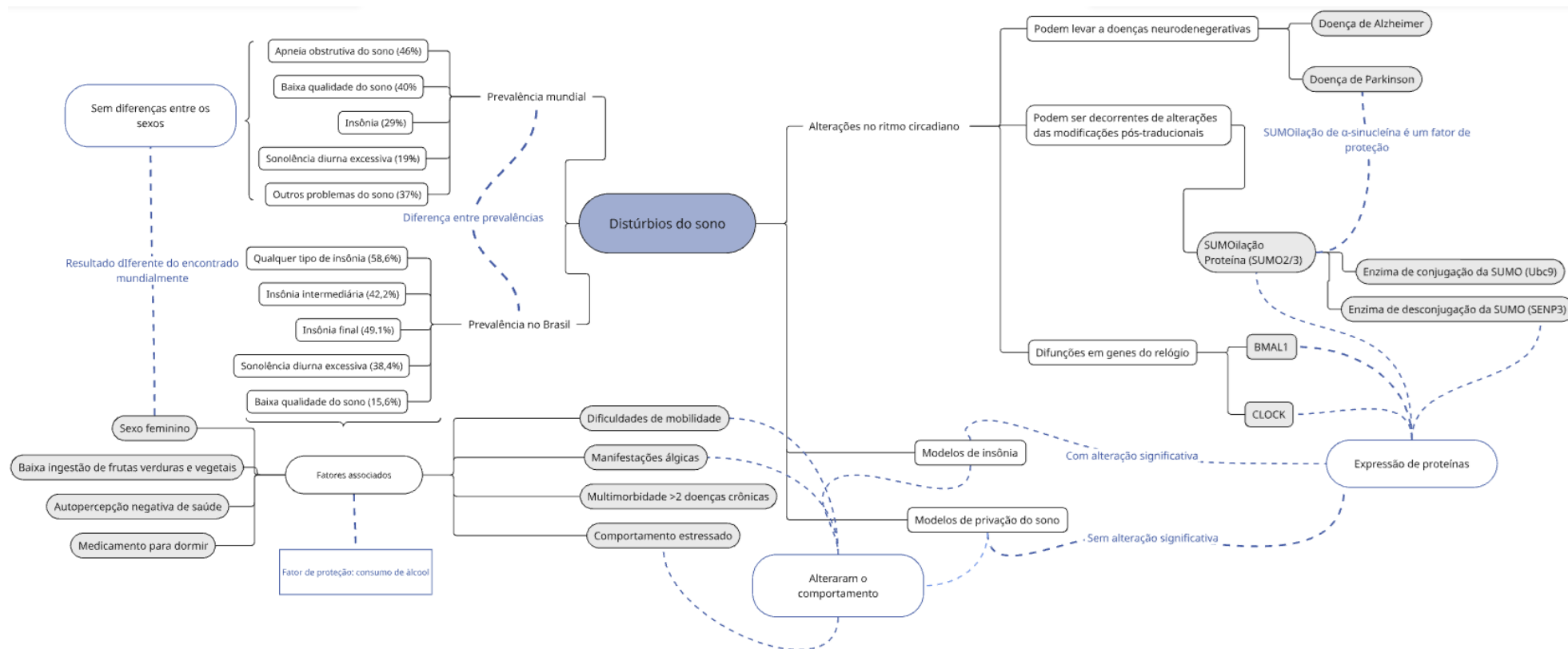
Sleep disorders are highly prevalent in aging and represent a growing public health concern due to their association with cognitive decline, emotional dysregulation, pain sensitization, and neurodegenerative risk. Among these, insomnia is notably frequent and heterogeneous, manifesting itself in acute and chronic forms that likely engage distinct neurobiological mechanisms. Despite clinical evidence linking insomnia to adverse outcomes, the molecular processes underlying these effects, particularly in older individuals, remain poorly defined. Emerging data suggest that SUMOylation may play a role in maintaining circadian stability and neuronal resilience, but its involvement in insomnia-related dysfunction has not been fully explored. This study investigated how acute and chronic insomnia affect pain sensitivity, behavior, and hypothalamic levels of key proteins related to the SUMOylation machinery (SUMO2/3, SENP3, Ubc9), and to the circadian rhythm (CLOCK, BMAL1) in aged Swiss mice. Ninety males were assigned to control, acute (3-day), or chronic (10-day) insomnia using a dirty cage protocol. Behavioral tests assessed locomotion, anxious-like behavior, memory, motivation, and aggression. Pain responses were measured via Hargreaves and Von Frey tests. Western blotting and Bayesian modeling were used for molecular analyses. Both insomnia models induced mechanical hyperalgesia and memory impairment; thermal hypoalgesia and aggression were prominent in acute insomnia, while chronic exposure led to delayed grooming and hypoactivity. Acute insomnia markedly reduced SUMO2/3, SENP3, CLOCK, and BMAL1 levels. Bayesian analysis supported a positive association between SUMO2/3 and CLOCK levels. These findings reveal distinct behavioral and molecular profiles of insomnia in aging and highlight SUMO–circadian disruption as a potential mechanism linking sleep loss to neurofunctional decline, offering a novel target for therapeutic intervention.

Keywords: Aging; Circadian rhythms; Insomnia; Pain sensitivity; Recognition memory.

14 DISCUSSÃO GERAL

Esta tese apresentou uma abordagem abrangente e multimodal para investigar os distúrbios do sono em adultos e idosos, combinando métodos epidemiológicos, análises computacionais e modelos experimentais. Nossos principais achados mostram que: (1) a apneia obstrutiva do sono é o distúrbio mais prevalente globalmente entre idosos, seguida por má qualidade do sono, insônia e sonolência diurna excessiva; (2) no Brasil, diferentes tipologias de insônia são altamente prevalentes e associadas a fatores como multimorbidade, dor, autoavaliação negativa de saúde e comportamento estressado; (3) distúrbios do sono estão fortemente relacionados a dor crônica, limitação funcional e percepção negativa da saúde; (4) modelos de *machine learning* confirmaram que o uso de medicação para dormir, multimorbidade e dor são os principais preditores dos distúrbios do sono; (5) em modelos experimentais com camundongos idosos, a privação de sono alterou comportamento, percepção dolorosa e expressão de proteínas relacionadas à SUMOilação e ao ritmo circadiano (Figura 6). Esses achados convergem para a compreensão de que o sono está intimamente interligado à saúde física, emocional e molecular durante o envelhecimento.

Figura 6 - Síntese integrativa dos principais achados epidemiológicos e experimentais sobre distúrbios do sono



Legenda: Representação esquemática dos principais resultados obtidos nos estudos epidemiológicos e experimentais da tese. À esquerda, destacam-se as prevalências mundiais e nacionais dos distúrbios do sono em idosos, com ênfase na insônia, sonolência diurna excessiva e baixa qualidade do sono. A análise identificou fatores associados como sexo feminino, multimorbidade, autopercepção negativa de saúde e uso de medicamentos para dormir, com o consumo de álcool demonstrando associação inversa com insônia inicial. À direita, os estudos *in vivo* mostram que alterações nos ritmos circadianos e na expressão de proteínas relacionadas à SUMOilação (SUMO2/3, Ubc9, SENP3) e aos genes do relógio (BMAL1, CLOCK) influenciam o comportamento e a resposta fisiológica de camundongos idosos submetidos à privação de sono ou modelos de insônia. Os achados reforçam a inter-relação entre distúrbios do sono, alterações moleculares e funcionalidade comportamental no envelhecimento. Fonte: Autora, 2025.

A análise conjunta dos estudos sobre a prevalência de distúrbios do sono em idosos brasileiros e a prevalência global revela importantes correlações e discrepâncias que destacam os fatores socioeconômicos, culturais e biológicos como moduladores desses distúrbios (Canever *et al.*, 2023; Canever *et al.*, 2024). Um dos achados mais intrigantes da revisão sistemática foi a ausência de diferenças significativas nos valores de prevalência de todos os problemas de sono entre os sexos. Este resultado contraria as evidências previamente relatadas na literatura, que apontam uma maior prevalência de baixa qualidade do sono (Moreno *et al.*, 2018; Mota *et al.*, 2021; Wang *et al.*, 2020), insônia (Zeng *et al.*, 2020) e sonolência diurna excessiva (Wang *et al.*, 2020) entre mulheres, enquanto os homens apresentam uma prevalência superior de apneia obstrutiva do sono (Huang *et al.*, 2018). A divergência observada pode ser atribuída à elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos na revisão sistemática, assim como ao cálculo da prevalência combinada, que permitiu gerar estimativas mais robustas quando comparadas àquelas derivadas de estudos originais com amostras menores.

Acerca dos resultados de prevalência encontrados (Canever *et al.*, 2024), os valores da baixa qualidade do sono (40,0%) foram semelhantes aos achados em países como China (43,6%) (Sun *et al.*, 2020), Tailândia (44,2%) (Nanthakwang *et al.*, 2020) e Espanha (38,2%) (Madrid-Valero *et al.*, 2017). Entretanto, esse resultado foi significativamente maior do que os resultados encontrados especificamente no Brasil (17,8%) (Bof de Andrade *et al.*, 2020) e Estados Unidos (18,1%) (Gordon *et al.*, 2022), por exemplo. Uma possível explicação para essa discrepância é que a maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática utilizou questionários validados para avaliar a qualidade do sono, enquanto a maioria dos estudos incluídos do Brasil e nos Estados Unidos foi usada uma única pergunta validada. Por outro lado, quando analisado a prevalência de insônia, os resultados de prevalência global foram semelhantes aos já encontrados em estudos conduzidos na China (30,0%) (Peng *et al.*, 2021), Canadá (23,8%) (Chaput *et al.*, 2023), Brasil (21,0%) (Hirotsu *et al.*, 2014) e Israel (22,3%) (Fund *et al.*, 2020). Esses achados são consistentes com a literatura, uma vez que o diagnóstico de insônia é majoritariamente clínico, com a anamnese e o exame físico detalhado sendo os aspectos mais importantes na avaliação da insônia, o que foi observado na maioria dos estudos incluídos na revisão sistemática conduzida.

Outros distúrbios do sono analisados na revisão sistemática foi a sonolência diurna excessiva e apneia obstrutiva do sono, as quais estiveram presente em 19,0% e 46,0% da população idosa, respectivamente (Canever *et al.*, 2024). A alta prevalência encontrada na apneia obstrutiva do sono vai de encontro aos achados da literatura (35,9%) (Ghavami *et al.*, 2023). Destaca-se que embora seja o método de avaliação com maior custo financeiro, a

avaliação deste distúrbio do sono é o mais padronizado entre os estudos, com a maioria utilizando a polissonografia tanto na presente revisão quanto em revisão prévia (Ghavami *et al.*, 2023). Além disso, a prevalência da apneia obstrutiva do sono é amplamente estudada em todo o mundo, uma vez que sua presença está associada a um alto risco de doenças cardiovasculares e mortalidade precoce (Dodds *et al.*, 2020). Apesar de ser amplamente estudada, a apneia obstrutiva do sono representa um desafio significativo para sua investigação em estudos transversais no Brasil que utilizam dados de bases como o ELSI-Brasil e a PNS-2019. Isso ocorre porque os dados disponíveis nesses levantamentos são insuficientes para permitir uma inferência precisa do diagnóstico dessa condição. Em virtude dessa limitação, o presente projeto optou por não investigar a prevalência e os fatores associados à apneia obstrutiva do sono nos estudos de base nacional.

Entretanto, outros distúrbios do sono amplamente prevalentes foram objeto de investigação detalhada nos estudos conduzidos com as bases de dados brasileiras (Canever *et al.*, 2023a; Canever *et al.*, 2023b; Canever *et al.*, 2024; Idalino *et al.*, 2023; Sutil *et al.*, 2024). Entre esses, destacam-se diferentes tipologias de insônia, que mostraram prevalências entre 45,9% e 58,6%, além da sonolência diurna excessiva, identificada em 38,4% dos idosos brasileiros (Canever *et al.*, 2023a). Além de apontar os valores de prevalência especificamente do Brasil, ainda foi analisado fatores associados a estes diferentes distúrbios do sono. Fatores sociodemográficos, como o sexo feminino, ter duas ou mais doenças crônicas, consumir menos frutas e vegetais do que o recomendado e autopercepção negativa de saúde, foram associados positivamente com quase todas as tipologias de distúrbios do sono investigadas (Canever *et al.*, 2023a). Por outro lado, o consumo de álcool uma vez por mês ou mais mostrou uma associação inversa com insônia inicial, sugerindo que doses moderadas de álcool podem ajudar a reduzir a latência do sono.

Através destas informações, objetivou-se investigar se outras variáveis como manifestações dolorosas, disfunções de mobilidade e autopercepção de saúde estavam associadas às diferentes tipologias de distúrbios do sono (diferentes tipos de insônia, baixa qualidade do sono e sonolência diurna excessiva). Desta forma, observou-se uma forte associação entre problemas de sono, especialmente baixa qualidade do sono, e manifestações de dor em idosos (Canever *et al.*, 2023b). A relação entre distúrbio do sono e dor intensa pode ser possivelmente explicada por mecanismos inflamatórios, como o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina-6 (IL-6) (Wang *et al.*, 2019), que ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, levando à liberação de cortisol e prolongando os períodos de vigília (Labad *et al.*, 2020). Além disso, a presença de insônia (inicial, intermediária e final)

também foi significativamente associada a dores frequentes e a incapacidades relacionadas à dor, como observado em outros estudos, sugerindo que a insônia pode exacerbar a percepção da dor e reduzir a capacidade funcional dos idosos, dados semelhantes aos encontrados na literatura prévia em países europeus (Baker *et al.*, 2017; Salo *et al.*, 2010). A sonolência diurna excessiva, outro distúrbio do sono analisado, também mostrou uma associação com dores frequentes e incapacidade relacionada à dor. Acredita-se que essa condição pode aumentar a sensibilidade à dor por meio da elevação de marcadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α (Heffner *et al.*, 2011), além de aumentar a fadiga e sintomas sistêmicos, como a hiperalgesia (Roehrs *et al.*, 2012). Embora a relação entre sonolência diurna e dor não seja totalmente elucidada, acredita-se que ela possa amplificar a percepção da dor ao intensificar os processos inflamatórios e afetar negativamente o humor e o estado emocional, contribuindo para a incapacidade relacionada à dor em idosos.

Com base nesses achados, formulou-se uma hipótese de que, se os distúrbios do sono estão associados ao aumento da percepção de dor, é plausível que também estejam relacionados a disfunções na mobilidade. Após a análise, confirmou-se que distúrbios do sono como insônia inicial, insônia final e baixa qualidade do sono aumentam significativamente as disfunções de mobilidade, como dificuldade para caminhar distâncias curtas e longas, subir escadas e levantar-se de uma cadeira. Esses distúrbios parecem estar associados a mecanismos fisiológicos que incluem o desequilíbrio no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Balbo; Leproult; Van Cauter, 2010), o qual resulta em alterações na secreção de hormônios como o cortisol, que promove degradação muscular e redução da força física, afetando diretamente a capacidade de mobilidade dos indivíduos (Buchmann *et al.*, 2016).

Em virtude dessas alterações sistêmicas, objetivou-se avaliar se a autopercepção global de saúde, mensurada por meio da autopercepção de saúde, poderia ser significativamente impactada em idosos com distúrbios do sono. Após a análise, confirmou-se que os distúrbios do sono estão significativamente associados a autopercepção negativa de saúde (Canever *et al.*, 2024). Esses achados corroboram estudos anteriores que demonstraram que a presença de distúrbios do sono aumenta a sensação de fadiga, reduz a capacidade de realizar atividades diárias e eleva os níveis de inflamação, fatores que influenciam diretamente na autopercepção negativa da saúde. Mecanismos fisiológicos, como o aumento de citocinas pró-inflamatórias, a hiperativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e a elevação dos níveis de cortisol, são frequentemente implicados nessa relação (Haack; Sanchez; Mullington, 2007). Estudos indicam que a baixa qualidade do sono e a insônia podem provocar disfunções no equilíbrio hormonal, contribuindo para a perda de massa muscular e aumento da inflamação sistêmica, o

que, por sua vez, impacta negativamente a mobilidade e a saúde percebida (Fredriksen *et al.*, 2004; Haack; Mullington, 2005; Lemola *et al.*, 2011).

Esses achados complementam de forma robusta os resultados previamente reportados na análise conjunta de estudos epidemiológicos, ao reforçarem a influência de determinantes multifatoriais, como dor, multimorbidade, uso de medicação e autopercepção negativa de saúde, sobre os distúrbios do sono em idosos. A proeminência do uso de medicação para dormir e da multimorbidade como principais preditores nos modelos de *machine learning* corrobora evidências anteriores de que esses fatores não apenas coexistem com os distúrbios do sono, mas também atuam como marcadores de gravidade e complexidade clínica (Lin *et al.*, 2022; Miner; Kryger, 2017). O achado de que a dor frequente foi o principal divisor na árvore de decisão para sonolência diurna excessiva, e um dos preditores mais relevantes nos modelos de *random forest* para todos os desfechos, reforça a hipótese de que alterações inflamatórias e neuroendócrinas (como o aumento de IL-6 e a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) estão intimamente ligadas à fragmentação do sono, hiperalgesia e à perda funcional (Finan; Goodin; Smith, 2013). Além disso, a forte associação entre distúrbios do sono e autopercepção negativa de saúde observada neste estudo reforça o papel da saúde percebida como indicador sentinela da desorganização biopsicossocial causada pelo sono inadequado (Canever *et al.*, 2024; Min *et al.*, 2014). Assim, os dados modelados por inteligência artificial fortalecem a compreensão de que os distúrbios do sono são fenômenos complexos e integrados, cujos impactos ultrapassam a esfera do sono em si, afetando profundamente a dor, a mobilidade e a autopercepção de saúde dos idosos brasileiros.

Diante desses achados, foram conduzidas investigações por meio de estudos pré-clínicos utilizando modelos de privação do sono, que simularam condições de baixa qualidade do sono, além de modelos de insônia aguda e crônica. O objetivo foi explorar potenciais explicações de mecanismos e comportamentos para elucidar as razões subjacentes às alterações observadas. Sabe-se que humanos e camundongos apresentam diferenças na arquitetura do sono; por exemplo, camundongos possuem predominantemente padrões de sono polifásicos, com ciclos curtos de sono, enquanto humanos apresentam uma arquitetura de sono monofásica com ciclos mais longos e distintos (Campos-Beltrán; Marshall, 2021; McKillop; Vyazovskiy, 2020). Apesar dessas diferenças, há aspectos conservados entre as espécies que permitem a extrapolação de dados. A regulação circadiana e os mecanismos moleculares subjacentes ao sono, como a função de proteínas relacionadas ao ciclo sono-vigília, são similares entre camundongos e humanos, o que possibilita uma tradução dos resultados experimentais obtidos em modelos de camundongos para humanos (Radetsky *et al.*, 2013; Wager-Smith; Kay, 2000).

Assim como nos modelos epidemiológicos, encontrou-se que camundongos submetidos a distúrbios do sono apresentam alterações na resposta dolorosa. Esses resultados corroboram com achados anteriores na literatura, que demonstram que a privação de sono e a insônia alteram a sensibilidade à dor e alteram o comportamento locomotor e a memória (Alexandre *et al.*, 2017; Kourbanova; Alexandre; Latremoliere, 2022). O aumento na latência de retirada térmica em camundongos submetidos a privação total do sono e insônia sugere uma redução da sensibilidade à dor térmica, enquanto o aumento da hiperalgesia mecânica nos grupos de privação de sono e insônia aponta para uma maior vulnerabilidade à dor mecânica, em consonância com estudos que indicam um aumento da inflamação e da resposta nociceptiva associada à privação de sono (Alexandre *et al.*, 2017; Yu *et al.*, 2023).

Adicionalmente, as alterações comportamentais observadas, como a redução da atividade locomotora espontânea e a diminuição na exploração da área central da arena nos grupos de privação de sono e insônia, reforçam os achados prévios que indicam que distúrbios do sono estão associados à diminuição da motivação exploratória e à anedonia (Boland *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2024). O comportamento agressivo aumentado nos grupos experimentais de privação total de sono e insônia também está alinhado com estudos que sugerem que a privação de sono pode exacerbar comportamentos de irritabilidade e agressão devido à disfunção no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Kamphuis *et al.*, 2012; Vargas *et al.*, 2017).

Os déficits de memória de reconhecimento observados em camundongos submetidos à privação de sono e insônia corroboram com a literatura que relaciona a privação de sono à disfunção cognitiva, particularmente em relação à memória de trabalho e de longo prazo (Wang *et al.*, 2021). Esses achados são consistentes com o impacto da privação de sono na plasticidade sináptica e na neurogênese do hipocampo, regiões do cérebro intimamente ligadas à memória e à aprendizagem (Kreutzmann *et al.*, 2015). A redução na massa corporal observada no grupo de privação parcial de sono também reforça a influência do sono na regulação metabólica, uma vez que a privação de sono pode afetar o balanço energético e o metabolismo (Gangitano *et al.*, 2023).

Em nível molecular, nossos achados por *Western blotting* demonstraram padrões distintos de níveis da proteína SUMO2/3 entre os modelos de privação de sono e insônia. No grupo submetido à privação parcial de sono, observou-se uma tendência de aumento na conjugação de SUMO2/3, particularmente no hipotálamo, sugerindo uma resposta adaptativa inicial ao estresse celular induzido pela fragmentação do sono. Esse padrão pode refletir um mecanismo compensatório de neuroproteção, uma vez que a SUMOilação está envolvida na estabilização de proteínas, na regulação da resposta inflamatória e na proteção contra o estresse

oxidativo – todos fatores críticos diante da fragmentação do sono em um cérebro envelhecido (Kurepa et al., 2003; Wilkinson & Henley, 2010). A ativação moderada dessa via no grupo de privação parcial do sono pode indicar que, em situações agudas ou parciais de perda de sono, o sistema neuronal ainda é capaz de montar uma resposta protetora eficaz, ao menos temporariamente (Wilkinson; Henley, 2010).

Em contraste, os grupos de insônia aguda e insônia crônica apresentaram uma redução nos níveis de SUMO2/3 no hipotálamo. Essa supressão sugere uma falência do sistema de SUMOilação frente ao estresse crônico e recorrente de insônia, indicando um esgotamento progressivo dos mecanismos celulares de manutenção da homeostase proteica (Wilkinson; Henley, 2010). A queda dos níveis de SUMO2/3 no grupo insônia aguda também foi acompanhada da redução das proteínas circadianas CLOCK e BMAL1, sugerindo uma disfunção na regulação do ritmo circadiano induzida pela interrupção abrupta do sono (Cardone *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2015). Por sua vez, no grupo insônia crônica, a resposta molecular foi mais discreta, possivelmente devido a mecanismos de compensação crônica, como reorganizações adaptativas em outras vias de regulação (Laposky *et al.*, 2008). Essa dissociação entre o padrão molecular e comportamental (mais alteração comportamental na insônia crônica, mais alteração molecular na insônia aguda) pode indicar que os impactos da insônia se acumulam de forma diferenciada com o tempo, inicialmente mais intensos no nível molecular e, posteriormente, mais evidentes no funcionamento comportamental e funcional (Yang *et al.*, 2015).

O desbalanço observado entre SUMO2/3, CLOCK e BMAL1 nos modelos experimentais pode representar um mecanismo central na origem e manutenção das disfunções comportamentais e fisiológicas induzidas pela perda de sono. A SUMOilação regula diretamente a estabilidade e a atividade transcricional do complexo CLOCK–BMAL1, essencial para a manutenção da ritmicidade circadiana e da expressão de genes CLOCK, dependentes em diversos tecidos, incluindo o cérebro (Lee et al., 2008; Cardone et al., 2005). Em humanos, a disfunção desse eixo tem sido associada a alterações do humor, aumento da dor, déficits cognitivos, distúrbios metabólicos e maior risco de doenças neurodegenerativas (Logan & McClung, 2019). Nos estudos *in vivo* do presente trabalho, a redução de SUMO2/3 e CLOCK no grupo com insônia aguda foi paralela ao aumento da agressividade, déficit de memória e hipersensibilidade mecânica, sugerindo que a disfunção do eixo SUMO–circadiano pode contribuir diretamente para a modulação do comportamento e da sensibilidade nociceptiva. Já no grupo com insônia crônica, a menor magnitude das alterações moleculares pode refletir um quadro de adaptação parcial, mas insuficiente, frente ao estresse contínuo.

Esses achados reforçam a hipótese de que a integridade do sistema SUMO–CLOCK–BMAL1 é crítica para preservar a homeostase neural frente à fragmentação ou privação do sono, e que sua disfunção pode ser o elo entre o sono interrompido e a cascata de consequências comportamentais, dolorosas, cognitivas e metabólicas observadas tanto em modelos animais quanto em humanos idosos (Lee et al., 2008; Cardone et al., 2005).

Com base nos achados desta tese e na literatura atual, é plausível inferir que o desbalanço no eixo SUMO2/3–CLOCK–BMAL1 pode representar um mecanismo-chave para a compreensão das consequências sistêmicas dos distúrbios do sono, especialmente durante o envelhecimento. A SUMOilação modula diretamente a estabilidade, a localização subcelular e a atividade transcricional de CLOCK e BMAL1, componentes essenciais do relógio circadiano central (Cardone et al., 2005; Lee et al., 2008). Estudos em camundongos demonstram que a perda ou disfunção desses genes leva à desorganização da ritmicidade circadiana, alterações no comportamento, aumento da inflamação e prejuízo cognitivo (Kondratova et al., 2010; Musiek & Holtzman, 2016). No contexto humano, disfunções no relógio circadiano têm sido associadas a distúrbios do humor, alterações na percepção da dor, declínio funcional, doenças metabólicas e neurodegenerativas (Logan & McClung, 2019; Hood & Amir, 2017). Dessa forma, a redução simultânea de SUMO2/3, CLOCK e BMAL1 observada nos modelos de insônia aguda e crônica pode refletir uma quebra funcional do controle rítmico hipotalâmico, com repercussões amplas sobre a fisiologia cerebral e periférica.

Ao integrar esses achados com os dados epidemiológicos e computacionais desta tese, observa-se uma coerência robusta entre os mecanismos moleculares e os desfechos clínicos associados aos distúrbios do sono. A associação entre dor crônica, disfunção de mobilidade e autopercepção negativa de saúde com diferentes tipos de insônia e sonolência diurna excessiva, amplamente demonstrada nas análises dos dados nacionais, pode ser explicada, ao menos em parte, por esse desbalanço molecular que compromete a homeostase neuroendócrina e imunológica. O aumento de citocinas pró-inflamatórias (como IL-6), o comprometimento da plasticidade sináptica e a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal já foram associados à redução da expressão de CLOCK e BMAL1 e à deficiência de SUMOilação (Musiek et al., 2013; Woller et al., 2016). Isso sugere que os processos moleculares identificados nos camundongos podem espelhar, em escala translacional, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes aos sintomas relatados por idosos com distúrbios do sono. Assim, os dados aqui apresentados não apenas confirmam associações já estabelecidas na literatura, como também propõem um modelo integrativo no qual o eixo SUMO–circadiano emerge como potencial alvo terapêutico para mitigar os efeitos deletérios do sono fragmentado na saúde do envelhecimento.

Diante dos achados desta tese, torna-se evidente a necessidade de aprofundar as investigações sobre os mecanismos biológicos subjacentes aos distúrbios do sono durante o envelhecimento, especialmente em contextos populacionais amplos. Estudos de base populacional futuros deveriam considerar a inclusão de coletas biológicas, como amostras de sangue, com o objetivo de quantificar marcadores inflamatórios sistêmicos e de investigar modificações pós-traducionais, como a SUMOilação, que demonstraram ser relevantes neste estudo experimental. Tais estratégias poderiam viabilizar a identificação de potenciais biomarcadores periféricos associados aos distúrbios do sono, contribuindo para o desenvolvimento de abordagens diagnósticas e terapêuticas mais precisas. Além disso, recomenda-se que levantamentos populacionais, como a Pesquisa Nacional de Saúde, utilizem instrumentos validados para avaliação da qualidade e dos distúrbios do sono, o que permitiria melhorar a acurácia dos dados e facilitar a comparabilidade internacional.

Outras direções futuras incluem o acompanhamento longitudinal de coortes populacionais para compreender a trajetória temporal dos distúrbios do sono e suas repercussões funcionais e cognitivas, especialmente em grupos vulneráveis, como os idosos com multimorbidade. Também é desejável a realização de estudos interdisciplinares que integrem dados moleculares, comportamentais, clínicos e digitais (como actígrafo e sensores vestíveis), de modo a avançar na construção de modelos preditivos robustos e personalizados. Por fim, recomenda-se a ampliação de investigações translacionais que validem em humanos os mecanismos moleculares observados em modelos animais, com foco em alvos terapêuticos emergentes, como o eixo SUMO–CLOCK–BMAL1, o qual pode representar uma via promissora para a mitigação dos efeitos deletérios dos distúrbios do sono na saúde do envelhecimento.

15 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, esta tese oferece uma compreensão abrangente e integrada dos distúrbios do sono em adultos e idosos, combinando evidências epidemiológicas e experimentais (Quadro 1). Os achados revelam que distúrbios como insônia, baixa qualidade do sono, sonolência diurna excessiva e apneia obstrutiva do sono são altamente prevalentes na população idosa, sem diferenças de gênero a nível mundial. Sendo fortemente associados a multimorbidade, dor, autopercepção negativa de saúde e comportamento estressado. Modelos de aprendizado de máquina confirmaram que essas variáveis são os principais preditores dos desfechos, destacando o uso de medicação para dormir como um dos fatores mais influentes. Complementarmente, estudos experimentais demonstraram que a privação de sono e os modelos de insônia em camundongos idosos geram disfunções comportamentais, cognitivas e dolorosas, acompanhadas por alterações na expressão de proteínas envolvidas na SUMOilação e na regulação circadiana. A redução de SUMO2/3, CLOCK e BMAL1, especialmente em modelos de insônia aguda, sugere que a disfunção do eixo SUMO–circadiano pode ser um elo central entre a fragmentação do sono e as consequências neurobiológicas e funcionais do envelhecimento. A convergência entre os dados populacionais e moleculares reforça o potencial translacional destes achados, propondo novos caminhos para investigação e intervenção, com foco na prevenção e no manejo dos distúrbios do sono como estratégia essencial para promover um envelhecimento mais saudável.

Quadro 1 - Síntese dos principais resultados

Capítulo	Título do artigo	Principais achados
1	Worldwide prevalence of sleep problems in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis	- Abrangente: 252 estudos incluídos, 36 países, 995.5444 participantes; - Prevalências: apneia obstrutiva do sono (46 %), baixa qualidade do sono (40 %), outros problemas de sono (37 %), insônia (29 %) e sonolência diurna excessiva (19 %). - Achado intrigante: estimativas de prevalência não diferiram de forma significativa entre homens e mulheres para nenhum dos distúrbios avaliados.
2	A nationwide study on sleep complaints and associated factors in older adults: ELSI-Brazil	- Prevalências: qualquer tipo de insônia (58,6%), insônia intermediária (49,2%), insônia inicial (49,1%); sonolência diurna excessiva (38,4%) e baixa qualidade do sono (15,6%);

		- Fatores associados: Sexo feminino, multimorbidade (≥ 2 doenças crônicas), baixa ingestão de frutas e vegetais, e autopercepção negativa de saúde; - O consumo de álcool ≥ 1 vez por mês mostrou associação inversa com insônia inicial (OR = 0.72; IC95%: 0.53–0.97) - PAF: percepção negativa da saúde representa o maior potencial de intervenção para prevenção dos distúrbios do sono.
3	A nationwide study on pain manifestations and sleep problems in community-dwelling older adults: findings from ELSI-Brazil	- Prevalências: dor frequente (57,1%) e dor que dificulta a realização de atividades cotidianas (36,9%); - Manifestações algicas estiveram significativamente associadas a todos os desfechos de distúrbios do sono: insônia (inicial, intermediária e final), baixa qualidade do sono e sonolência diurna excessiva ($p < 0,001$ para todos os modelos); - Dor frequente e a dor limitante aumentaram de forma independente as chances de insônia e baixa qualidade do sono, mesmo após ajuste.
4	Sleep problems and mobility difficulties in community-dwelling older adults: findings from the ELSI-Brazil study	- Todos os tipos de insônia (inicial, intermediária e final), baixa qualidade do sono e sonolência diurna excessiva foram significativamente associados a pelo menos uma dificuldade de mobilidade funcional (como caminhar 100 metros, subir escadas, sentar/levantar-se da cadeira) com $p < 0,001$;
5	Association between sleep problems and self-perception of health among community-dwelling older adults: Data from the 2019 national health survey	- Entre os 20.879 idosos analisados, 41,9% relataram problemas de sono e 54,1% apresentaram autopercepção negativa de saúde; - Idosos com distúrbios do sono apresentaram 92% mais chances de relatar autopercepção negativa de saúde (OR = 1,92; IC95%: 1,77–2,08)
6	Predicting associated factors of sleep disorders among middle-aged and older adults from ELSI-Brazil study: application of decision tree and random forest analysis	- O uso de medicamento para dormir foi o preditor mais importante para todos os desfechos (insônia, baixa qualidade do sono e sonolência diurna excessiva), aparecendo como o nó raiz das árvores de decisão e com maior importância nas florestas aleatórias; - Outros preditores altamente relevantes: Autopercepção negativa da saúde (especialmente “ruim” ou “muito ruim”), multimorbidade (presença de ≥ 2 doenças crônicas), dor frequente e comportamento estressado;

		- Desempenho e limitações dos modelos: a <i>random forest</i> apresentou melhor desempenho global em comparação à árvore de decisão.
7	Circadian rhythm alterations affecting the pathology of neurodegenerative diseases	- Alterações nos ritmos circadianos estão fortemente associadas à fisiopatologia de diversas doenças neurodegenerativas, incluindo Alzheimer, Parkinson e Huntington, afetando sono, cognição, humor e funções motoras; - Disfunções em genes do relógio biológico, como BMAL1, CLOCK, Per, e Cry, contribuem para processos patológicos por meio do aumento do estresse oxidativo, neuroinflamação e comprometimento da autofagia neuronal; - A restauração ou estabilização dos ritmos circadianos, por meio de intervenções como cronoterapia, exposição à luz ou agentes farmacológicos, mostra potencial terapêutico para retardar a progressão das doenças neurodegenerativas;
8	Targeting α -synuclein post-translational modifications in Parkinson's disease	- Modificações pós-traducionais da α-sinucleína, como fosforilação, acetilação, ubiquitinação e SUMOilação, desempenham papel crucial na agregação, toxicidade e propagação dessa proteína na doença de Parkinson; - A fosforilação em Ser129 é a PTM mais comum em agregados patológicos de α-sinucleína e está associada ao agravamento da neurodegeneração, embora seu papel exato ainda gere controvérsias; - SUMOilação pode exercer um efeito protetor, reduzindo a formação de agregados tóxicos.
9	Effects of total and partial sleep deprivation on pain sensitivity, behavior, and the expression of SUMOylation-related and circadian proteins in aged mice	- A privação de sono em camundongos idosos causou alterações comportamentais significativas, como aumento da agressividade, prejuízo na memória, redução da atividade locomotora e alteração na sensibilidade à dor; - Embora sem significância estatística, houve aumento das conjugações de SUMO2/3 e da expressão de BMAL1 no hipotálamo e hipocampo, especialmente no grupo PSD. - A análise bayesiana indicou associação provável entre níveis de SUMO2/3 e proteínas CLOCK e BMAL1,

		sugerindo uma possível modulação da via circadiana pela SUMOilação sob condições de privação de sono.
10	Acute and chronic insomnia differentially modulate pain sensitivity and lead to motor, affective and cognitive dysfunction in aged mice: involvement of SUMOylation and circadian proteins	- Modelos de insônia aguda e crônica causaram hiperalgesia mecânica, prejuízo de memória e alterações comportamentais distintas, como agressividade aumentada na insônia aguda e hipoatividade com humor deprimido na crônica. - A insônia aguda reduziu significativamente os níveis hipotalâmicos de SUMO2/3, SENP3, CLOCK e BMAL1, enquanto a insônia crônica teve efeito molecular mais brando, mas com maior impacto comportamental; - Análise bayesiana indicou associação positiva entre SUMO2/3 e CLOCK, sugerindo que a disfunção da SUMOilação pode contribuir para a desregulação circadiana induzida pela insônia em camundongos idosos.

Legenda: O quadro apresenta os principais achados dos artigos incluídos nos capítulos da tese, com destaque para prevalências e observações relevantes relacionadas aos distúrbios do sono em idosos. Fonte: Autora, 2025.

16 ATIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O DOUTORAMENTO

Durante o período de doutoramento (2022 – 2025), tive a oportunidade de participar de diversas atividades desenvolvidas no âmbito do laboratório, do PPGNeuro, bem como em outras universidades.

Dentre as participações mais relevantes, destacam-se:

- 1) Organização de 3 edições do Curso de Verão de Neurociências – UFSC;
- 2) Coorientação de dois alunos de iniciação científica;
- 3) Participação em 7 bancas de trabalhos de conclusão de curso (TCC) de graduação;
- 4) Publicação de artigos científicos do laboratório e em colaboração:

DE SOUZA, L.F.; **CANEVER, J.B.**; MOREIRA, B.S.; DANIELEWICZ, A.L.; DE AVELAR, N.C.P. Association Between Fear of Falling and Frailty in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. **CLINICAL INTERVENTIONS IN AGING**, v. Volume 17, p. 129-140, 2022.

FONTANELA, L.C.; **CANEVER, J.B.**; AGUIAR JÚNIOR, A.S.; BARBOSA, R.I.; FONSECA, M.C.R.; KURIKI, H.U.; NEVES, L.M.S.D.; MARCOLINO, A.M. Viabilidade do retalho cutâneo randômico dorsal em camundongos submetidos à fotobiomodulação e ultrassom terapêutico. **ABCS HEALTH SCIENCES**, v. 47, p. 022227-e022227, 2022.

IDALINO, S.C.C.; **CANEVER, J.B.**; CÂNDIDO, L.M.; WAGNER, K.J.P.; DE SOUZA MOREIRA, B.; DANIELEWICZ, A.L.; DE AVELAR, N.C.P. Association between sleep problems and multimorbidity patterns in older adults. **BMC PUBLIC HEALTH**, v. 23, p. 1, 2023

PRADO, B.H.; SOUZA, L.F.; **CANEVER, J.B.**; MOREIRA, B.S.; DANIELEWICZ, A.L.; AVELAR, N.C.P. Is waist circumference associated with fear of falling in community-dwelling older adults? A cross-sectional study. **GERIATRIC NURSING**, v. 1, p. 1, 2023.

SUTIL, D.V.; MOREIRA, B.S.; **CANEVER, J.B.**; CÂNDIDO, L.M.; DANIELEWICZ, A. L.; LIMA-COSTA, M.F.; AVELAR, N.C.P. Association between self-perception of the neighborhood environment and sleep problems in older Brazilian adults: findings from ELSI-Brazil. **CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA**, v. 40, p. e00141623, 2024.

VIEIRA, V.S.; AGUIAR, S.C.; CAMPOS, M.C.; FONTANELA, L. C.; **CANEVER, J. B.**; HAUCK, M.; DO AMARAL, L.A.; CÁCERES, V.M.; SCHNEIDER, I.J.C.; VIEIRA, D.S.R. Light-Intensity Physical Activity and Sedentary Behavior Are Associated with Blood Pressure Levels in Adolescents. **PEDIATRIC EXERCISE SCIENCE**, v. 37, p. 1-9, 2024.

YOSHITOME QUEIROZ, L.; NUNES MARIOT, L.; SOUSA SOARES, E.; URACH STAHLER, C.; GRIEBNER, G.; DE MORAES MACHADO, G.; GISSONI, J.; **CANEVER, J.B.**; SORDI, R.; CIMAROSTI, H.I. Cecal slurry-induced sepsis in mice impairs cognition and decreases SUMO-2/3 conjugation. **BEHAVIOURAL BRAIN RESEARCH**, v. 485, p. 115544, 2025.

SOARES, ERICKS S.; QUEIROZ, L.Y.; **CANEVER, J.B.**; GRIEBNER, G.; STAHLER, C.U.; MANSUR, D.S.; PREDIGER, R.D; CIMAROSTI, H.I. SENP3 knockdown improves motor and cognitive impairments in the intranasal MPTP rodent model of Parkinson's disease. **PHYSIOLOGY & BEHAVIOR**, v. 288, p. 114725, 2025.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRE, Chloe *et al.* Decreased alertness due to sleep loss increases pain sensitivity in mice. **Nature Medicine**, United States, v. 23, n. 6, p. 768–774, 2017.

ANCOLI-ISRAEL, Sonia *et al.* The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. **Sleep**, United States, v. 26, n. 3, p. 342–392, 2003.

BAKER, Shula *et al.* Musculoskeletal pain and co-morbid insomnia in adults; a population study of the prevalence and impact on restricted social participation. **BMC Family Practice**, v. 18, n. 1, p. 17, 2017.

BALBO, Marcella; LEPROULT, Rachel; VAN CAUTER, Eve. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. **International Journal of Endocrinology**, Egypt, v. 2010, p. 759234, 2010.

BARROS, Marilisa Berti de Azevedo *et al.* Qualidade do sono, saúde e bem-estar em estudo de base populacional. **Revista de Saúde Pública**, v. 53, 2019.

BERTOLAZI, Alessandra Naimaier *et al.* Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Sleep Medicine**, Netherlands, v. 12, n. 1, p. 70–75, 2011.

BILLIOTI DE GAGE, Sophie *et al.* Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. **BMJ: British Medical Journal (Clinical Research Edition)**, v. 349, p. g5205–g5205, 2014.

BOF DE ANDRADE, Fabíola *et al.* Poor sleep quality and oral health among older Brazilian adults. **Oral Diseases**, Denmark, 2020.

BOLAND, Elaine M *et al.* An Integrated Sleep and Reward Processing Model of Major Depressive Disorder. **Behavior therapy**, England, v. 51, n. 4, p. 572–587, 2020.

BORBÉLY, Alexander A *et al.* The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. **Journal of Sleep Research**, England, v. 25, n. 2, p. 131–143, 2016.

BROWN, Ritchie E *et al.* Control of sleep and wakefulness. **Physiological Reviews**, United States, v. 92, n. 3, p. 1087–1187, 2012.

BUCHMANN, Nikolaus *et al.* Sleep, Muscle Mass and Muscle Function in Older People. **Deutsches Arzteblatt International**, Germany, v. 113, n. 15, p. 253–260, 2016.

BUHR, Ethan D; TAKAHASHI, Joseph S. Molecular components of the Mammalian circadian clock. **Handbook of Experimental Pharmacology**, Germany, n. 217, p. 3–27, 2013.

CAMPOS-BELTRÁN, Diana; MARSHALL, Lisa. Changes in sleep EEG with aging in humans and rodents. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 473, n. 5, p. 841–851, 2021.

CANEVER, Jaqueline Betta *et al.* A nationwide study on pain manifestations and sleep problems in community-dwelling older adults: findings from ELSI-Brazil. **European Geriatric Medicine**, p. 1–9, 2023.

CANEVER, Jaqueline Betta *et al.* A nationwide study on sleep complaints and associated factors in older adults: ELSI-Brazil. **Cadernos de saude publica**, Brazil, v. 39, n. 10, p. e00061923, 2023.

CANEVER, Jaqueline Betta *et al.* Association between sleep problems and self-perception of health among community-dwelling older adults: Data from the 2019 national health survey. **Aging and Health Research**, v. 4, n. 2, p. 100192, 2024

CANEVER, Jaqueline Betta *et al.* Circadian rhythm alterations affecting the pathology of neurodegenerative diseases. **Journal of Neurochemistry**, v. 168, n. 8, p. 1475–1489, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.15883>.

CANEVER, Jaqueline B *et al.* Targeting α -synuclein post-translational modifications in Parkinson's disease. **Behavioural Brain Research**, Netherlands, p. 114204, 2022.

CANEVER, Jaqueline Betta *et al.* Worldwide prevalence of sleep problems in community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine**, v. 119, p. 118–134, 2024.

CAPIAU, Andreas *et al.* Therapeutic dilemmas with benzodiazepines and Z-drugs: insomnia and anxiety disorders versus increased fall risk: a clinical review. **European Geriatric Medicine**, v. 14, n. 4, p. 697–708, 2023.

CARDONE, Luca *et al.* Circadian clock control by SUMOylation of BMAL1. **Science (New York, N.Y.)**, United States, v. 309, n. 5739, p. 1390–1394, 2005.

CERRI, Luíza Quinália *et al.* Insomnia Severity Index: A reliability generalisation meta-analysis. **Journal of Sleep Research**, v. 32, n. 4, p. e13835, 2023.

CHAPUT, Jean-Philippe *et al.* Economic burden of insomnia symptoms in Canada. **Sleep Health**, v. 9, n. 2, p. 185–189, 2023.

CHEN, Ying *et al.* GBA-AAV mitigates sleep disruptions and motor deficits in mice with REM sleep behavior disorder. **NPJ Parkinson's Disease**, v. 10, n. 1, p. 142, 2024.

DISPERSYN, G *et al.* Validation of total sleep deprivation model in mice. **Sleep Medicine**, v. 14, p. e107, 2013.

DODDS, S *et al.* Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome: Results from a 30-year prospective cohort study. **ERJ Open Research**, R.L. Riha, Dept of Sleep Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh, 51 Little France Crescent, Little France, Edinburgh, United Kingdom, v. 6, n. 3, p. 1–10, 2020.

DUFFY, Jeanne F; ZITTING, Kirsi-Marja; CHINOY, Evan D. Aging and Circadian Rhythms. **Sleep Medicine Clinics**, United States, v. 10, n. 4, p. 423–434, 2015.

- EDWARDS, B.A. *et al.* Aging and sleep: physiology and pathophysiology. **Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine**, Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, 221 Longwood Ave., Boston, MA 02115, USA, v. 31, n. 5, p. 618–633, 2010.
- FINAN, Patrick H; GOODIN, Burel R; SMITH, Michael T. The association of sleep and pain: an update and a path forward. **The Journal of Pain**, United States, v. 14, n. 12, p. 1539–1552, 2013.
- FRANKEN, P; MALAFOSSE, A; TAFTI, M. Genetic variation in EEG activity during sleep in inbred mice. **The American Journal of Physiology**, United States, v. 275, n. 4, p. R1127–37, 1998.
- FREDRIKSEN, Katia *et al.* Sleepless in Chicago: tracking the effects of adolescent sleep loss during the middle school years. **Child development**, United States, v. 75, n. 1, p. 84–95, 2004.
- FULLER, Patrick M; GOOLEY, Joshua J; SAPER, Clifford B. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. **Journal of biological rhythms**, United States, v. 21, n. 6, p. 482–493, 2006.
- FUND, Naama *et al.* The epidemiology of sleep disorders in Israel: results from a population-wide study. **Sleep Medicine**, Institute of Research and Innovation, Maccabi Healthcare Services, Israel, v. 67, p. 120–127, 2020.
- GAJARDO, Yanka Zanolo *et al.* **Problemas com o sono e fatores associados na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2013**: SciElo, 2021.
- GALLEGO, Monica; VIRSHUP, David M. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock. **Nature reviews. Molecular cell biology**, England, v. 8, n. 2, p. 139–148, 2007.
- GANGITANO, Elena *et al.* Weight Loss and Sleep, Current Evidence in Animal Models and Humans. **Nutrients**, Switzerland, v. 15, n. 15, 2023.
- GHAVAMI, Tina *et al.* Global Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in the Elderly and Related Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. **Journal of Perianesthesia Nursing: official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses**, United States, 2023.
- GORDON, Nancy P *et al.* Prevalence of sleep-related problems and risks in a community-dwelling older adult population: a cross-sectional survey-based study. **BMC Public Health**, Division of Research, Kaiser Permanente Northern California, 2000 Broadway, Oakland, CA, 94612, USA, v. 22, n. 1, p. 2045, 2022.
- GOTTLIEB, Daniel J *et al.* CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. **The New England Journal of Medicine**, United States, v. 370, n. 24, p. 2276–2285, 2014.
- GRANDNER, Michael A. Chapter 2 - Epidemiology of insufficient sleep and poor sleep quality. **Sleep and Health** (org.): Academic Press, 2019. p. 11–20.

HAACK, Monika; MULLINGTON, Janet M. Sustained sleep restriction reduces emotional and physical well-being. **Pain**, United States, v. 119, n. 1–3, p. 56–64, 2005.

HAACK, Monika; SANCHEZ, Elsa; MULLINGTON, Janet M. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. **Sleep**, v. 30, n. 9, p. 1145–1152, 2007.

HAFNER, Marco *et al.* The societal and economic burden of insomnia in adults: An international study. **Rand Europe**, 2023.

HALÁSZ, Péter. K-complex, a reactive EEG graphoelement of NREM sleep: an old chap in a new garment. **Sleep medicine reviews**, England, v. 9, n. 5, p. 391–412, 2005.

HAN, Zhi-Jian *et al.* The post-translational modification, SUMOylation, and cancer (Review). **International Journal of Oncology**, v. 52, n. 4, p. 1081–1094, 2018.

HEFFNER, Kathi L *et al.* Chronic low back pain, sleep disturbance, and interleukin-6. **The Clinical Journal of Pain**, v. 27, n. 1, p. 35–41, 2011.

HELFRICH, Randolph F *et al.* Old Brains Come Uncoupled in Sleep: Slow Wave-Spindle Synchrony, Brain Atrophy, and Forgetting. **Neuron**, United States, v. 97, n. 1, p. 221-230.e4, 2018.

HIROTSU, Camila *et al.* Sleep complaints in the Brazilian population: Impact of socioeconomic factors. **Sleep Science**, v. 7, n. 3, p. 135–142, 2014.

HOOD, Suzanne; AMIR, Shimon. The aging clock: circadian rhythms and later life. **The Journal of Clinical Investigation**, United States, v. 127, n. 2, p. 437–446, 2017.

HUANG, T *et al.* Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. **European Respiratory Journal**, United States, v. 51, n. 3, 2018.

IDALINO, Stefany Cristina Claudino *et al.* Association between sleep problems and multimorbidity patterns in older adults. **BMC Public Health**, England, v. 23, n. 1, p. 978, 2023.

IRWIN, Michael R; OLMSTEAD, Richard; CARROLL, Judith E. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. **Biological Psychiatry**, United States, v. 80, n. 1, p. 40–52, 2016.

JAUSSENT, Isabelle *et al.* Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. **Sleep**, v. 34, n. 8, p. 1103–1110, 2011.

KAMPHUIS, Jeanine *et al.* Poor sleep as a potential causal factor in aggression and violence. **Sleep Medicine**, v. 13, n. 4, p. 327–334, 2012.

KAPUR, Vishesh K *et al.* Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice

Guideline. **Journal of Clinical Sleep Medicine: official publication of the American Academy of Sleep Medicine**, United States, v. 13, n. 3, p. 479–504, 2017.

KIM, Yong Hoon; LAZAR, Mitchell A. Transcriptional Control of Circadian Rhythms and Metabolism: A Matter of Time and Space. **Endocrine reviews**, United States, v. 41, n. 5, p. 707–732, 2020.

KOURBANNOVA, Kamila; ALEXANDRE, Chloe; LATREMOLIERE, Alban. **Effect of sleep loss on pain-New conceptual and mechanistic avenues**. Switzerland: 2022.

KREUTZMANN, J C *et al.* Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. **Neuroscience**, v. 309, p. 173–190, 2015.

KRIPKE, Daniel F. Hypnotic drug risks of mortality, infection, depression, and cancer: but lack of benefit. **F1000Research**, England, v. 5, p. 918, 2016.

LABAD, Javier *et al.* The Role of Sleep Quality, Trait Anxiety and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Measures in Cognitive Abilities of Healthy Individuals. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 20, p. 7600, 2020.

LAPIN, Brittany R *et al.* The Epworth Sleepiness Scale: Validation of One-Dimensional Factor Structure in a Large Clinical Sample. **Journal of Clinical Sleep Medicine: official publication of the American Academy of Sleep Medicine**, United States, v. 14, n. 8, p. 1293–1301, 2018.

LAPOSKY, Aaron D *et al.* Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. **FEBS letters**, England, v. 582, n. 1, p. 142–151, 2008.

LEE, Jiwon *et al.* Dual modification of BMAL1 by SUMO2/3 and ubiquitin promotes circadian activation of the CLOCK/BMAL1 complex. **Molecular and Cellular Biology**, United States, v. 28, n. 19, p. 6056–6065, 2008.

LEE, Yool *et al.* KPNB1 mediates PER/CRY nuclear translocation and circadian clock function. **eLife**, England, v. 4, 2015.

LEE, Yool; CHUN, Sung Kook; KIM, Kyungjin. Sumoylation controls CLOCK-BMAL1-mediated clock resetting via CBP recruitment in nuclear transcriptional foci. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research**, v. 1853, n. 10, Part A, p. 2697–2708, 2015.

LEMOLA, Sakari *et al.* Sleep quantity, quality and optimism in children. **Journal of Sleep Research**, v. 20, n. 1 Pt 1, p. 12–20, 2011.

LI, Junxin; VITIELLO, Michael V; GOONERATNE, Nalaka S. Sleep in Normal Aging. **Sleep Medicine Clinics**, United States, v. 13, n. 1, p. 1–11, 2018.

LIN, Yawen *et al.* Association between sleep and multimorbidity in Chinese elderly: Results from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS). **Sleep Medicine**, v. 98, p. 1–8, 2022.

MADRID-VALERO, Juan J *et al.* Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. **Gaceta Sanitaria**, v. 31, n. 1, p. 18–22, 2017.

MANDER, Bryce A; WINER, Joseph R; WALKER, Matthew P. Sleep and Human Aging. **Neuron**, v. 94, n. 1, p. 19–36, 2017.

MCKILLOP, Laura E; VYAZOVSKIY, Vladyslav V. Sleep and ageing: from human studies to rodent models. **Current Opinion in Physiology**, England, v. 15, p. 210–216, 2020.

MEHRA, Arun *et al.* Post-translational modifications in circadian rhythms. **Trends in Biochemical Sciences**, England, v. 34, n. 10, p. 483–490, 2009.

MENDELSON, W B; BERGMANN, B M. Age-related changes in sleep in the rat. **Sleep**, United States, v. 22, n. 2, p. 145–150, 1999.

MIN, Yul Ha *et al.* Daily collection of self-reporting sleep disturbance data via a smartphone app in breast cancer patients receiving chemotherapy: a feasibility study. **Journal of Medical Internet Research**, Republic of Korea., v. 16, n. 5, p. e135–e135, 2014.

MINER, Brienne; KRYGER, Meir H. Sleep in the Aging Population. **Sleep Medicine Clinics**, v. 12, n. 1, p. 31–38, 2017.

MJ, Thorpy; CH, Adler. Parkinson's disease and sleep. **Neurologic Clinics**, Sleep-Wake Disorders Center, Montefiore Medical Center, Bronx, NY, v. 23, n. 4, p. 1187–1208, 2005.

MORENO, Claudia Roberta de Castro *et al.* Sleep disturbances in older adults are associated to female sex, pain and urinary incontinence. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, n. Suppl 2, 2018.

MORIN, Charles M; JARRIN, Denise C. Epidemiology of Insomnia: Prevalence, Course, Risk Factors, and Public Health Burden. **Sleep Medicine Clinics**, United States, v. 17, n. 2, p. 173–191, 2022.

MOTA, Sonia Gonçalves da *et al.* Is poor quality sleep present in older adults with worse social and health status?. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 30, 2021.

MUSIEK, Erik S; XIONG, David D; HOLTZMAN, David M. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 47, n. 3, p. e148–e148, 2015.

NANTHAKWANG, N *et al.* Prevalence and associated factors of cognitive impairment and poor sleep quality among community-dwelling older adults in northern Thailand. **Open Public Health Journal**, Thailand, v. 13, n. 1, p. 815–822, 2020.

NAYLOR, E *et al.* The circadian clock mutation alters sleep homeostasis in the mouse. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, United States, v. 20, n. 21, p. 8138–8143, 2000.

NEIKRUG, A.B. *et al.* Sleep disorders in the older adult - a mini-review. **Gerontology**,

Department of Psychiatry, University of California, San Diego, 92093-0733, USA, v. 56, n. 2, p. 181–189, 2010.

OHAYON, Maurice Moyses. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. **Sleep Medicine Reviews**, England, v. 12, n. 2, p. 129–141, 2008.

OHAYON, Maurice M; VECCHIERINI, Marie Françoise. Normative sleep data, cognitive function and daily living activities in older adults in the community. **Sleep**, United States, 1;28(8):981-9, 2005.

OISHI, Yo *et al.* Polygraphic Recording Procedure for Measuring Sleep in Mice. **Journal of visualized experiments**, United States, n. 107, p. e53678, 2016.

OLIVEIRA, Aline Luiza Marcondes Lopes *et al.* Increased use of benzodiazepines among older adults: Bambuí Project. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 23, p. e200029, 2020.

World Health Organization. Decade of healthy ageing: baseline report: **World Health Organization**, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240017900>. Acesso em 27 de maio de 2025.

PATEL, Aakash K *et al.* Physiology, sleep stages. In **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>. Acesso em 23 de maio de 2025.

PATKE, Alina; YOUNG, Michael W; AXELROD, Sofia. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms. **Nature reviews. Molecular Cell Biology**, England, v. 21, n. 2, p. 67–84, 2020.

PENG, Yu-Ting *et al.* Factors associated with insomnia in older adult outpatients vary by gender: a cross-sectional study. **BMC geriatrics**, v. 21, n. 1, p. 1–12, 2021.

PIVETTA, Bianca *et al.* Use and performance of the STOP-Bang questionnaire for obstructive sleep apnea screening across geographic regions: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 3, p. e211009–e211009, 2021.

RADETSKY, Leora C *et al.* Circadian Disruption: comparing humans with mice. **Chronobiology International**, England, v. 30, n. 8, p. 1066–1071, 2013.

RAY, Sandipan *et al.* Circadian rhythms in the absence of the clock gene *Bmal1*. **Science (New York, N.Y.)**, United States, v. 367, n. 6479, p. 800–806, 2020.

RAYAN, Abdelrahman *et al.* Sleep scoring in rodents: Criteria, automatic approaches and outstanding issues. **European Journal of Neuroscience**, v. 59, n. 4, p. 526–553, 2024.

RECHTSCHAFFEN, A; KALES, R. Standardized manual for the scoring of human sleep states. **Los Angeles: Brain Information Services**, p. 120, 1968.

REPPERT, Steven M; WEAVER, David R. Coordination of circadian timing in mammals. **Nature**, England, v. 418, n. 6901, p. 935–941, 2002.

- ROEHRS, Timothy A *et al.* Pain sensitivity and recovery from mild chronic sleep loss. **Sleep**, v. 35, n. 12, p. 1667–1672, 2012.
- SALO, Paula *et al.* Sleep disturbances as a predictor of cause-specific work disability and delayed return to work. **Sleep**, v. 33, n. 10, p. 1323–1331, 2010.
- SANTOS-SILVA, R *et al.* Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo, Brazil. **Sleep Medicine**, Brazil., v. 11, n. 6, p. 520–524, 2010.
- SAPER, Clifford B; SCAMMELL, Thomas E; LU, Jun. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. **Nature**, v. 437, n. 7063, p. 1257–1263, 2005.
- SATEIA, Michael J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. **Chest**, United States, v. 146, n. 5, p. 1387–1394, 2014.
- SAÚDE, Ministério da. **TabNet Win32 3.0: Morbidade Hospitalar do SUS por local de residência - Brasil**. 2020. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/>. Acesso em: 9 jun. 2025.
- SCULLIN, Michael K; BLIWISE, Donald L. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. **Perspectives on Psychological Science**, v. 10, n. 1, p. 97–137, 2015.
- SUN, Xue-Hui *et al.* Associations of sleep quality and sleep duration with frailty and pre-frailty in an elderly population Rugao longevity and ageing study. **BMC Geriatrics**, v. 20, n. 1, p. 9, 2020.
- SUTIL, Daiana Vieira *et al.* Association between self-perception of the neighborhood environment and sleep problems in older Brazilian adults: findings from ELSI-Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Brazil, 29;40(4):e00141623. 2024.
- TAKAHASHI, Joseph S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. **Nature Reviews Genetics**, v. 18, n. 3, p. 164–179, 2017.
- TANNENBAUM, Cara *et al.* Sedative-Hypnotic Medicines and Falls in Community-Dwelling Older Adults: A Cost-Effectiveness (Decision-Tree) Analysis from a US Medicare Perspective. **Drugs & Aging**, Canada, v. 32, n. 4, p. 305–314, 2015.
- TOTH, Linda A; BHARGAVA, Pavan. Animal models of sleep disorders. **Comparative medicine**, United States, v. 63, n. 2, p. 91–104, 2013.
- VARGAS, I *et al.* Investigating the effect of acute sleep deprivation on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis response to a psychosocial stressor. **Sleep**, v. 40, n. suppl_1, p. A28–A28, 2017.
- VITIELLO, Michael V. Recent advances in understanding sleep and sleep disturbances in older adults: growing older does not mean sleeping poorly. **Current Directions in Psychological Science**, v. 18, n. 6, p. 316–320, 2009.
- WAGER-SMITH, Karen; KAY, Steve A. Circadian rhythm genetics: from flies to mice to

humans. **Nature Genetics**, v. 26, n. 1, p. 23–27, 2000.

WANG, Chun *et al.* Chronic sleep deprivation exacerbates cognitive and synaptic plasticity impairments in APP/PS1 transgenic mice. **Behavioural Brain Research**, v. 412, p. 113400, 2021.

WANG, Peng *et al.* Prevalence and associated factors of poor sleep quality among Chinese older adults living in a rural area: a population-based study. **Aging Clinical and Experimental Research**, v. 32, n. 1, p. 125–131, 2020.

WANG, Min *et al.* The level of IL-6 was associated with sleep disturbances in patients with major depressive disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 15, n. 1, p. 1695–1700, 2019.

WILKINSON, Kevin A; HENLEY, Jeremy M. Mechanisms, regulation and consequences of protein SUMOylation. **The Biochemical Journal**, England, v. 428, n. 2, p. 133–145, 2010.

WIMMER, Mathieu E *et al.* Aging in mice reduces the ability to sustain sleep/wake states. **PloS one**, United States, v. 8, n. 12, p. e81880, 2013.

YANG, Chao-Hui *et al.* Sleep Disturbance and Altered Expression of Circadian Clock Genes in Patients With Sudden Sensorineural Hearing Loss. **Medicine**, United States, v. 94, n. 26, p. e978, 2015.

YU, Zhe *et al.* Acute sleep deprivation aggravates nitroglycerin-evoked hyperalgesia in mice. **Molecular Pain**, United States, v. 19, p. 17448069221149644, 2023.

ZENG, Liang-Nan *et al.* Gender Difference in the Prevalence of Insomnia: A Meta-Analysis of Observational Studies. **Frontiers in Psychiatry**, United States, v. 11, p. 577429, 2021.