Neurologia

Edição IX

DIAGNÓSTICOS, TRATAMENTOS E CIRURGIAS

CAPÍTULO 22

DISTÚRBIOS DO SONO E O IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

ANA GABRIELLA QUEIROZ SOUSA IRRAZABAL[1]
ARTUR CORDEIRO CUNHA[1]
BÁRBARA SCHWERZ GALBINSKI[1]
LAURA DELAI[1]
LUCAS TIBURSKI SOMMER[1]
LUISA PICCOLO FUMACO SNEL[1]
MANOELA COSTA OLIVEIRA[1]
MARIA PAULA CERUTTI DUMONCEL[1]
MARIANA RENCK DOS REIS[1]
MURILO KLEIN RAUBER[1]
NICOLLY GALVAN VIEIRA[1]

[1]Discente do Curso de Medicina na Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

Palavras-chave: *Distúrbios do Sono; Doenças Neurodegenerativas; Parkinson; Alzheimer; Demência.*

DOI 10.59290/978-65-6029-257-4.22

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

Os distúrbios do sono (DS) têm se mostrado não apenas um sintoma comum, mas também um fator significativo no desenvolvimento e progressão de doenças neurodegenerativas, como Alzheimer (DA), Parkinson (DP) e outras formas de demência.

O sono é crucial para a saúde cerebral e tem influência em diversos processos que afetam a função cognitiva e a homeostase neural.

Diversos estudos revelam que DS como a fragmentação do sono, a insônia e a alteração do ritmo circadiano podem acelerar o acúmulo de proteínas patológicas, como β-amiloide e tau, características da DA (LENG *et al.*, 2019).

A privação de sono crônica e a instabilidade nos padrões de sono têm sido associadas à maior propensão de desenvolver declínio cognitivo e ao aumento da incidência de condições neurodegenerativas (SABIA *et al.*, 2021).

A relação entre os DS e doenças neurodegenerativas é bidirecional: enquanto os DS podem ser um fator de risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, a progressão dessas doenças também tende a agravar os problemas de sono.

Indivíduos com DA, por exemplo, frequentemente sofrem com insônia e com o transtorno comportamental do sono REM (TCSREM) (BOHNEN & HU, 2019; ABBOTT & VIDENOVIC, 2016).

Esses distúrbios não só afetam a qualidade de vida dos pacientes, mas também agravam o declínio cognitivo, criando um ciclo vicioso. A interação entre a alteração dos ritmos circadianos e o acúmulo de proteínas patológicas é um dos mecanismos que explicam essa relação bidirecional (NEDERGAARD & GOLDMAN, 2020; HOLTZMAN *et al.*, 2019).

Este capítulo tem como objetivo explorar a conexão entre DS e doenças neurodegenerativas, com ênfase na análise de como os padrões de sono alterados podem atuar como fatores de risco e aceleradores da neurodegeneração, destacando os mecanismos biológicos subjacentes a essa relação.

Serão discutidas também as implicações terapêuticas, com ênfase em intervenções que possam melhorar a qualidade do sono e, assim, retardar o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa realizada no período de abril a maio de 2025, por meio de pesquisas na base de dados PubMed. Foram utilizados descritores controlados do vocabulário MeSH (*Medical Subject Headings*), combinados com termos livres relacionados aos distúrbios do sono e às doenças neurodegenerativas.

Os principais descritores utilizados incluíram: "*Sleep Disorders*", "*Sleep Apnea Syndromes*", "*Insomnia*", "*Neurodegenerative Diseases*", "*Alzheimer Disease*", "*Parkinson Disease*", "*Dementia*", "*Cognitive Dysfunction*" e "*Disease Progression*".

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português; publicados no período de 2015 a 2025; realizados com seres humanos; que abordavam de forma direta a relação entre distúrbios de sono e doenças neurodegenerativas.

Consideraram-se elegíveis os seguintes tipos de estudo: revisões, meta-análises, estudos de coorte, caso-controle e observacionais, desde que estivessem disponíveis na íntegra.

Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, publicados a mais de 10 anos, disponíveis apenas em formato de resumo, com conflito de interesse declarado ou que não abordavam de maneira direta o tema proposto.

A triagem dos estudos foi realizada por meio da leitura dos títulos, resumos e, quando necessário, dos textos completos.

Após a aplicação dos critérios de seleção, os artigos selecionados foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados.

Os resultados foram apresentados de forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando as principais doenças neurodegenerativas, os distúrbios do sono, a influência desses na neurodegeneração, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos e a implicação terapêutica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As principais doenças neurodegenera-tivas

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa progressiva e fatal, sendo a causa mais comum de demência em pessoas idosas.

Caracteriza-se pela deterioração cognitiva e da memória, afetando atividades de vida diária, compor- tamento, linguagem e percepção. A patologia da doença envolve o acúmulo de placas de proteína β-amiloide e emaranhados de proteína tau, resultando na morte de neurônios e na perda sináptica (NORMAN *et al.*, 2020).

Os distúrbios de sono-vigília em pacientes com DA podem contribuir para o declínio da capacidade cognitiva e acelerar a patologia da DA (FEINSILVER, 2021; ROMANELLA *et al.*, 2021).

A Doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente, afetando mais de seis milhões de pessoas em todo o mundo.

Embora considerada um distúrbio de movimento, com sintomas como rigidez, tremor e acinesia, a DP também se associa a um amplo espectro de manifestações não motoras, incluindo disautonomia, sintomas psiquiátricos e deterioração cognitiva (DIJKSTRA *et al.*, 2022; SCHÜTZ; SIXEL-DÖRING; HERMANN, 2022).

Distúrbios do sono e suas características

Distúrbios do sono correspondem a alterações patológicas dos mecanismos reguladores do ciclo sono-vigília, resultando em prejuízos na iniciação, manutenção, duração, arquitetura ou qualidade do sono, com repercussões clínicas durante o período diurno.

Em pacientes com doenças neurodegenerativas, como as sinucleinopatias (por exemplo, a DP) e as tauopatias (como a DA), a prevalência desses distúrbios é acentuada, devido a deterioração de estruturas responsáveis pelo controle do sono, à associação com sintomas motores e não motores, à desregulação do ritmo circadiano e aos efeitos adversos de medicamentos (MALHOTRA, 2022).

O sono é um componente fundamental para o funcionamento saudável do cérebro, atuando na manutenção da homeostase metabólica por meio de mecanismos neurais, hormonais e imunológicos.

Além disso, exerce um papel crucial na eliminação de metabólitos tóxicos produzidos no cérebro. Considerando que um terço da vida de uma pessoa é gasto dormindo, o sono é um aspecto vital que determina a função e o desempenho humano durante os outros dois terços.

Dessa forma, compreender o impacto dos DS na saúde é indispensável, uma vez que a privação do sono é uma das causas da etiopatogênese de diferentes distúrbios neurológicos (BISHIR, 2020).

A relação entre sono e saúde cerebral torna-se ainda mais crítica no envelhecimento. Em indivíduos idosos, DS e demência são problemas de saúde frequentes e interligados.

Como evidenciado, os DS aumentam o risco de desenvolver distúrbios neurológicos. No entanto, as próprias alterações fisiológicas do envelhecimento também contribuem para esse processo. Com o envelhecimento ocorre um declínio no sono de ondas lentas (N3) e fragmentação do sono, prejudicando a eliminação de metabólitos cerebrais, principalmente o peptídeo β-amiloide.

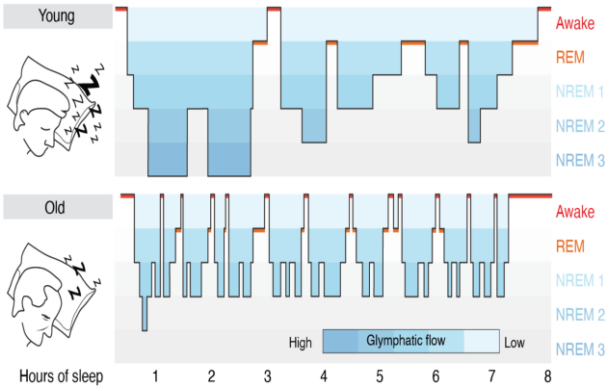
A produção de β-amiloide no cérebro está intrinsecamente relacionada com o ciclo vigília-sono, apresentando níveis extracelulares mais elevados durante os períodos de vigília em comparação com o sono; é justamente durante o sono que ocorre um aumento da sua depuração. Portanto, tanto os DS como as mudanças naturais do envelhecimento criam um ciclo prejudicial que favorece o acúmulo de β-amiloide, promovendo a neurodegeneração (BENCA, 2019).

As alterações na arquitetura do sono ao longo do envelhecimento agravam ainda mais esse cenário. Como mostrado na **Figura 22.1**, enquanto indivíduos jovens apresentam ciclos bem-organizados, com predominância do sono NREM 3 nas primeiras horas da noite — o que favorece a depuração glinfática —, idosos exibem um padrão fragmentado, com frequentes despertares e redução marcante desse estágio profundo.

Essa mudança não apenas prejudica a qualidade do sono, mas também compromete a atividade do sistema glinfático, reduzindo a remoção de β-amiloide e ampliando o risco de neurodegeneração (WANG & HOLTZMAN, 2020).

Entre os DS mais prevalentes em pacientes com doenças neurodegenerativas destacam-se a insônia, o TCSREM, a sonolência diurna excessiva (SED) e a apneia obstrutiva do sono (AOS). A insônia é definida como a dificuldade persistente para iniciar, manter ou consolidar o sono, resultando em prejuízos diurnos (GROS & VIDENOVIC, 2019).

Figura 22.1 Arquitetura do sono em jovens e idosos



Fonte: Adaptado de WANG & HOLTZMAN (2020). Hipnogramas ilustram que o sono profundo (NREM 3), associado à depuração glinfática, é predominante em indivíduos jovens. Em idosos, há fragmentação do sono, redução do NREM 3 e aumento de despertares, o que compromete a remoção de β-amiloide cerebral.

Estudos mostram que 30% a 80% dos pacientes com DP sofrem de insônia, com a frequência aumentando progressivamente ao longo da evolução da doença (GROS; VIDENOVIC, 2019; XU *et al.*, 2021; YLIKOSKI *et al.*, 2015).

O TCSREM é uma parassonia caracterizada por vocalizações e compor- tamentos motores complexos durante o sono REM, resultantes da perda da atonia muscular típica dessa fase. É particularmente relevante dentro das doenças neurodegenerativas por ser considerado marcador prodrômico da DP e outras sinucleinopatias, precedendo, muitas vezes, sintomas motores (GROS; VIDENOVIC, 2019).

A SED é caracterizada pela dificuldade em permanecer acordado, resultando em episódios involuntários de sono — conhecidos como "ataques de sono" — com prevalência variando entre 20% e 60% na DP.

Sua fisiopatologia envolve a degeneração de centros responsáveis pela vigília, como o hipotálamo e os núcleos do tronco encefálico,

além do uso de agonistas dopaminérgicos (GROS & VIDENOVIC, 2019; SALSONE *et al.*, 2024).

A AOS é o distúrbio respiratório relacionado ao sono mais prevalente em pacientes com DP, com uma prevalência similar à SED.

Caracteriza-se por episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, o que leva à hipóxia intermitente crônica e à fragmentação do sono (GROS & VIDENOVIC, 2019; SALSONE *et al.*, 2024).

Distúrbios do sono como fatores de risco para doenças neurodegenerativas

Os distúrbios do sono são amplamente associados ao aumento do risco para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, como a Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP).

Estudos epidemiológicos longitudinais demonstram que indivíduos com má qualidade de sono — especialmente aqueles com privação crônica ou sono fragmentado — apresentam risco significativamente maior de comprometimento cognitivo e demência (PASE *et al.*, 2017; FANG *et al.*, 2023).

No caso da DA, o conceito atual é que a redução da qualidade do sono decorre da agregação de beta-amiloide (Aβ), que desencadeia a degeneração do hipocampo e, por fim, o comprometimento da memória.

A hipótese é que a diminuição da atividade de ondas lentas (SWA) durante o sono NREM está parcialmente relacionada à patologia amiloide, contribuindo para o declínio cognitivo em indivíduos idosos (JU *et al.*, 2017).

Quanto à DP, a insônia crônica tem sido apontada como um possível fator de risco para seu desenvolvimento.

Um estudo populacional com mais de 90 mil indivíduos evidenciou que a presença de insônia persistente por mais de três meses esteve associada a uma maior incidência de DP ao longo de um período de dez anos (SALSONE *et al.*, 2024).

Outro distúrbio relevante é o Transtorno Comportamental do Sono REM (TCSREM), considerado um forte preditor de conversão para sinucleinopatias, como a DP e a demência com corpos de Lewy.

Quando presente isoladamente, o TCSREM é reconhecido como um marcador altamente específico para essas condições, com risco de conversão superior a 90% a longo prazo (POSTUMA *et al.*, 2019; GROS & VIDENOVIC, 2019; SALSONE *et al.*, 2024).

A Síndrome das Pernas Inquietas (SED) apresenta resultados mais controversos. Embora alguns estudos não encontraram correlação direta entre SED e comprometimento cognitivo (MONTANARO *et al.*, 2021), outros apontam associação com déficits em funções executivas, como atenção e memória de trabalho (MAGGI *et al.*, 2021).

Além disso, a SED pode atuar como preditor clínico de depressão, já que distúrbios nas monoaminas são frequentemente observados nesses casos (SALSONE *et al.*, 2024).

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), por sua vez, está clinicamente associada ao comprometimento cognitivo global. A hipóxia intermitente crônica e a fragmentação do sono observadas na AOS são apontadas como fatores que podem agravar os efeitos de processos neurodegenerativos já presentes, especialmente na DP (MAGGI *et al.*, 2021).

Por fim, o impacto negativo dos distúrbios do sono sobre o cérebro parece ser intensificado por mecanismos inflamatórios e de estresse oxidativo. A privação de sono aumenta a ativação microglial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias (MUSIEK & HOLTZMAN, 2016).

Relação bidirecional entre distúrbios do sono e doenças neurodegenerativas

Alzheimer

Quando se trata de doenças neurodegenerativas, a DA é a mais prevalente. Estima-se que cerca de 5,5 milhões de pessoas no mundo sofram de demência, sendo 80% delas pacientes com DA (CROUS-BOU *et al.*, 2017), e que quase 10 milhões de novos casos ocorram a cada ano. As síndromes clínicas da DA incluem prejuízos cognitivos, sendo frequentemente acompanhadas por DS (PETER-DEREX *et al.*, 2015).

A DA e os DS estão intimamente relacionados, dado que alterações no ciclo vigília-sono levam ao acúmulo da proteína β-amiloide.

Observa-se que pacientes com comprometimento cognitivo leve e DA mostram uma frequência aumentada de distúrbios do sono (ARJMANIRAD *et al.,* 2023; IRWUIN *et al*., 2019).

Os DS influenciam negativamente os proces-sos neurodegenerativos, em parte pela redução da depuração de substâncias neurotóxicas; estudos demonstram uma redução de aproximadamente 25-30% no clearance da β-amiloide durante o sono em pacientes com DS.

A privação de sono, por sua vez, eleva a fosforilação da proteína Tau, formando emaranhados neurofibrilares e agravando a neurodegeneração.

Além disso, a privação piora a sinalização colinérgica e glutamatérgica ao aumentar a adenosina, afetando a memória e cognição (BISHIR *et al.,* 2020).

A atividade da aquaporina-4 (AQP4), um canal de água expresso em astrócitos e fundamental para a eliminação de β-amiloide e Tau, também é prejudicada em DS.

Observa-se ainda que a privação do sono potencializa efeitos do alelo ε4 do gene APOE, fator de risco para DA, além de favorecer acúmulo de colesterol no tecido cerebral (BISHIR *et al.,* 2020).

Adicionalmente, os DS reduzem a plasticidade sináptica no hipocampo, afetando os receptores NMDA e AMPA, essenciais para a memória.

A ativação excessiva dos receptores NMDA leva ao influxo exacerbado de cálcio, desencadeando excitotoxicidade e contribuindo para a morte neuronal, um mecanismo amplamente descrito na fisiopatologia da DA (BISHIR *et al.,* 2020).

Parkinson

A associação entre os DS e a DP é ampla e complexa. Por um lado, observa-se uma alta prevalência de distúrbios do sono na DP, afetando cerca de 64% dos pacientes e impactando negativamente a qualidade de vida.

Por outro, há evidências crescentes de que certas alterações do sono podem preceder os sintomas motores, sugerindo um possível papel na fisiopatologia ou até mesmo um marcador precoce da DP, especialmente relacionados à progressão motora e ao declínio cognitivo (MONTANARO *et al.*, 2021; PUSHPANATHAN *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2021).

A insônia, além de possível fator de risco, associa-se a uma série de agravantes como depressão, instabilidade postural, distúrbios da marcha, flutuação da resposta à levodopa, disfunções autonômicas e alucinações (GROS & VIDENOVIC, 2019).

Já o TCSREM está fortemente associado a déficits cognitivos em múltiplos domínios, incluindo memória, funções executivas, atenção e linguagem, atribuídos à degeneração dos sistemas colinérgicos e das redes temporais e pré-fronto-estriatais, assim como redução no volume de substância cinzenta (MAGGI *et al.*, 2021).

Nesse contexto, os DS não apenas refletem a progressão do quadro neurodegenerativo, mas também contribuem para sua aceleração, fomentando um ciclo vicioso.

O TCSREM, em particular, está associado a um subtipo maligno de DP, com prognóstico desfavorável; estes pacientes apresentam progressão motora mais rápida, disfunções autonômicas, sintomas psiquiátricos, além de um risco elevado de declínio cognitivo e demência por atrofia cerebral e déficits dopaminérgicos (ZAHED *et al.*, 2021; GROS & VIDENOVIC, 2019; DIJKSTRA *et al.*, 2022).

Mecanismos da neurodegeneração

As evidências atuais sugerem que, em indivíduos idosos, a redução da atividade de on-das lentas é menos influenciada pela vigília prolongada em comparação com grupos de controle mais jovens (MANDER *et al.*, 2017), o que indica uma pressão homeostática do sono mais leve nesses indivíduos (CLAWSON *et al.*, 2016).

Essa redução ocorre devido à sincronização de uma grande população de neurônios, e suas modificações podem ser causadas por atrofia em regiões específicas, em vez de atrofia cerebral generalizada (MANDER *et al.*, 2016).

Além disso, as regiões pré-frontais dos indivíduos mais velhos apresentam menor atividade metabólica em repouso em comparação com o cérebro dos indivíduos mais jovens (KAKIMOTO *et al.*, 2016).

O envelhecimento cerebral é caracterizado pelo fenômeno do "cérebro encolhido", que reflete uma diminuição significativa no volume cortical (CLAWSON *et al.*, 2016).

A deterioração da substância branca pode ser parcialmente responsável pelas disrupções nas ondas lentas típicas dos idosos, devido à perda de feixes de substância branca que mantêm a sincronização cerebral durante o sono.

A deterioração do corpo e esplênio do corpo caloso também prevê o declínio na frequência dos fusos de sono (MANDER *et al.*, 2016).

Estudos anteriores indicam que a redução da eficiência do sono é um biomarcador valioso para o surgimento de doenças neurodegenerativas, além de fornecer informações sobre o momento em que essas alterações podem ser detectadas.

O maior risco de doenças neurodegenerativas, associado à menor eficiência do sono e ao aumento do tempo acordado, está alinhado com estudos que relataram maior deposição de beta-amiloide em indivíduos cognitivamente normais, bem como o surgimento de comprometimento cognitivo leve em mulheres idosas.

Esse aumento na vigília já foi relacionado à demência e à Doença de Parkinson. A vigília noturna aumentada, indicando sono fragmentado, leva a maior estresse oxidativo e à redução da eliminação de metabólitos, fatores que podem contribuir para a patogênese das doenças neurodegenerativas.

Mecanismos biológicos subjacentes

A disfunção do sono em doenças neurodegenerativas está associada a diversos mecanismos interrelacionados.

O sistema glinfático, responsável pela remoção de resíduos do cérebro, desempenha um papel crucial na neurodegeneração; quando comprometido leva ao acúmulo de proteínas neurotóxicas que contribuem para a progressão de doenças neurodegenerativas, exacerbando os sintomas cognitivos

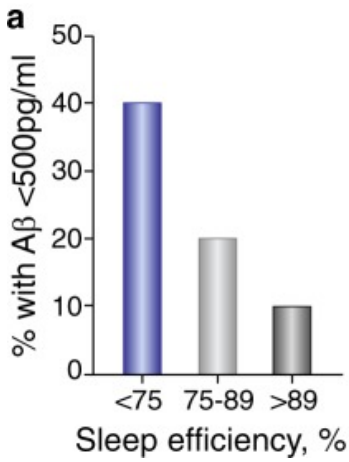
Não obstante, o ciclo circadiano tem impactos profundos na saúde cerebral. A qualidade do sono está intimamente ligada ao bom funcionamento dos sistemas cerebrais, e sua perturbação é um fator de risco significativo para o desenvolvimento e a progressão de doenças neurodegenerativas como a DA e a DP.

A interrupção do ciclo circadiano pode levar a distúrbios no sono, que, por sua vez, afetam negativamente a função cerebral, agravando os sintomas dessas doenças (LENG *et al.*, 2019).

Esses efeitos são reforçados por múltiplos fatores fisiopatológicos, incluindo a degeneração de centros reguladores do sono, alterações do humor, noctúria e possíveis efeitos adversos de agentes farmacológicos, como os dopaminérgicos, embora o mecanismo exato ainda não esteja totalmente elucidado (GROS & VIDENOVIC, 2019).

Como mostra a **Figura 22.2**, indivíduos com pior eficiência do sono (<75%) apresentaram uma maior proporção de níveis reduzidos de Aβ42 no líquor.

Figura 22.2 Prevalência de deposição amiloide por eficiência do sono



Fonte: Adaptado de WANG E HOLTZMAN (2020) A figura mostra a porcentagem de indivíduos cognitivamente normais (CDR = 0) com níveis reduzidos de Aβ42 no líquor (≤500 pg/mL), indicativo de deposição cerebral de beta-amiloide. Observa-se que participantes com menor eficiência do sono (<75%) apresentam maior prevalência de Aβ42 reduzido, sugerindo maior carga amiloide cerebral, enquanto aqueles com melhor eficiência do sono (>89%) apresentam menor prevalência.

É importante destacar que, paradoxalmente, níveis mais baixos desse peptídeo no líquor não significam menor produção, mas sim maior deposição no parênquima cerebral — ou seja, quanto mais Aβ42 se acumula no cérebro, menos é encontrado no líquor (WANG & HOLTZMAN, 2020).

Implicações terapêuticas

O manejo dos DS demanda abordagens farmacológicas e não farmacológicas. Dentre estas, a modulação do ciclo circadiano tem se destacado por seu impacto positivo na qualidade do sono, cognição e sintomas afetivos, como apatia e humor deprimido, especialmente em quadros demenciais.

Estratégias como terapia comportamental, farmacológica e exposição programada à luz têm se mostrado especialmente benéficas na restauração de padrões saudáveis de sono, melhorando significativamente a qualidade de vida dos pacientes (LENG *et al.*, 2019; LI-GUORI *et al.*, 2017).

De forma complementar, estudos evidenciam que a prática regular de exercício físico tem benefícios significativos para pacientes com doenças neurodegenerativas que apresentam DS.

Indivíduos com DP apresentam melhora da função motora, cognitiva e da qualidade do sono ao realizar treinos de alta intensidade três vezes por semana.

Além disso, a prática de exercícios físicos aumenta a eficiência e a duração total do sono, particularmente do sono de ondas lentas, crucial para a função cognitiva (SCHÜTZ, SIXEL-DÖRING & HERMANN, 2022; AMARA *et al.*, 2020).

CONCLUSÃO

Os distúrbios do sono representam um fator relevante tanto no desenvolvimento quanto na progressão de doenças neurodegenerativas, com destaque para a doença de Alzheimer e Parkinson.

Como demonstrado por Sabia *et al.* (2021), a privação de sono crônica e a instabilidade nos padrões de sono estão associadas a um maior risco de declínio cognitivo e incidência de condições neurodegenerativas em estudos longitudinais, reforçando seu papel como marcadores precoces modificáveis.

O presente estudo demonstra que alterações nos padrões de sono-vigília, incluindo insônia, apneia obstrutiva do sono e transtorno comportamental do sono REM, estão intimamente relacionadas com processos neurodegenerativos através de múltiplos mecanismos fisiopatológicos.

Ademais, observou-se que os distúrbios do sono podem atuar como fatores preditivos e até mesmo precursores de quadros neurodegenerativos, visto que precedem, em muitos casos, os sintomas motores e cognitivos típicos de doenças como Parkinson.

A fragmentação do sono e a privação crônica demonstraram potencial para acelerar o acúmulo de proteínas tóxicas como a β-amiloide e a tau, corroborando a hipótese de que o sono desempenha papel crucial na depuração cerebral.

Os dados levantados reforçam a importância da abordagem precoce dos distúrbios do sono como estratégia de prevenção e manejo terapêutico de condições neurodegenerativas.

Estratégias como a regulação do ciclo circadiano, a prática de atividade física e o uso racional de medicamentos podem não apenas aliviar sintomas, mas também retardar a progressão dessas doenças.

Apesar dos avanços apresentados, persistem lacunas relevantes na compreensão dos mecanismos moleculares que sustentam essa associação bidirecional entre distúrbios do sono e doenças neurodegenerativas.

Nesse contexto, destaca-se a necessidade de estudos longitudinais mais robustos e de investigações experimentais que explorem em maior profundidade os efeitos da modulação do sono sobre a progressão dessas enfermidades.

Além disso, a personalização de intervenções com base no perfil de sono de cada indivíduo surge como uma perspectiva promissora, oferecendo potencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e adaptadas às necessidades de cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARA, A. W. *et al.* Randomized, controlled trial of exercise on objective and subjective sleep in Parkinson's Disease: Effects of exercise on sleep in PD. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, v. 35, n. 6, p. 947–958, 2020. DOI: https://doi.org/10.1002/mds.28009.

BAHIA, C. M. C. S.; PEREIRA, J. S. Obstructive sleep apnea and neurodegenerative diseases: A bidirectional relation. Dementia & Neuropsychologia, v. 9, n. 1, p. 9–15, 2015. DOI: 10.1590/S1980-57642015DN91000003.

BENCA, R. M.; TEODORESCU, M. Sleep physiology and disorders in aging and dementia. Handbook of Clinical Neurology, v. 167, p. 477–493, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00026-1.

BISHIR, M. *et al.* Sleep Deprivation and Neurological Disorders. BioMed Research International, v. 2020, Article ID 5764017, 19 p., 2020. DOI: 10.1155/2020/5764017.

BOHNEN, N. I.; HU, M. T. M. Sleep disturbance as potential risk and progression factor for Parkinson's disease. Journal of Parkinson's Disease, v. 9, n. 3, p. 603–614, 2019. DOI: 10.3233/JPD-191627.

CHAHINE, L. M.; AMARA, A. W.; VIDENOVIC, A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015. Sleep Medicine Reviews, v. 35, p. 33–50, 2017. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.08.001.

DAMSGAARD, L. *et al.* Hospital-diagnosed sleep disorders and incident dementia: a nationwide observational cohort study. European Journal of Neurology, v. 29, n. 12, p. 3528–3536, 2022.

DIJKSTRA, F. *et al.* Polysomnographic predictors of sleep, motor, and cognitive dysfunction progression in Parkinson's disease. Current Neurology and Neuroscience Reports, v. 22, n. 10, p. 657–674, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s11910-022-01226-2.

GROS, P.; VIDENOVIC, A. Overview of sleep and circadian rhythm disorders in Parkinson disease. Clinics in Geriatric Medicine, v. 36, n. 1, p. 119–130, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.005.

GUAY-GAGNON, M. *et al.* Sleep apnea and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Journal of Sleep Research, v. 31, n. 5, p. e13589, 2022.

HSIAO, Yi-H. *et al.* Sleep disorders and an increased risk of Parkinson's disease in individuals with non-apnea sleep disorders: a population-based cohort study. Journal of Sleep Research, v. 26, n. 5, p. 623–628, 2017. DOI: 10.1111/jsr.12545.

IBRAHIM, A. *et al.* Sleep features and long-term incident neurodegeneration: a polysomnographic study. Sleep, v. 47, n. 1, p. 1-11, 2024. DOI: 10.1093/sleep/zsad304.

LEE-IANNOTTI, J. K. Sleep neurology. Continuum (Minneap Minn), v. 29, n. 4, p. 1188-1204, 2023. DOI: 10.1212/CON.0000000000001270.

LENG, Y. *et al.* Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases. The Lancet Neurology, v. 18, n. 3, p. 307–318, 2019. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30461-7.

LIN, W. *et al.* Risk of neurodegenerative diseases in patients with sleep disorders: A nationwide population-based case-control study. Sleep Medicine, v. 107, p. 289-299, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.05.014.

MAGGI, G. *et al.* Sleep disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's Disease: A meta-analytic study. Neuropsychology Review, v. 31, n. 4, p. 643–682, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s11065-020-09473-1.

MALHOTRA, R. K. Neurodegenerative Disorders and Sleep. Sleep Medicine Clinics, v. 17, n. 2, p. 307–314, 2022. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2022.02.009.

MONTANARO, E. *et al.* Association between sleep disorders and cognitive dysfunctions in non-demented patients with advanced Parkinson's disease. Journal of Neurology, v. 269, n. 3, p. 1538–1545, 2022. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-021-10726-z.

NEDERGAARD, M.; GOLDMAN, S. A. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. Science, v. 370, n. 6512, p. 50–56, 2020. DOI: 10.1126/science.abb8739.

PUSHPANATHAN, M. E. *et al.* The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: A meta-analysis. Sleep Medicine Reviews, v. 26, p. 21–32, 2016. DOI: https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.04.003.

SABIA, S. *et al.* Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. Nature Communications, v. 12, n. 1, p. 2289, 2021. DOI: 10.1038/s41467-021-22354-2.

SALSONE, M. *et al.* Sleep disorders and Parkinson's disease: is there a right direction? Journal of Neurology, v. 271, n. 10, p. 6439–6451, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-024-12609-5.

SCHÜTZ, L.; SIXEL-DÖRING, F.; HERMANN, W. Management of sleep disturbances in Parkinson's disease. Journal of Parkinson's Disease, v. 12, n. 7, p. 2029–2058, 2022. DOI: https://doi.org/10.3233/JPD-212749.

SHAMIM, S. A. *et al.* Insomnia: Risk Factor for Neurodegenerative Diseases. Cureus, v. 11, n. 10, p. e6004, 2019. DOI: 10.7759/cureus.6004.

SHI, L. *et al.* Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews, v. 40, p. 4–16, 2018. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.06.010.

WANG, C.; HOLTZMAN, D. M. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. Neuropsychopharmacology, v. 45, n. 1, p. 104–120, 2020. DOI: 10.1038/s41386-019-0478-5.

XIAO, X. *et al.* Relationship of Sleep Disorder with Neurodegenerative and Psychiatric Diseases: An Updated Review. Neurochemical Research, v. 49, p. 568–582, 2024. DOI: https://doi.org/10.1007/s11064-023-04086-5.

XU, Z. *et al.* Progression of sleep disturbances in Parkinson's disease: a 5-year longitudinal study. Journal of Neurology, v. 268, n. 1, p. 312–320, 2021. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-020-10140-x.

YLIKOSKI, A. *et al.* Parkinson's disease and insomnia. Neurological Sciences, v. 36, n. 11, p. 2003–2010, 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/s10072-015-2288-9.

ZAHED, H. *et al.* The neurophysiology of sleep in Parkinson's disease. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, v. 36, n. 7, p. 1526–1542, 2021. DOI: https://doi.org/10.1002/mds.285