

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Gabriela Castilho de Souza

**COMUNICAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE A PRIVAÇÃO DE SONO E O
PADRÃO DE SECREÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS**

São Paulo

2016

Gabriela Castilho de Souza

**COMUNICAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE A PRIVAÇÃO DE SONO E O
PADRÃO DE SECREÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Biomedicina do Centro
Universitário São Camilo, orientado pela Profa.
Dra. Maria Anete Lallo, como requisito parcial
para obtenção do título de bacharel em
Biomedicina.

São Paulo

2016

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Souza, Gabriela Castilho de

Comunicação bidirecional entre a privação de sono e o padrão de secreção de citocinas pró-inflamatórias / Gabriela Castilho de Souza. -- São Paulo : Centro Universitário São Camilo, 2016.
54 p.

Orientação de Maria Anete Lallo

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2016.

1. Citocinas 2. Depressão 3. Inflamação 4.
Neuroimunomodulação 5. Privação do sono 6. Sono I. Lallo, Maria

Gabriela Castilho de Souza

**COMUNICAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE A PRIVAÇÃO DE SONO E O
PADRÃO DE SECREÇÃO DE CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS**

São Paulo, 24 de outubro de 2016

Professor Orientador – Profa. Dra. Maria Anete Lallo

Professor Examinador – Prof. MSc. Adriano Pereira

Agradecimentos

Agradeço imensamente à Deus, que me deu forças durante essa caminhada, me ajudou em cada momento, me concedeu sabedoria e tranquilizou meu coração nos momentos difíceis. Eu não seria nada sem Ti.

Aos meus pais, Marcelo e Edna, pelo apoio, incentivo e investimento. Obrigada, pai, por me acordar e preparar meu café da manhã todos os dias. Obrigada, mãe, por sempre me acompanhar a cada novo curso ou estágio. Sem a ajuda de vocês, nada disso seria possível. Amo vocês!

Ao meu amor, Andrei. Obrigada pelo companheirismo e compreensão, pela força, por sempre acreditar em mim e me incentivar, por sempre me ajudar a enxergar um caminho quando me senti perdida. Obrigada por estar sempre ao meu lado, te amo muito!

Aos meus amigos, Giovanna, Victória, Rafaella, Evelyn, Tamara, Roberto, Rodolfo, Leonardo, Gabriel e Otávio. Pelos cafés da tarde e almoços, pelas caronas e caminhos que fizemos juntos, pelas sessões de estudo mais divertidas que existiram, pelas conversas sobre a biomedicina ou sobre a vida, por toda ajuda com o TCC. Sem vocês esses anos não teriam sido tão divertidos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Maria Anete Lallo, por ter me acolhido, me ajudado e por sempre me tranquilizar em nossas reuniões.

Aos professores que me inspiraram e motivaram durante esses anos, levarei os conselhos de vocês para a vida.

Ao pessoal do grupo do Sono, da Psicobiologia da Unifesp, em especial à Dra. Paula Cristina Alves Araujo e à Dra. Monica Levy Andersen, por me ensinarem tanto sobre esse assunto tão fascinante que é o sono.

SOUZA, Gabriela Castilho de. **Comunicação bidirecional entre a privação de sono e o padrão de secreção de citocinas pró-inflamatórias**. 2016. 54 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2016.

O sono apresenta diversas funções no organismo, sendo essencial para a manutenção da homeostase. Nas últimas décadas vem ocorrendo uma diminuição no tempo de sono dos indivíduos. A restrição ou privação de sono é muito comum na sociedade moderna e tem efeitos prejudiciais ao organismo. Existe uma comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imune, e a restrição de sono já foi relacionada com a alteração do padrão de citocinas. Este estudo teve como objetivo avaliar a relação entre a restrição ou privação de sono e a alteração de citocinas pró-inflamatórias, no SNC. Realizou-se uma revisão bibliográfica, a partir da seleção de artigos nas bases de dados Medline, Google Acadêmico e nas bibliotecas virtuais SciELO, Pubmed e Lilacs, além da consulta a livros encontrados na biblioteca Padre Inocente Radrizzani. Foram incluídos artigos publicados na íntegra, em periódicos indexados, nos idiomas português, inglês e espanhol, sem seleção de período. Nos quadros inflamatórios e infecciosos é muito comum que o indivíduo apresente alterações no sono, principalmente o aumento desse. A privação de sono está relacionada ao aumento na suscetibilidade a infecções, alteração de leucócitos e alteração no padrão de citocinas. De forma geral, as citocinas pró-inflamatórias são indutoras de sono, em especial a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). A privação de sono já foi relacionada com o aumento de citocinas pró-inflamatórias, o que pode levar a um quadro de neuroinflamação e causar diversas consequências, como, por exemplo, o desenvolvimento da depressão. Assim, a preservação da qualidade do sono é essencial para prevenir a alteração de citocinas no SNC e suas consequências.

Palavras-chave: Citocinas. Depressão. Inflamação. Neuroimunomodulação. Privação de sono. Sono.

SOUZA, Gabriela Castilho de. **Bidirectional communication between sleep deprivation and secretion pattern of proinflammatory cytokines**. 2016. 54 f. Term paper (Bachelor's degree in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2016.

Sleep is an essential behavior to conservation of organism homeostasis. Sleep restriction or deprivation is prevalent in modern society, despite its harmful effects to the organism. There is a bidirectional communication between central nervous system (CNS) and immune system and sleep restriction was related to the changes in cytokines pattern. This study aimed to revise the relation between sleep deprivation and changes in proinflammatory cytokines expression. A literature review was performed, using the data bases Medline, Google Scholar and virtual libraries SciELO, Pubmed e Lilacs, as well as consulting the books found in Padre Inocente Radrizzani library. Articles published in full in indexed journals, in Portuguese, English and Spanish, without selection period were included. In inflammatory and infectious conditions is very common that the individual presents changes in sleep, especially the increase of sleep. Sleep deprivation is associated with increased susceptibility to infections, leukocytes alterations and changes in cytokine pattern. In general, proinflammatory cytokines are sleep inducers, especially interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Sleep deprivation has been related to increase proinflammatory cytokines expression, which can lead to neuroinflammation and cause several consequences, such as the development of depression. Preserving sleep quantity and quality is essential to prevent changes of pro-inflammatory cytokines and its consequences.

Keywords: Cytokines. Depression. Inflammation. Neuroimmunomodulation. Sleep. Sleep deprivation.

Lista de Figuras

Figura 1 – Hipnograma da distribuição dos sonos REM e NREM durante uma noite.....	16
Figura 2 – Estágio 1 do sono NREM.....	17
Figura 3 – Estágio 2 do sono NREM.....	17
Figura 4 – Estágio 3 do sono NREM.....	18
Figura 5 – Sono REM.....	19
Figura 6 – Sistema reticular ativador ascendente.....	21
Figura 7 – Projeções da área pré-óptica em roedores.....	22
Figura 8 – Controle da síntese de melatonina por mecanismos noradrenérgicos.....	23
Figura 9 – Distribuição de sono REM e NREM ao longo da vida.....	25
Figura 10 – Principais citocinas relacionadas ao sono.....	31
Figura 11 – Mecanismos de indução ao sono NREM mediada por IL-1	34
Figura 12 – Mecanismos de indução ao sono NREM mediada por TNF- α	35

Lista de Siglas

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
BHE	Barreira hematoencefálica
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DA	Dopamina
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletrooculograma
GH	Hormônio do crescimento
GHRH	Hormônio liberador de hormônio do crescimento
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
IFN	Interferon
IL	Interleucina
iNOS	Óxido nítrico sintetase induzível
LPS	Lipopolissacarídeo
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
NA	Noradrenalina
NF-κB	Fator nuclear kappa B
NK	<i>Natural killer</i>
NO	Óxido nítrico
NPV	Núcleo paraventricular
NREM	Non-rapid eye movement
NSQ	Núcleo supraquiasmático

PAMP	Padrão molecular associado a patógenos
PCReat	Proteína C reativa
PGD2	Prostaglandina D2
REM	Rapid eye movement
SNC	Sistema nervoso central
SOL	Sono de ondas lentas
TDM	Transtorno depressivo maior
TGF- β	Fator de crescimento transformador- β
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TLR	Receptor do tipo Toll
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVO.....	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4 DESENVOLVIMENTO.....	15
4.1 Características gerais do sono e sua importância.....	15
4.1.1 As fases do sono.....	15
4.1.2 Mecanismos de indução ao sono.....	19
4.1.3 Importância do sono.....	24
4.2 Relação entre sono e sistema imune.....	27
4.2.1 Comunicação neuroimunológica.....	27
4.2.2 Papel das citocinas no sono.....	29
4.2.2.1 Mecanismo de indução ao sono das citocinas.....	33
4.2.2.2 Citocinas e o eixo HPA.....	36
4.3 Relação entre citocinas e depressão.....	37
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A necessidade de sono é vivenciada por cada indivíduo ao longo da vida, uma vez que passamos um terço do tempo de vida dormindo (TUFIK et al., 2009). O sono parece ter função restaurativa, conservativa, adaptativa, termorreguladora e de consolidação da memória, sendo essencial para a manutenção da homeostase de um organismo (CHOKROVERTY, 2010; IRWIN, 2002).

Apesar da importância do sono, já foi visto que nas últimas décadas vem ocorrendo uma diminuição no tempo de sono dos indivíduos (JEAN-LOUIS et al., 2000). Observa-se um aumento no número de indivíduos que dormem menos de 6 horas por noite. A sociedade atual acostudou-se a ignorar os sinais de insuficiência de sono enviados pelo sistema nervoso central (SNC), e continua reduzindo a quantidade de sono (IMERI; OPP, 2010).

Atualmente, as populações de cidades desenvolvidas encontram-se cronicamente privadas de sono pelo seu estilo de vida (MIRÓ; CANO-LOZANO; BUELA-CASAL, 2002). A pressão social e econômica por maior produtividade tem levado a diminuição do tempo de sono dos indivíduos. Além disso, a constante exposição à luz artificial pelos meios de comunicação, como televisão e internet, pode levar a prejuízos no sono espontâneo (TUFIK et al., 2009).

O aumento dos distúrbios de sono também tem sido observado na sociedade moderna (MIRÓ; CANO-LOZANO; BUELA-CASAL, 2002). Um exemplo é a apneia obstrutiva do sono, presente em 32,8% da população de São Paulo (TUFIK et al., 2010). Entre 1995 e 2007, a população da cidade de São Paulo apresentou um aumento nas queixas relacionadas ao sono, como dificuldade em iniciar ou manter o sono e despertar precoce (SANTOS-SILVA et al., 2010).

Além dos indivíduos privados de sono devido a hábitos da sociedade atual ou distúrbios de sono, há também indivíduos que se tornam cronicamente privados de sono devido ao seu trabalho, como no caso dos trabalhadores de turno invertido. Passar longos períodos acordado ou ter o tempo de sono noturno diminuído pode causar fadiga e sonolência excessiva, aumentando os riscos de acidentes de trabalho ou de trânsito (BONNET; ARAND, 1995; PHILIP et al., 1999). Um estudo, realizado com motoristas de turno invertido, mostrou que 60% dos trabalhadores relataram

queixas relacionadas ao sono, como sonolência, insônia, fadiga física e mental, entre outras, e 16% dos indivíduos disseram já terem cochilado ao volante (MELLO et al., 2000).

Ainda que trabalhadores noturnos durmam durante o dia, já foi visto que o sono diurno é menos eficiente do que o sono noturno, por ser mais curto e fragmentado, levando à sonolência excessiva apresentada por trabalhadores de turno invertido (SANTOS et al., 2004).

A restrição ou privação de sono pode causar efeitos prejudiciais ao organismo. Mesmo pequenas diminuições no período de sono, quando se acumulam por um longo período, levam a consequências no comportamento e na cognição, por exemplo (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004). Além disso, a diminuição do tempo de sono pode causar diminuição na qualidade de vida, diminuição na produtividade, sonolência diurna excessiva, ocasionar acidentes de trabalho e de trânsito, entre outros efeitos. Adicionalmente, observa-se aumento de doenças inflamatórias crônicas relacionadas ao sono, como doenças cardiovasculares, obesidade e diabetes, e aumento de casos de depressão (CHOKROVERTY, 2010; IMERI; OPP, 2010).

Observa-se que durante a privação de sono, ocorre um aumento na suscetibilidade a infecções. Além disso, nos quadros inflamatórios e infecciosos, é muito comum que o indivíduo apresente alterações no sono, particularmente, o aumento de sono. Esses dados evidenciam uma relação muito estreita entre o padrão de sono e a resposta imune (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004; IRWIN, 2002).

A partir da restrição de sono e, conseqüentemente, da alteração da resposta imunológica, podem ocorrer mudanças no padrão de citocinas secretadas pelas células imunes (IRWIN, 2002). Algumas citocinas tem ação indutora de sono, sendo consideradas fatores somnogênicos. Isso explica como alterações no sistema imune estão relacionadas ao aumento de sono (DANTZER, 2004).

Certas citocinas são consideradas mediadores pró-inflamatórios, e o aumento de seus níveis pode levar a inflamação. O aumento de citocinas pró-inflamatórias no SNC pode levar a um quadro neuroinflamatório, o que pode se relacionar com o desenvolvimento de condições prejudiciais ao SNC (OPP; KRUEGER, 2015; LEBEÑA et al, 2014).

Uma condição já associada ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, e também a alterações no sono, é o desenvolvimento da depressão (OPP; KRUEGER, 2015; LEBEÑA et al, 2014), cuja importância reside no fato dessa ser considerada a quarta doença mais incapacitante do mundo e ser cada vez mais incidente na população atual (MURRAY; LOPEZ, 1996).

Levando em consideração a sociedade atual, na qual a qualidade do sono não é valorizada como deveria, e sabendo que a diminuição do tempo de sono pode causar prejuízos ao SNC, através da alteração no padrão de citocinas, justifica-se a realização desse estudo para melhor compreensão dos efeitos da restrição ou privação de sono no padrão de secreção de citocinas pelas células imunes.

2 OBJETIVO

Considerando a comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema imune, o presente estudo tem como objetivo avaliar a relação entre a restrição ou privação de sono e a alteração de citocinas pró-inflamatórias, com foco em sua repercussão no sistema nervoso central, analisando as possíveis consequências das alterações.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica, a partir da seleção de artigos nas bases de dados Medline, Google Acadêmico e nas bibliotecas virtuais Scielo, Pubmed e Lilacs, além da consulta a livros encontrados na biblioteca Padre Inocente Radrizzani, no Centro Universitário São Camilo. Foram incluídos 123 artigos, considerados mais relevantes e relacionados ao objetivo do estudo, sendo 71 artigos originais (24 artigos de pesquisa com animais, 46 artigos de pesquisa com humanos e um artigo de pesquisa utilizando células), e 52 artigos de revisão bibliográfica, além de 3 livros. Os critérios de seleção foram artigos publicados na íntegra, em periódicos indexados, nos idiomas português, inglês e espanhol, sem seleção de período. A pesquisa foi realizada entre outubro de 2015 e agosto de 2016. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: *sleep*, *sleep deprivation*, *cytokines*, *brain-immune*, *neuroimmunomodulation*, *hypothalamus*, IL-1, TNF- α , *leukocytes* e *depression*.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Características gerais do sono e sua importância

4.1.1 As fases do sono

Quando se discute sobre sono, muitas questões surgem, como “por que dormimos”, “o que acontece em nosso organismo enquanto dormimos”, “quais as consequências de noites de sono mal dormidas”, entre outras. A fim de compreender e elucidar essas questões, o sono vem sendo muito estudado nas últimas décadas (IMERI; OPP, 2009).

A classificação do sono se tornou possível a partir do eletroencefalograma (EEG), técnica de registro da atividade elétrica cerebral. Além disso, os registros da atividade muscular pelo eletromiograma (EMG) e dos movimentos oculares pelo eletro-oculograma (EOG) são necessários para determinar as fases do sono e para melhor compreensão desse fenômeno (BUSTAMANTE, 2006; LENT, 2015).

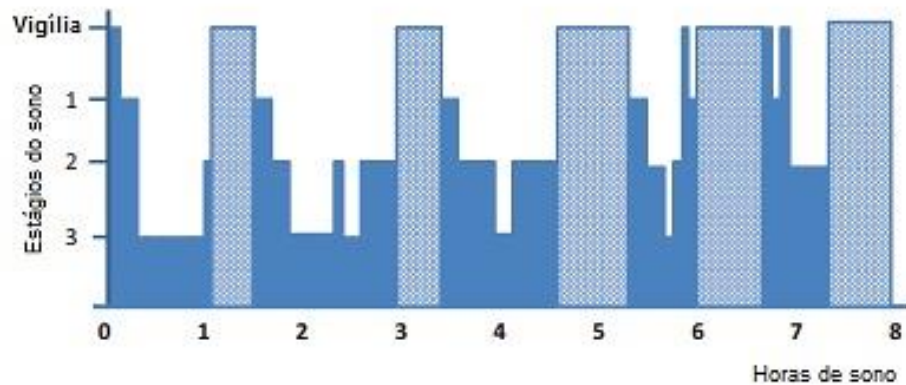
Em humanos, o sono é dividido em duas grandes fases, de acordo com o padrão de ondas registrado no EEG, além de outras características específicas. Essas fases são: sono *rapid eye movement* (REM), do inglês “movimento ocular rápido”, e sono *non-rapid eye movement* (NREM), do inglês “ausência de movimento ocular rápido”, terminologia baseada na presença dos movimentos oculares rápidos em uma das fases do sono (GRAVEN, 2006). Aserinsky e Kleitman (1953) iniciaram os estudos sobre sono, ao descreverem, pela primeira vez, o sono NREM.

Ao dormirmos, repetimos fases do sono NREM e REM em ciclos. Acontecem de 4 a 6 ciclos de sono, que inclui NREM e REM, em uma noite e cada ciclo tem aproximadamente 90 minutos de duração. Na primeira metade da noite ocorre um predomínio de sono NREM, que ocupa até 80% do sono total de um adulto, enquanto o sono REM é mais presente na segunda metade da noite (Figura 1) (CHOKROVERTY, 2010; LENT, 2015; PALMA et al., 2007; TUFIK et al., 2009).

O sono NREM divide-se em três estágios (1, 2 e 3), e nele ocorre a diminuição progressiva da responsividade, pela diminuição da atividade cerebral. Sua principal característica no EEG são ondas de baixa frequência e alta amplitude. Além disso,

temos a diminuição do tônus muscular, observado no EMG, em todos os estágios (BUSTAMANTE, 2006; CHOKROVERTY, 2010; TUFIK et al., 2009).

Figura 1 – Hipnograma da distribuição dos sonos REM e NREM durante uma noite



Predomínio de sono NREM (estágios 1, 2 e 3) na primeira metade da noite e o predomínio de sono REM na segunda metade da noite.

Fonte: (PORKKA-HEISKANEN; ZITTING; WIGREN, 2013).

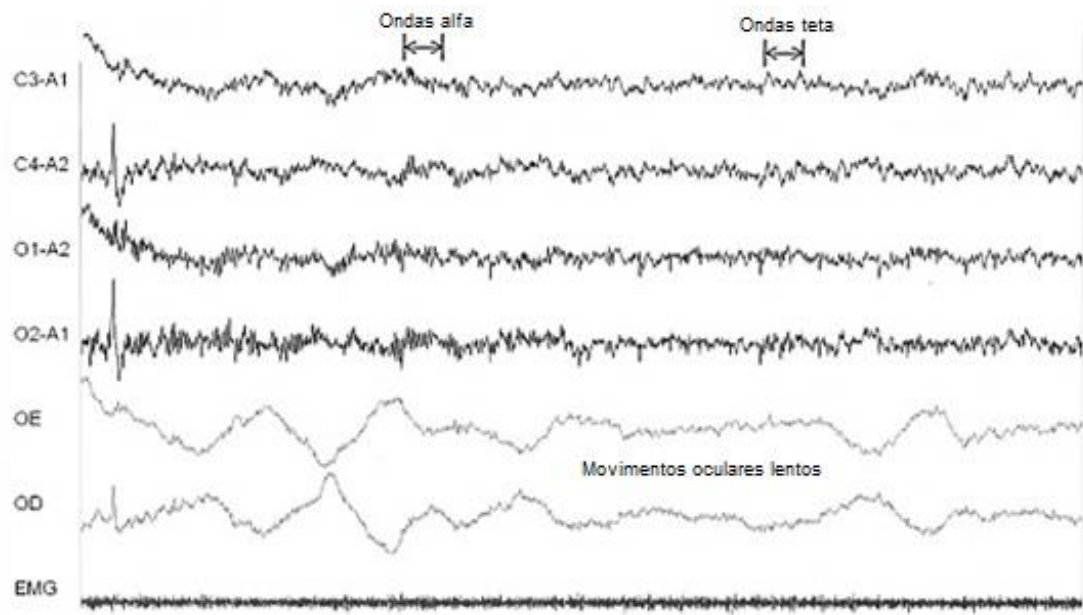
No estágio 1, conhecido como sonolência, ocorre a transição entre a vigília e o sono e há presença de ondas alfa e ondas teta no EEG, além de movimentos oculares lentos no EOG (Figura 2) (BUSTAMANTE, 2006; CHOKROVERTY, 2010; LENT, 2015; TUFIK et al., 2009).

No estágio 2, denominado sono superficial, é possível observar a presença de grafoelementos (complexo K e fusos do sono, padrões de ondas característicos) no EEG e ausência de movimento ocular (Figura 3) (BUSTAMANTE, 2006; CHOKROVERTY, 2010; LENT, 2015; TUFIK et al., 2009).

Já no estágio 3 ocorre o sono profundo, caracterizado por um padrão de ondas específico (ondas delta) que lhe dá o nome de sono de ondas lentas (SOL). Nesse estágio também não há movimento ocular (Figura 4) (BUSTAMANTE, 2006; CHOKROVERTY, 2010; LENT, 2015; TUFIK et al., 2009).

Durante os estágios do sono NREM há conservação de energia e esse sono é considerado como uma preparação para mais um ciclo de vigília (TUFIK et al., 2009).

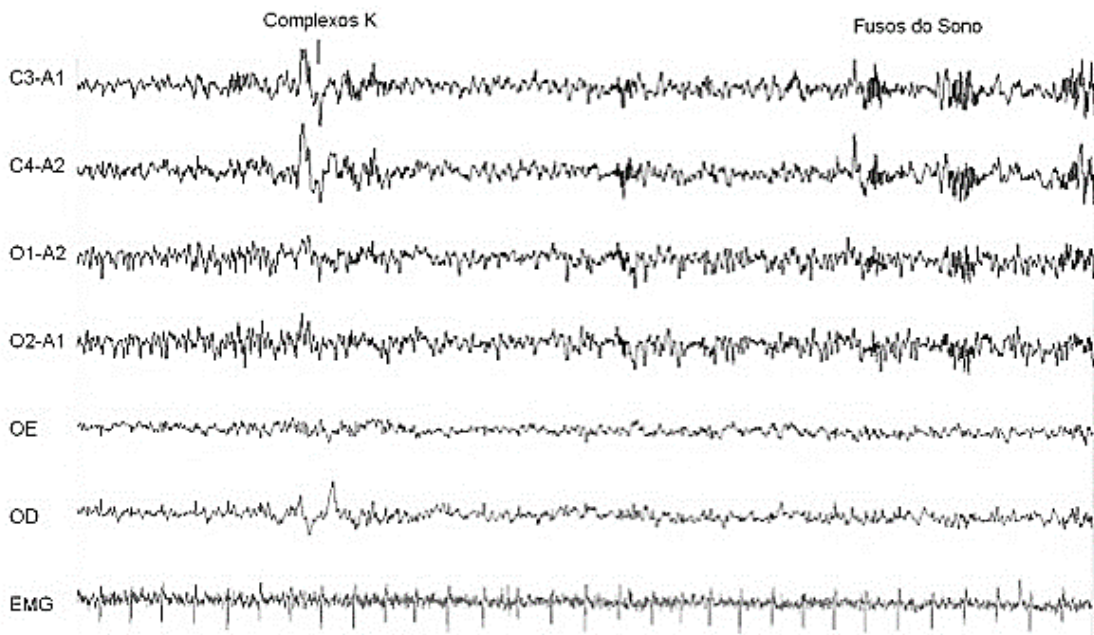
Figura 2 – Estágio 1 do sono NREM



Presença de ondas alfa e teta e movimentos oculares lentos. C3-A1, C4-A2, O1-A2 e O2-A1: canais do eletroencefalograma; OE e OD: olho esquerdo e olho direito, canais do eletro-oculograma; EMG: eletromiograma.

Fonte: Adaptado de (BUSTAMANTE, 2006).

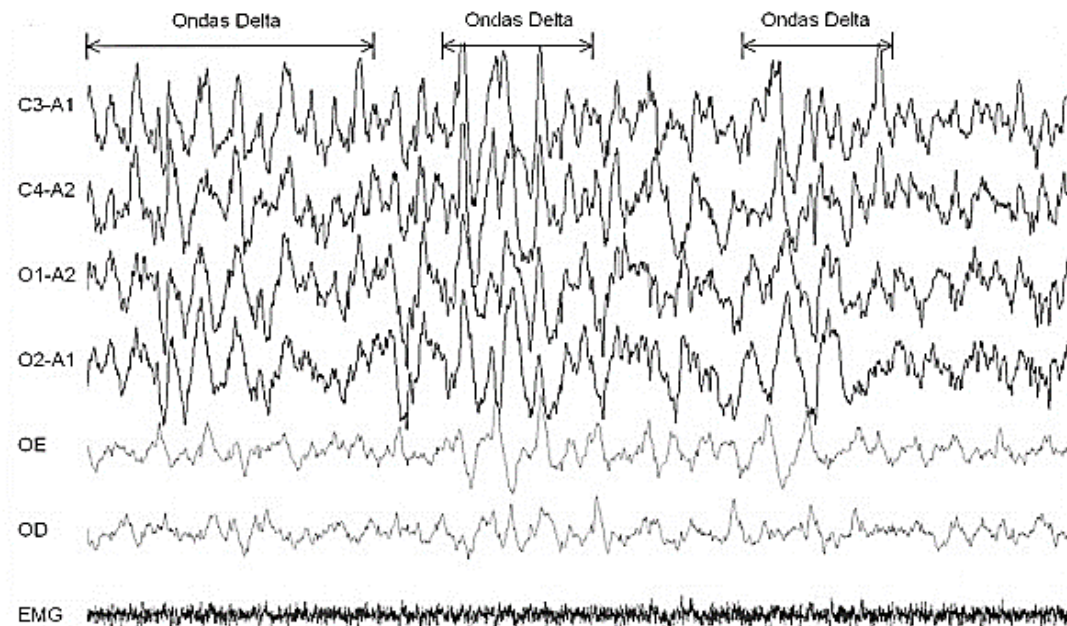
Figura 3 – Estágio 2 do sono NREM



Presença de complexos K e fusos do sono e ausência de movimentos oculares. C3-A1, C4-A2, O1-A2 e O2-A1: canais do eletroencefalograma; OE e OD: olho esquerdo e olho direito, canais do eletro-oculograma; EMG: eletromiograma.

Fonte: (BUSTAMANTE, 2006).

Figura 4 – Estágio 3 do sono NREM

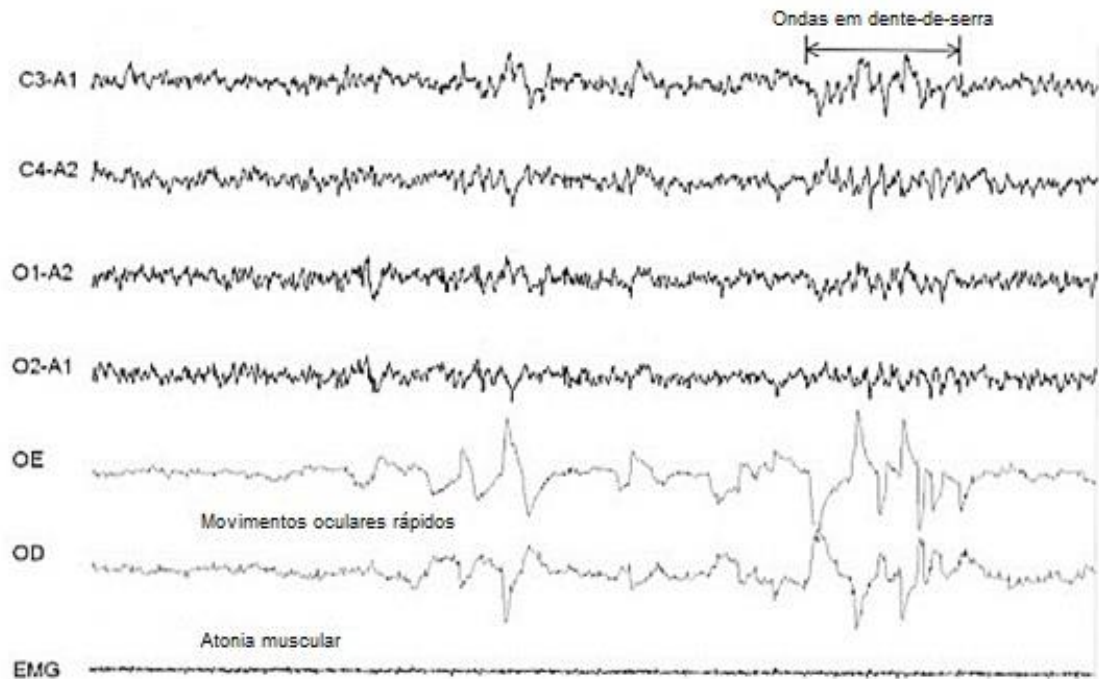


Presença de mais de 50% de ondas delta e ausência de movimentos oculares. C3-A1, C4-A2, O1-A2 e O2-A1: canais do eletroencefalograma; OE e OD: olho esquerdo e olho direito, canais do eletro-oculograma; EMG: eletromiograma.

Fonte: (BUSTAMANTE, 2006).

Já o sono REM é caracterizado por padrões de ondas dessincronizadas, semelhantemente à vigília, o que indica intensa atividade cerebral. Observa-se presença do padrão de ondas em “dente-de-serra”. É nesse sono que ocorre o movimento rápido dos olhos, observado no EOG, além do total relaxamento dos músculos esqueléticos, a atonia muscular (Figura 5). No REM ainda são observados os episódios de atividade onírica. Também é conhecido como sono paradoxal, terminologia utilizada para sono REM em roedores, uma vez que a intensa atividade cerebral, juntamente com o movimento de vibrissas, vem acompanhada do total relaxamento dos músculos esqueléticos (atonia) (ASERINSKY; KLEITMAN, 1953; CHOKROVERTY, 2010; ROFFWARG; MUZIO; DEMENT, 1966). É nesse sono que acontece a maior parte dos processos restaurativos do organismo, além do processamento das informações recebidas ao longo do dia (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004; CHOKROVERTY, 2010; TUFIK et al., 2009).

Figura 5 – Sono REM



Presença de ondas em dente-de-serra, movimentos oculares rápidos e atonia muscular. C3-A1, C4-A2, O1-A2 e O2-A1: canais do eletroencefalograma; OE e OD: olho esquerdo e olho direito, canais do eletro-oculograma; EMG: eletromiograma.

Fonte: Adaptado de (BUSTAMANTE, 2006).

No processo do sono NREM verifica-se intensa atividade gabaérgica (inibitória), enquanto o sono REM é estimulado pelo aumento da atividade de células colinérgicas (excitatórias). A interação entre os sistemas neuronais excitatórios e inibitórios, ligados ao sono ou à vigília, os quais serão abordados adiante, é o que determina os padrões de ondas sincronizadas ou dessincronizadas observadas no EEG (ALÓE; AZEVEDO; HASAN, 2005).

4.1.2 Mecanismos de indução ao sono

O sono é descrito como um processo fisiológico ativo, cíclico e prontamente reversível, um estado de intensa atividade cerebral, que promove quietude e inibição de várias funções do organismo. Assim, periodicamente, ocorre a supressão da consciência, bem como oscilações elétricas cerebrais que levam a diminuição da atividade motora e a elevação do limiar de resposta a estímulos sensoriais externos. Acredita-se que todo esse processo ocorra para restauração química e física do

organismo depois da vigília e para conservação de energia para um próximo período de vigília (BUSTAMANTE, 2006; TUFIK, 2008).

A alternância entre os estados de vigília e de sono é controlada por meio do ritmo circadiano e de influências ambientais. O ritmo circadiano é um ritmo endógeno que controla os eventos biológicos que se repetem a cada 24 horas, como a alteração da temperatura corporal, a liberação de hormônios, os ciclos de sono e de vigília, entre outros. O ritmo circadiano é controlado pelos neurônios do núcleo supraquiasmático (NSQ), região do hipotálamo anterior, localizada acima do quiasma óptico (ALÓE; AZEVEDO; HASAN, 2005; CAJOCHEN; CHELLAPPA; SCHMIDT, 2010; GASPAR; MORENO; MENNA-BARRETO, 1998).

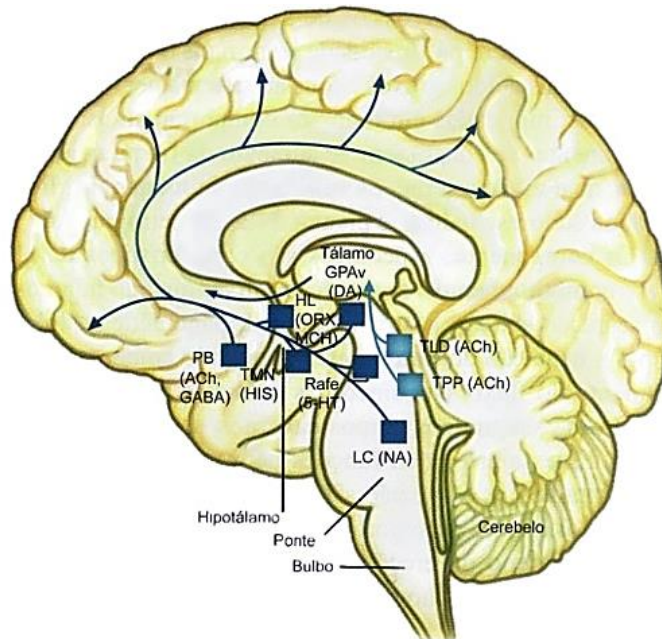
Além dos ciclos circadianos, também ocorre a participação dos ciclos ultradianos, os quais se repetem em intervalos menores que 20 horas e estão presentes nos ciclos do sono (HARPER; TORNATZKY; MICZEK, 1996; VAN CAUTER, 1990).

A regulação do ciclo vigília-sono acontece no SNC e se dá pela ativação ou inibição de núcleos neuronais específicos, presentes no tálamo, hipotálamo, tronco encefálico e prosencéfalo basal. As regiões envolvidas na ativação cortical, processo observado na vigília e no sono REM, são: o núcleo dorsal da rafe (serotoninérgico), o *locus coeruleus* (noradrenérgico), o núcleo tuberomamilar (histaminérgico), o tegmento látero-dorsal, o tegmento pedúnculo-pontinho e o prosencéfalo basal (colinérgicos), o hipotálamo lateral (hipocretinérgico), e a área tegmental ventral (dopaminérgica). A comunicação entre esses núcleos forma o sistema reticular ativador ascendente (Figura 6) e leva à ativação do córtex. Já o processo de inibição da atividade cerebral, característico do sono NREM, acontece pela ativação do núcleo pré-óptico ventrolateral (gabaérgico e galaninérgico), que atua inibindo outros núcleos (Figura 7) (ALÓE; AZEVEDO; HASAN, 2005; IMERI; OPP, 2009).

Os responsáveis pela manutenção da vigília são os sistemas colinérgico, monoaminérgico, hipocretinérgico e também influências dopaminérgicas, os quais agem excitando núcleos específicos. Influências e pistas ambientais têm papel importante na regulação desses sistemas. O sinal luminoso do ambiente é convertido em sinal foto-sincronizado, que é transmitido através de vias glutamatérgicas (também excitatórias) até o NSQ, área responsável pelo ritmo circadiano. O NSQ comunica-se

com o núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo e o inibe, pela comunicação feita por vias gabaérgicas. Esse processo contribui para a continuidade do estado de vigília (ALÓE; AZEVEDO; HASAN, 2005; NETO; DE CASTRO, 2008).

Figura 6 – Sistema reticular ativador ascendente



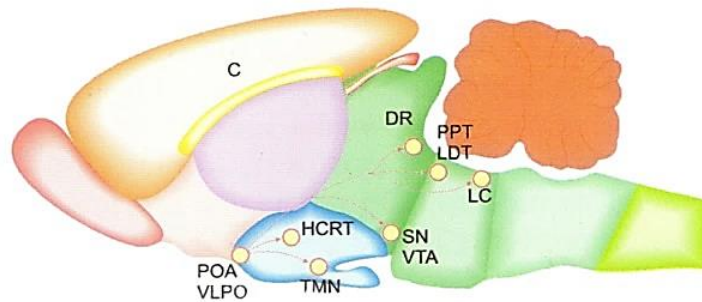
Núcleos neuronais envolvidos no sistema reticular ativador ascendente em humanos. 5-HT: serotonina; ACh: acetilcolina; DA: dopamina; GABA: ácido gama-aminobutírico; GPav: globo pálido ventral; HIS: histamina; HL: hipotálamo lateral; LC: *locus coeruleus*; MCH: hormônio concentrador de melatonina; NA: noradrenalina; ORX: orexina (o mesmo que hipocretina); PB: prosencéfalo basal; TLD: tegmento látero-dorsal; TMN: núcleo tuberomamilar; TPP: tegmento pedúnculo-pontino.

Fonte: (LENT, 2015).

Enquanto isso, o sono é controlado principalmente pelos sistemas gabaérgico e galaninérgico, que têm ação inibitória sobre os núcleos excitatórios promotores da vigília (os mesmos estimulados pelos sistemas excitatórios citados) (Figura 7). Verifica-se ainda a participação de núcleos colinérgicos no sono REM. Para o início e a manutenção do sono, ocorre a participação da adenosina, produto do metabolismo de neurônios. Ao longo do dia, acumula-se adenosina na fenda sináptica e sua ação inibitória é cada vez maior sobre os sistemas colinérgico e monoaminérgico, desestimulando a manutenção da vigília. Além disso, a adenosina possui ação estimulatória em núcleos relacionados ao sono. A partir desses mecanismos, a

adenosina aumenta a pressão homeostática de sono (ALÓE; AZEVEDO; HASAN, 2005; OBAL, KRUEGER, 2003).

Figura 7 – Projeções da área pré-óptica em roedores



Núcleos neuronais envolvidos nas projeções da área pré-óptica em roedores. C: córtex; DR: dorsal da rafe; HCRT: hipocretina; LC: *locus coeruleus*; LDT: tegmento látero-dorsal; POA: área pré-óptica; TMN: núcleo tuberomamilar; TPP: tegmento pedúnculo-pontino; SN: substância negra; VLPO: área pré-óptica ventrolateral; VTA: área tegmental ventral.

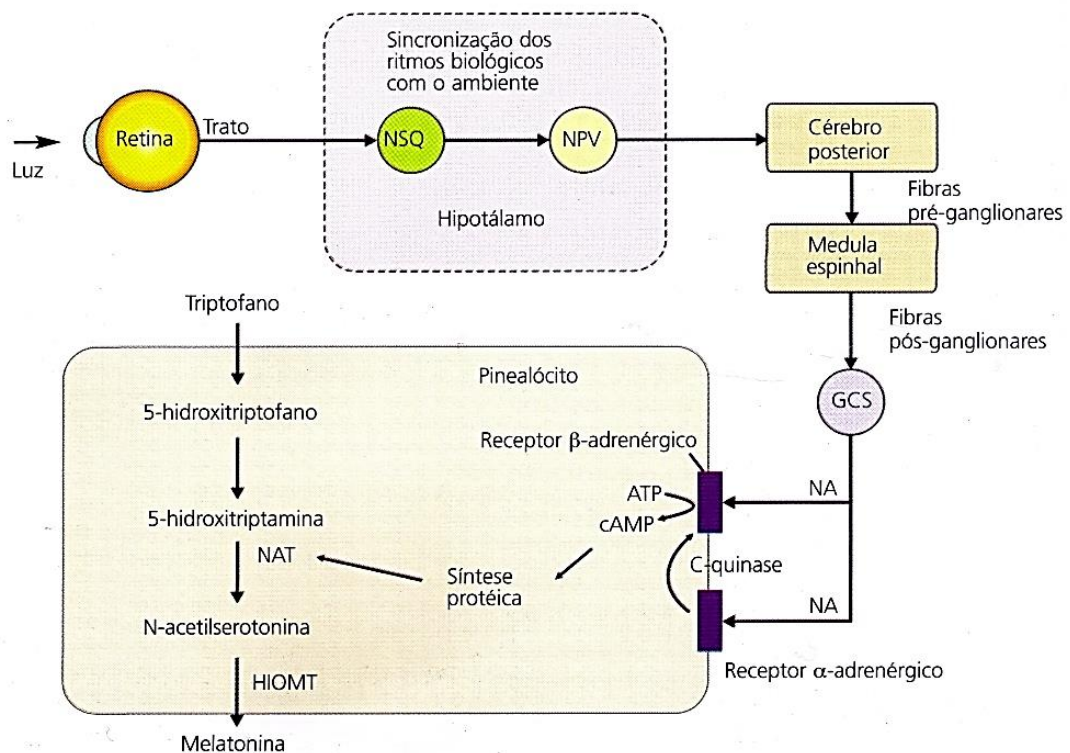
Fonte: (TUFIK, 2008).

Há ainda outros fatores que contribuem para o início do sono e um deles é a melatonina, hormônio sintetizado a partir da serotonina (5-HT) e liberado pela glândula pineal durante o período escuro, cuja principal função é sinalizar internamente a ausência de luz do ambiente. A melatonina também possui ação indutora ao sono em humanos. Sua secreção é regulada pelo NSQ, que na ausência de luz é inibido. Essa inibição faz com que a sinalização gabaérgica feita sobre o NPV seja menor, levando à ativação desse núcleo. Quando o NPV é ativado, ocorre a liberação da noradrenalina (NA), por fibras pós-ganglionares, levando à ativação da glândula pineal, por sinalização noradrenérgica. Dessa forma, inicia-se a síntese da melatonina, que será liberada (Figura 8). Dessa forma, se a melatonina é liberada a partir da ausência de luz e induz ao sono, a exposição excessiva a luzes artificiais durante a noite podem causar atraso de fase no sono, por retardar a liberação de melatonina e, assim, atrasar o início do sono (ALVES et al., 1998; MARTINEZ; LENZ; MENNA-BARRETO, 2008; NETO; DE CASTRO, 2008).

O declínio da temperatura corporal, evento que acontece durante o sono, está relacionado com a produção de melatonina. No período em que a temperatura está

mais baixa, é quando os níveis de melatonina estão mais elevados. Acredita-se que a melatonina tenha ação hipotérmica, regulando a diminuição da temperatura corporal (TUFIK, 2008). Há hipóteses de que a ação de indução ao sono da melatonina acontece pela diminuição da temperatura corporal e pela ativação dos centros do sono (NETO; DE CASTRO, 2008).

Figura 8 – Controle da síntese de melatonina por mecanismos noradrenérgicos



Ativação da sinalização noradrenérgica e controle da síntese e liberação de melatonina. ATP: adenosina trifosfato; cAMP: adenosina monofosfato cíclico; C-quinase: proteína quinase C; GCS: gânglios cervicais superiores; HIOMT: hidroxí-indol-metiltransferase; NA: noradrenalina; NAT: N-acetiltransferase; NPV: núcleo paraventricular; NSQ: núcleo supraquiasmático.

Fonte: (TUFIK, 2008).

No início do período de sono, há uma queda nos níveis de cortisol, glicocorticoide conhecido como hormônio do estresse. O eixo hipófise-pituitária-adrenal (HPA) é controlado pelo ritmo circadiano e estimulado pelo estresse. Quando o eixo HPA é ativado ocorre, no hipotálamo, a liberação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que age na hipófise, levando à liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH age no córtex da glândula suprarrenal, promovendo a liberação do cortisol, entre outros corticoides. A inibição do eixo HPA

diminui os níveis de cortisol, permitindo que o organismo se prepare para dormir. Os menores níveis de cortisol são observados no SOL (LEPROULT et al., 1997; PALMA et al., 2007; TUFIK, 2008).

Outro fator importante, que também ocorre durante o SOL, é a ativação do eixo somatotrófico e consequente liberação do hormônio do crescimento (GH). Devido a ativação desse eixo ocorre a produção do hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) no hipotálamo, o que estimula a liberação de GH pela hipófise. A liberação de GH acontece quase que totalmente logo no início do sono e pode ser inibida pelo estresse e aumento do cortisol, levando a prejuízos no crescimento, visto que o GH é responsável pelo crescimento ósseo e cartilaginoso, possuindo também outras funções anabólicas. Além disso, o GHRH tem ação estimulatória em neurônios gabaérgicos e sua produção está relacionada com o aumento de sono NREM (MAJDE; KRUEGER, 2005; MARTINS; MELLO; TUFIK, 2001).

4.1.3 Importância do sono

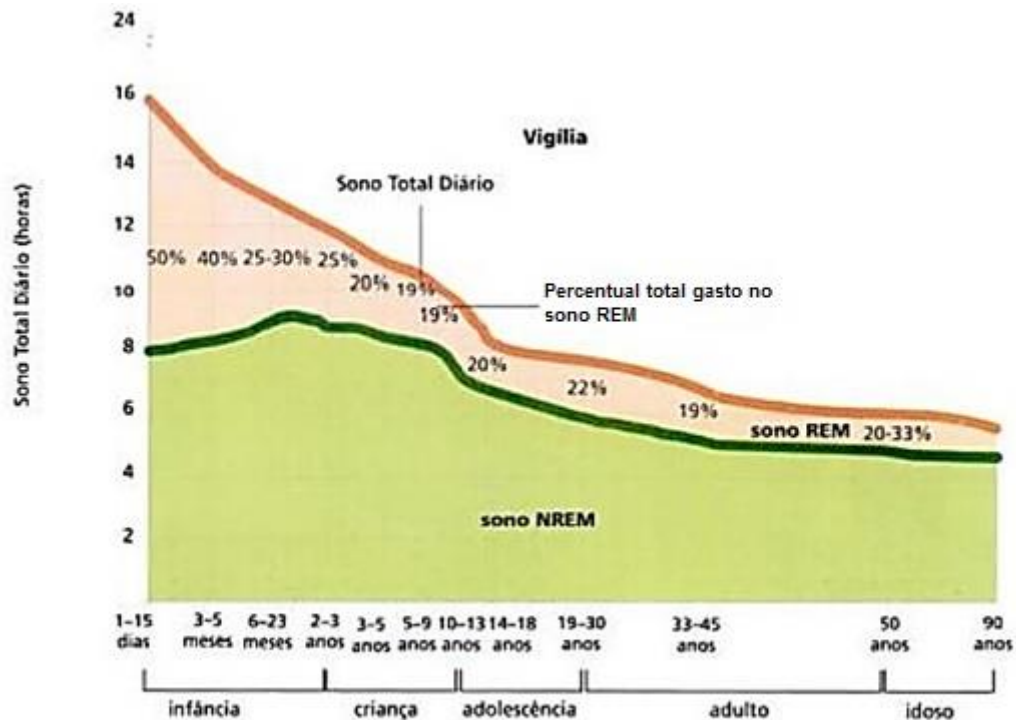
Tem-se estudado o papel dos ciclos do sono na manutenção da homeostase. A proporção de sono REM e NREM varia ao longo da vida humana. Metade do total de sono dormido por neonatos é sono REM, que também é muito presente no sono de crianças. A quantidade desse sono diminui ao longo da vida, chegando a apenas 15% no sono total de idosos. Isso demonstra um possível papel do sono REM no desenvolvimento (Figura 9) (ROFFWARG; MUZIO; DEMENT, 1966).

Roffwarg, Muzio e Dement (1966) demonstraram, em um estudo com humanos, que após privação de sono REM por noites seguidas, ao se ter oportunidade de sono sem privações, a quantidade e porcentagem de sono REM aumentam consideravelmente, como uma tentativa de compensação. Isso indica uma possível necessidade fisiológica de sono REM.

Estudos mostram que o sono é um fator importante para a maturação e desenvolvimento cerebral. Os neonatos, que ainda não possuem seu sistema neurológico completamente desenvolvido, passam muito mais tempo dormindo do que acordados, o que demonstra que o sono pode ter papel importante nesse

desenvolvimento (AXELIN et al., 2010), e a privação de sono durante a primeira fase da vida pode comprometer o desenvolvimento neuronal (GRAVEN, 2006).

Figura 9 – Distribuição de sono REM e NREM ao longo da vida



Diminuição das horas de sono total diário e de sono REM ao longo da vida.

Fonte: (TUFIK, 2008).

O sono também parece ter papel importante no processo de memória e aprendizado. Já foi visto que ratos que foram submetidos a privação de sono REM e passaram por testes relacionados a memória, tiveram prejuízos significativos. Em relação ao grupo de animais não privados de sono, os animais privados apresentaram sinais de amnésia, mostrando prejuízo na aquisição e consolidação da memória, além de maior comportamento do tipo ansioso e maior atividade locomotora, representando prejuízo na recuperação da memória (ALVARENGA et al., 2008).

O sono também modula o eixo HPA. Como descrito, esse eixo é controlado pelo ritmo circadiano e pode ser ativado pelo estresse. Os níveis mais baixos de cortisol ocorrem no fim da tarde e início da noite, e o pico de cortisol acontece durante a manhã, ao despertar. Esses dados demonstram a associação entre a regulação do eixo e o ritmo circadiano e corroboram para a hipótese de que a diminuição da

liberação do cortisol permite o início do sono NREM (LEPROULT et al., 1997; PALMA et al., 2007).

Um estudo demonstrou que grupos de indivíduos privados de sono, parcial ou totalmente, tiveram um aumento nos níveis plasmáticos de cortisol (37% e 45%, respectivamente) ao final da tarde do dia seguinte à privação. Observou-se também que, nos grupos privados de sono, ocorreu um atraso no início do período de repouso em uma hora, depois de apenas uma noite de privação, sendo isso uma consequência dos níveis aumentados de cortisol plasmático no fim da tarde (LEPROULT et al., 1997).

A ativação do eixo HPA em ratos leva a liberação de corticosterona, glicocorticoide análogo ao cortisol presente em humanos. Já foi relatado que ratos privados de sono durante o período neonatal tiveram um aumento significativo nos níveis de corticosterona, mesmo no período de hiporesponsividade ao estresse (antes dos 14 dias de vida). Esse aumento causado pela privação de sono pode comprometer o desenvolvimento neuronal, modular o eixo HPA, levando ao aumento dos níveis basais do glicocorticoide em adultos e ao aumento da resposta ao estresse, alterando padrões de sono na vida adulta (HAIRSTON et al., 2001).

Além da participação do sono nos processos descritos, o sono é responsável por alterações fisiológicas em vários sistemas. Durante o sono ocorre diminuição da atividade simpática e aumento da atividade parassimpática. Os sistemas respiratório, cardiovascular e digestório são inibidos. O fluxo sanguíneo cerebral e a taxa metabólica de neurônios se encontram diminuídas no sono NREM, porém aumentadas no sono REM. O sistema endócrino também passa por alterações, o que permite a regulação da liberação de hormônios (como prolactina, hormônios da tireoide, testosterona, GH, cortisol e melatonina) durante o sono. Há ainda, nos episódios de sono REM, a ereção peniana (BUSTAMANTE, 2006; CHOKROVERTY, 2010).

Nas últimas décadas, vem sendo estudada a influência e importância do sono no sistema imunológico. Comumente, durante uma doença, acontecem alterações nos padrões de sono. A sonolência excessiva presente durante algumas infecções e inflamações é um exemplo de alteração muito conhecido e vivenciado. Além disso, acredita-se que modificar o padrão de sono pode levar a alterações no sistema imune,

podendo, inclusive, facilitar o curso de várias doenças, especialmente no caso de infecções (ALVES; PALERMO-NETO, 2007; BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004; HART, 1988).

4.2 Relação entre sono e sistema imune

4.2.1 Comunicação neuroimunológica

A neuroimunomodulação refere-se à comunicação bidirecional entre o sistema imune e o SNC e sobre como esses sistemas podem atuar modulando-se. Ou seja, como eventos ocorridos no SNC podem atuar na formação ou modificação de uma resposta imune e como a resposta imune pode alterar ações centrais, como o comportamento (ALVES; PALERMO-NETO, 2007; DANTZER, 2004).

É muito comum que indivíduos que passam por um quadro infeccioso, especialmente a gripe, apresentem maior sonolência, um sintoma clássico que chama a atenção para uma possível comunicação entre o sistema imune e o SNC. Esse aumento de sono durante a infecção é um dos sintomas do comportamento doentio, que é caracterizado pela mudança no padrão de sono, normalmente apresentando maior sonolência e necessidade de maior tempo de sono, perda de interesse pelas atividades cotidianas e pelo contato social, perda da capacidade de sentir prazer (anedonia), diminuição da ingestão de alimentos (anorexia) e febre. Entretanto, em certas infecções o aumento de sono não é observado, mas sim a diminuição desse, levando a dificuldade para dormir, pelo aumento da latência do sono ou pela fragmentação do sono (ALVES; PALERMO-NETO, 2007; IMERI; OPP, 2010).

Vários estudos tentam explicar como um processo infeccioso poderia alterar o sono. Já foi visto que animais submetidos a infecção, seja ela causada por vírus, bactérias, fungos ou protozoários (TOTH, 1995; TOTH et al., 1994; TOTH; KRUEGER, 1988; TOTH; REHG; WEBSTER, 1995), apresentaram mudanças no padrão de sono, em geral, aumento do tempo de SOL. Em humanos, a infecção viral por rhinovirus pode diminuir o sono, enquanto a infecção viral por influenza pode aumentar o sono no período sintomático da doença (DRAKE et al., 2000; SMITH, 1992).

Estudos demonstram que componentes de microrganismos podem estar relacionados com alterações no sono. O muramil dipeptídeo, componente da parede celular de bactérias, induz ao sono quando administrado em coelhos e, pode aumentar a quantidade de SOL e diminuir a quantidade de REM, dependendo da dose (SHOHAM et al., 1987). Já o lipopolissacarídeo (LPS), quando administrado em ratos, além de induzir a febre, leva ao aumento de NREM (LANCEL, et al., 1995).

Além do fato de que várias infecções podem aumentar a sonolência dos indivíduos, observa-se que indivíduos privados de sono apresentam maior suscetibilidade a infecções, principalmente virais (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004; CHOKROVERTY, 2010). Isso é muito observado em trabalhadores de turno invertido, que passam por uma diminuição crônica de sono e reportam alterações no sono, no nível de fadiga e na saúde em geral, além do aumento no risco de infecções, comparados a trabalhadores diurnos (MOHREN et al., 2002).

O sono também parece ter papel importante na recuperação da doença. Foi visto, em um estudo com coelhos infectados por bactérias ou fungos, que os animais que dormiam por períodos mais prolongados tiveram um melhor prognóstico, em comparação àqueles que dormiam pouco. Também foi relatado que os animais que morreram apresentaram quantidade de sono reduzida, em relação aos que sobreviveram à infecção (TOTH; TOLLEY; KRUEGER, 1993).

Acredita-se que o sono tenha função restaurativa sobre o sistema imunológico, e que ele pode favorecer a resposta imune (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004). Estudos com humanos mostraram que a privação ou a restrição de sono são capazes de prejudicar a resposta imune pós vacinação, pela diminuição da resposta de anticorpos, após privação de uma noite inteira de sono, ou pela diminuição nos níveis de anticorpos, após restrição de sono em várias noites seguidas (LANGE et al., 2003; SPIEGEL; SHERIDAN; VAN CAUTER, 2002).

A privação de sono parece estar relacionada com efeitos sobre a função imune, atingindo diretamente as células do sistema imunológico. Já foi visto que, dependendo do tempo de privação, pode ocorrer aumento ou diminuição no número ou na atividade de neutrófilos, monócitos, células *natural killer* (NK) e linfócitos B, além de alteração no número de linfócitos T (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004).

Foi demonstrado que indivíduos submetidos à restrição de sono apresentaram redução na atividade de células NK (IRWIN et al., 1994). Indivíduos submetidos à privação de sono também apresentaram diminuição na atividade fagocítica de fagócitos circulantes (PALMBLAD et al., 1975). Outro estudo com humanos mostrou que a privação de sono de 40 horas também levou à diminuição da atividade de células NK e à diminuição na proliferação de linfócitos frente a um mitógeno (MOLDOFSKY et al., 1989). No entanto, a privação de 63 horas resultou no aumento no número de granulócitos e monócitos, e aumento no número e na atividade de células NK, em indivíduos saudáveis (DINGES et al., 1994).

Outra evidência da relação neuroimunológica é a possível comunicação linfática entre esses sistemas. Recentemente, foi relatada a existência de uma rede de vasos linfáticos na dura-máter de camundongos, capaz de realizar a depuração de líquidos e macromoléculas do SNC (ASPELUND et al., 2015). Essa rede linfática pode ter papel importante no transporte de componentes do sistema imune para o SNC. Já foi visto que, após a injeção de citocinas nos ventrículos cerebrais de camundongos, houve a detecção dessas citocinas nos vasos linfáticos dos animais (DICKSTEIN et al., 1999).

Dickstein et al. (1999) também observaram que a injeção de citocinas no SNC levou a indução de sono nos camundongos. Acredita-se que as citocinas estão relacionadas às alterações no padrão de sono durante as infecções. Quando os leucócitos são estimulados, citocinas são produzidas e liberadas, e formam uma complexa rede que medeia a resposta imune e parece ter papel importante na comunicação neuroimunológica (KAPSIMALIS et al., 2007; MAJDE; KRUEGER, 2005; OBAL; KRUEGER, 2003).

4.2.2 Papel das citocinas no sono

As citocinas são mediadores polipeptídicos de baixo peso molecular, que têm como principal função a de sinalização, podendo atuar de forma parácrina, autócrina ou endócrina. Seu mecanismo de ação se dá por sua ligação a um receptor de citocina presente em uma célula, levando à ativação de uma cascata de sinalização intracelular e à alteração da expressão gênica, sendo consideradas modificadoras da

resposta biológica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; SHEERAN; HALL, 1997; TUFIK, 2008).

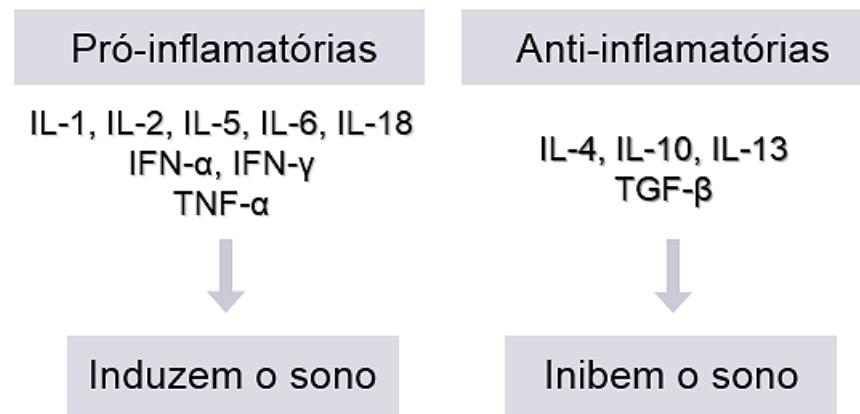
São produzidas principalmente por células do sistema imunológico, em resposta a estímulos inflamatórios ou antigênicos. Quando os leucócitos, principalmente os fagócitos, reconhecem um padrão molecular associado a patógenos (PAMP) pelos receptores do tipo Toll (TLRs), ocorre a ativação dessas células e, então, a síntese de citocinas, as quais atuam recrutando e ativando leucócitos vizinhos, por sua ação parácrina, ou agem sobre si mesmas, por sua ação autócrina. As citocinas atuam na proliferação e diferenciação de linfócitos e na polarização de perfis de resposta de linfócitos T helper. Certas citocinas também podem estimular o desenvolvimento de células hematopoiéticas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; DANTZER, 2004; MAJDE; KRUEGER, 2005).

Apesar de serem sintetizadas majoritariamente pelos leucócitos, também podem ser produzidas por células endoteliais, fibroblastos, neurônios e macrófagos residentes do parênquima cerebral, as células da micróglia (DANTZER et al., 2008; SHEERAN; HALL, 1997; TUFIK, 2008).

Acredita-se que as citocinas são responsáveis pela comunicação do SNC com o sistema imune. Citocinas produzidas fora do SNC podem acessar o parênquima cerebral através de transportadores específicos ou por difusão em regiões onde não há barreira hematoencefálica (BHE), como nos órgãos circunventriculares. Além disso, pode ocorrer a síntese de citocinas em determinadas regiões do cérebro, por neurônios e células da micróglia, a partir da ação do nervo vago, quando estimulado por citocinas fora do SNC (DANTZER et al., 2008; KAPSIMALIS et al., 2008; MAJDE; KRUEGER, 2005). Neurônios do hipotálamo, hipocampo e tronco-encefálico são considerados sensíveis a citocinas (IMERI; OPP, 2010).

Basicamente, as citocinas são consideradas pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias. Podem ter participação no sono e, de modo geral, citocinas pró-inflamatórias induzem ao sono e aumentam SOL, enquanto as anti-inflamatórias inibem o sono (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004; CHOKROVERTY, 2010; MAJDE; KRUEGER, 2005). As principais citocinas envolvidas na indução do sono são as interleucinas (ILs), o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e os interferons (IFNs) (Figura 10) (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004).

Figura 10 – Principais citocinas relacionadas ao sono



IL: interleucina; IFN: interferon; TNF: fator de necrose tumoral; TGF: fator de crescimento transformador.

Quando produzidas no SNC, certas citocinas podem atuar como fatores somnogênicos, ou seja, indutores de sono. Existem duas citocinas pró-inflamatórias que tem destaque nessa indução, a IL-1 β (referida apenas como IL-1) e o TNF- α . A IL-1 é mais encontrada sendo produzida no córtex cerebral, no tálamo e no hipotálamo, enquanto o TNF- α é mais produzido no hipotálamo (GUDEWILL et al., 1992; IMERI; OPP, 2010; TAISHI et al., 1997).

Tanto a IL-1 quanto o TNF- α parecem ter papel fundamental na regulação do sono. Vários estudos mostram que aumentar os níveis de IL-1 ou TNF- α , seja no cérebro ou no plasma, aumenta a quantidade de sono NREM, mais especificamente de SOL. Já a diminuição dos níveis dessas citocinas, bem como antagonizar seus efeitos, leva a diminuição de SOL (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004; DANTZER et al., 2008; IMERI; OPP, 2010; KAPSIMALIS et al., 2008; OBAL; KRUEGER, 2003).

Além disso, os níveis de IL-1 são mais elevados no início do sono, o que demonstra a pressão ao sono realizada por essa citocina. Já os níveis de TNF- α são encontrados mais elevados a partir do início do SOL (IMERI; OPP, 2010; KAPSIMALIS et al., 2007; MAJDE; KRUEGER, 2005; OBAL; KRUEGER, 2003).

Em experimentos com camundongos, foi visto que os animais que não apresentam receptores para IL-1 ou TNF- α apresentam menor quantidade de sono em relação aos animais controle. Também foi relatado que, quando é feita administração de IL-1 em animais sem receptores para essa citocina, não é observado

o aumento de SOL que é observado nos animais controle; entretanto, ao administrar TNF- α nos mesmos animais, observa-se o aumento do SOL, independente da ação de IL-1. Da mesma forma, animais sem o receptor de TNF- α não apresentam mudanças no SOL após administração de TNF- α , porém observa-se aumento do SOL após administração de IL-1 nos mesmos animais. Esses dados demonstram que ambas as citocinas tem ação sinérgica e estão relacionadas com a regulação do sono (FANG; WANG; KRUEGER, 1997; FANG; WANG; KRUEGER, 1998).

Outras citocinas também estão relacionadas à regulação do sono. Algumas delas podem aumentar o sono, como as citocinas pró-inflamatórias IL-2, a IL-15, IL-18, IFN- α e IFN- γ . Já as citocinas anti-inflamatórias IL-4, a IL-10 e IL-13 inibem o sono espontâneo. O papel de IL-6, citocina pró-inflamatória, é controverso, podendo induzir o sono NREM em roedores e podendo diminuir ou aumentar a quantidade de SOL em humanos, dependendo do momento da noite (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004; HOGAN, 2003; SPÄTH-SCHWALBE, 1998).

A restrição de sono está relacionada à alteração do padrão de citocinas. Já foi visto que, ratos privados de sono apresentam duplicação do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) que codifica IL-1 no hipotálamo e tronco cerebral, sugerindo possível aumento na expressão de IL-1 causado pela privação de sono (MACKIEWICZ et al., 1996).

Estudos mostraram que a privação de sono pode levar ao aumento de TNF- α e IL-6 e levar à sonolência diurna excessiva (CHOKROVERTY, 2010) e a fragmentação de sono pode diminuir os níveis de fator de crescimento transformador- β (TGF- β), citocina anti-inflamatória, no SNC, o que pode possibilitar um quadro de neuroinflamação (DUMAINE; ASHLEY, 2015).

Infecções também estão associadas ao aumento da produção de citocinas. Por exemplo, algumas infecções virais ou bacterianas, que causam aumento da sonolência diurna e aumento de sono NREM, têm relação com o aumento da produção de TNF- α e IL-1 (KAPSIMALIS et al., 2008). A administração de LPS induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, principalmente de IL-1, o que demonstra que infecções bacterianas, comumente mediadas pela presença de LPS, estão relacionadas a alteração na produção de citocinas e possível aumento do sono (DANTZER et al., 2008).

Nem todas as infecções levam ao aumento do sono, inclusive algumas podem inibi-lo, e isso pode ser explicado pelo fato de que diferentes microrganismos podem causar uma infecção, e que cada um deles pode levar uma expressão de citocinas diferente (BRYANT; TRINDER; CURTIS, 2004).

Acredita-se as alterações de sono durante a infecção, como aumento da sonolência observada no comportamento doentio, são causadas pela ação das citocinas pró-inflamatórias, visto que a administração dessas citocinas ou de moléculas que induzem a sua síntese, como o LPS, faz com que indivíduos apresentem os sintomas comuns ao comportamento doentio (MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004). Além disso, a administração de LPS em humanos, levou ao aumento nos níveis de citocinas, como o TNF- α , além de desregular o padrão de sono normal (MULLINGTON, 2000).

Já as citocinas anti-inflamatórias parecem ser responsáveis pelo controle da intensidade e duração da resposta à infecção. Demonstrou-se que ao administrar IL-10, após a injeção de LPS, indivíduos apresentaram atenuação dos sintomas presentes no comportamento doentio. Esse dado corrobora para a hipótese de que as citocinas anti-inflamatórias inibem o sono, que estaria presente de forma aumentada durante a infecção. Foi visto ainda que, camundongos deficientes em IL-10 apresentaram exacerbação do comportamento doentio e aumento da expressão de genes de citocinas pró-inflamatórias no cérebro, após administração intraperitoneal de LPS (DANTZER et al., 2008).

Entretanto, o que costuma ocorrer nas infecções é um aumento de sono NREM, acompanhado de diminuição do sono REM (IMERI; OPP, 2010). Já foi visto que, a administração de altas concentrações de IL-1 e TNF- α levam a supressão de REM (OPP, 2005).

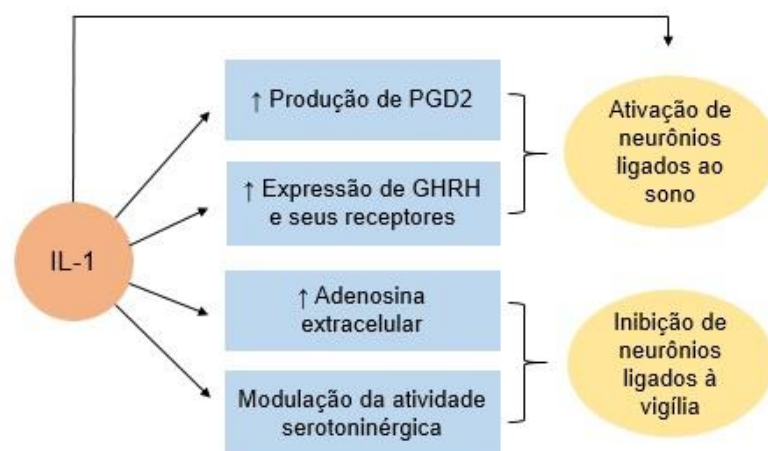
4.2.2.1 Mecanismo de indução ao sono das citocinas

Acredita-se que o aumento de NREM causado pela IL-1 se dá a partir de sua interação com núcleos neuronais específicos e com neurotransmissores (Figura 11). A presença de IL-1 no núcleo dorsal da rafe, estimula a inibição gabaérgica em núcleos relacionados à vigília. Quando presente na área pré-óptica do hipotálamo e

no prosencéfalo basal, a IL-1 leva ao aumento da liberação de 5-HT nos terminais desses núcleos, o que leva a hiperpolarização e inibição de neurônios colinérgicos, responsáveis pela ativação cortical. Ocorre também a estimulação de núcleos ligados ao sono, levando ao aumento de NREM (IMERI; OPP, 2010; MAJDE; KRUEGER, 2005).

Além disso, a IL-1 está relacionada à estimulação de outros fatores indutores de sono (Figura 11). Um deles é a prostaglandina D2 (PGD2), substância que estimula mecanismos relacionados ao sono no prosencéfalo basal e tem sua produção estimulada por IL-1. A IL-1 também está relacionada com o aumento de adenosina no hipocampo, levando ao aumento da pressão ao sono. A IL-1 ainda estimula neurônios produtores de GHRH, hormônio relacionado com aumento de NREM, além de promover maior expressão de seus receptores (KRUEGER, 2008; MAJDE; KRUEGER, 2005; OBAL; KRUEGER, 2003).

Figura 11 – Mecanismos de indução ao sono NREM mediada por IL-1



IL-1 pode induzir ao sono NREM atuando no aumento da produção de PGD2, no aumento da expressão de GHRH ou de seus receptores, e pela ação direta em neurônios ligados ao sono, ativando esses neurônios, por esses três mecanismos. Pode atuar também no aumento de adenosina extracelular e na modulação da atividade de neurônios serotoninérgicos, levando a inibição de neurônios ligados a vigília. GHRH: hormônio liberador do hormônio do crescimento; IL-1: interleucina-1; PGD2: prostaglandina D2.

Fonte: (Adaptado de OBAL; KRUEGER, 2003).

Já o TNF- α atua inibindo núcleos noradrenérgicos no *locus coeruleus*, estimulando também a produção de PGD2 e, assim, estimulando núcleos

relacionados ao sono na área pré-óptica do hipotálamo (Figura 12) (MAJDE; KRUEGER, 2005; OBAL; KRUEGER, 2003).

Outro possível mecanismo indução ao sono das citocinas é o aumento na produção de óxido nítrico (NO). Esse mecanismo ainda não foi bem elucidado e sua participação na regulação do sono NREM ainda é controversa, visto que estudos mostraram que o NO pode tanto aumentar quanto diminuir NREM. Porém, sabe-se que o NO modula a liberação de neurotransmissores pelos neurônios, e que o aumento de citocinas em nível central aumenta os níveis de NO, possivelmente porque citocinas induzem a expressão de óxido nítrico sintetase induzível (iNOS), enzima que participa da formação de NO (KAPSIMALIS et al., 2007; MAJDE; KRUEGER, 2005; OBAL; KRUEGER, 2003).

Figura 12 – Mecanismos de indução ao sono NREM mediada por TNF- α



TNF- α pode induzir ao sono NREM atuando no aumento da produção de PGD2, o que leva à ativação neurônios ligados ao sono. Pode também inibir a atividade de neurônios noradrenérgicos, levando a inibição de neurônios ligados a vigília. TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; PGD2: prostaglandina D2.

Fonte: (Adaptado de OBAL; KRUEGER, 2003).

Além disso, IL-1 e TNF- α atuam ativando o gene do fator nuclear kappa B (NF- κ B), fator de transcrição que regula positivamente a transcrição de IL-1 e TNF- α , além de ser considerado um fator indutor de sono (KRUEGER, 2008; KRUEGER et al., 2001). Já foi visto que inibir NF- κ B leva a diminuição do sono espontâneo (KUBOTA et al., 2000).

Os mecanismos de indução ao sono de outras citocinas não foram bem descritos ainda. Sabe-se que o IFN- α inibe a produção de hipocretina pelo hipotálamo lateral, podendo contribuir para a inibição da ativação cortical (WALEH et al., 2001).

4.2.2.2 Citocinas e o eixo HPA

Além das infecções, eventos estressores também são responsáveis pela alteração no sono e no padrão de citocinas, podendo influenciar a resposta imune, estabelecendo uma relação neuroendocrinoimunológica entre o sistema imune e o SNC. Estímulos estressores desencadeiam uma resposta adaptativa do organismo. Com a ativação do eixo HPA, a partir do estresse, ocorre a liberação de cortisol e, então, alteração no padrão de citocinas liberadas por células imunes. Dependendo de quais citocinas são secretadas, a resposta imune é polarizada para o perfil T helper 1 (Th1), levando à secreção principalmente de IFN- γ e TNF- α , ou T helper 2 (Th2), com a secreção de IL-4, IL-9 e IL-13, principalmente (ALVES; PALERMO-NETO, 2007).

A presença do cortisol favorece a polarização da resposta imune para o perfil Th2 e aumenta a suscetibilidade a alergias e doenças autoimunes, pela resposta humoral, mediada por anticorpos. Já nos quadros de estresse crônico, a constante liberação do cortisol, que possui ação anti-inflamatória e imunossupressora, inibe a polarização da resposta imune para o perfil Th1 e, conseqüentemente, inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando a uma maior suscetibilidade a infecções (ALVES; PALERMO-NETO, 2007; MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

A restrição de sono é considerada um evento estressor, no qual ocorre ativação do eixo HPA e conseqüente aumento nos níveis de cortisol (HAIRSTON et al., 2001; PALMA et al., 2007). Dessa forma, a restrição de sono de forma aguda pode aumentar as chances de alergias e doenças autoimunes, enquanto estar restrito de sono de forma crônica pode aumentar as chances de infecção (ALVES; PALERMO-NETO, 2007; MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

Há ainda, outras evidências da relação entre o eixo HPA e as citocinas na modulação do sono. O CRH é considerado um indutor de vigília, sendo capaz de antagonizar o aumento de NREM induzido por IL-1 (OPP; IMERI, 2001). Já foi visto

que, em ratos que possuem deficiência na produção e secreção de CRH e têm hipotativação do eixo HPA, ocorre o aumento no tempo de SOL, em relação a animais controle (OPP, 1997). Além disso, um estudo mostrou que ratos submetidos à retirada da glândula suprarrenal, apresentaram menores níveis de IL-6, em comparação com animais controle (ZHOU et al., 1993). Essa relação parece ser bidirecional, já que foi demonstrado que IL-6 pode aumentar os níveis de ACTH e cortisol (ARMSTRONG; KLEIN, 2001).

4.3 Relação entre citocinas e depressão

O aumento de citocinas pró-inflamatórias no SNC, que pode ser causado pela restrição de sono, já foi relacionado com o desenvolvimento da neuroinflamação, levando a condições prejudiciais ao SNC (MOTIVALA et al., 2005). Uma das condições associadas ao aumento de citocina pró-inflamatória é o desenvolvimento do transtorno depressivo maior (TDM), a depressão (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006), sendo essa associação muito descrita na literatura e de extrema importância, visto que a depressão é uma doença incapacitante muito incidente e que muitas vezes é subestimada (MURRAY; LOPEZ, 1996).

Uma evidência da associação entre depressão e aumento de citocinas pró-inflamatórias é que o comportamento doente induzido por essas citocinas apresenta características muito semelhantes às observadas na depressão, como anedonia, anorexia e alterações no sono (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006).

Diversos estudos demonstraram que indivíduos com TDM apresentaram aumento nas concentrações séricas e plasmáticas de IL-6 (ALESCI et al., 2005; MUSSELMAN et al., 2001; PIKE; IRWIN, 2006; SLUZEWSKA et al., 1995) e de proteína C reativa (PCreat), proteína de fase aguda considerada como um importante marcador de quadros inflamatórios (FORD; ERLINGER, 2004). Já foi observado também o aumento em outros marcadores de inflamação, como moléculas de adesão (MOTIVALA et al., 2005).

Pacientes com depressão grave apresentaram níveis mais elevados de IL-1 no fluido cerebrospinal, em comparação com indivíduos controle, o que demonstra a

presença da citocina pró-inflamatória no SNC, podendo participar do quadro de depressão (LEVINE et al., 1999).

Também foi demonstrado que indivíduos que apresentaram estado de humor depressivo tiveram um subsequente aumento nos níveis de IL-6, o que estimularia um quadro inflamatório, indicando uma possível comunicação bidirecional entre a depressão e a inflamação (ROHLEDER; MILLER, 2008).

Esses dados ajudam a explicar a alta incidência de TDM em pacientes com doenças inflamatórias crônicas (DANTZER et al., 2008) e o alto risco de pacientes com TDM desenvolverem outras doenças (ROHLEDER; MILLER, 2008). O aumento no risco de doenças cardiovasculares em homens com TDM, por exemplo, pode ser explicado pelo aumento de PCreat (FORD; ERLINGER, 2004).

O IFN- α , citocina pró-inflamatória que induz a liberação de IL-1 e IL-6, é muito utilizado como terapia em doenças infecciosas crônicas e no tratamento do câncer (PRATHER et al., 2009; RAISON; CAPURON; MILLER, 2006). Apesar de seu uso, vários estudos demonstraram que, pacientes submetidos ao tratamento com IFN- α apresentaram sintomas de TDM (BARANYI et al., 2013; CONVERSANO et al., 2015; MUSSELMAN et al., 2001; PRATHER et al., 2009).

Já foi demonstrado que, pacientes tratados com IFN- α e que apresentaram TDM, também tiveram aumento nos níveis de IL-6 (BONACCORSO et al., 2001; WICHES et al., 2007), sendo que, em um dos estudos, esse aumento precedeu os sintomas de depressão (PRATHER et al., 2009).

Utilizando-se a ressonância magnética funcional associada a uma tarefa visuoespacial, demonstrou-se que pacientes submetidos ao tratamento com IFN- α apresentaram maior atividade do córtex cingulado anterior, em comparação com indivíduos controle, o que indica que esses pacientes seriam mais sensíveis a eventos negativos e conflitos (CAPURON et al., 2005).

Outro estudo que utilizou exame de imagem, mostrou que pacientes que passaram pela terapia com IFN- α apresentaram aumento no metabolismo dos núcleos da base do cérebro, relacionado com queixas de fadiga, sintoma comum em pacientes depressivos e no comportamento doentio (CAPURON et al., 2007).

Um dos possíveis mecanismos de indução à depressão realizado pelas citocinas é a hiperativação do eixo HPA, o que acontece comumente em pacientes com TDM (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006). Existem receptores de citocinas em todo o eixo HPA, logo, a presença de citocinas no SNC leva à constante ativação desse eixo (SILVERMAN et al., 2005). As citocinas também estimulam a secreção de CRH, o que regula positivamente o eixo, levando a maior liberação de ACTH e cortisol (CAPURON; MILLER, 2004; OWENS; NEMEROFF, 1991). Demonstrou-se que, indivíduos com TDM apresentaram aumento na concentração de CRH no fluido cerebrospinal e aumento na expressão de CRH no hipotálamo (OWENS; NEMEROFF, 1993).

Além disso, citocinas pró-inflamatórias no SNC alteram o metabolismo de neurotransmissores, principalmente de monoaminas relacionadas à depressão, como 5-HT, NA e dopamina (DA) (CAPURON; MILLER, 2004; DUNN; WANG; ANDO, 1999). Já foi visto, em ratos, que a injeção intracerebral de IFN- α leva à redução de 5-HT em várias regiões do cérebro, e à redução de NA no córtex frontal (KAMATA et al., 2000). Outro estudo demonstrou que a administração de IFN- α durante cinco dias, em camundongos, resultou na diminuição dos níveis de DA no cérebro dos animais (SHUTO et al., 1997).

Uma das hipóteses da alteração no metabolismo de 5-HT, é a de que as citocinas pró-inflamatórias, principalmente o IFN- α , ativam a indolamina-2,3-dioxigenase, enzima que utiliza o triptofano, aminoácido essencial precursor da 5-HT, como substrato para formação de outros metabólitos, diminuindo a quantidade de triptofano viável para a produção de 5-HT (CAPURON; MILLER, 2004; MELLOR; MUNN, 1999).

O IFN- α também atua inibindo a atividade dopaminérgica em algumas áreas específicas do cérebro, levando a alterações no metabolismo de DA. Isso parece estar relacionado com a fadiga e os distúrbios de sono apresentados pelos pacientes com depressão (CAPURON; MILLER, 2004).

Foi demonstrado também que a ativação de NF κ B no SNC, que ocorre a partir da ação das citocinas IL-1 e TNF- α , está relacionada com os efeitos de afastamento social e diminuição da ingestão de alimentos, observados na depressão (NADJAR et al., 2005).

Um dos fatores de risco para o desenvolvimento do TDM é o estresse psicológico, que promove a ativação de citocinas pró-inflamatórias e de suas vias de sinalização. Os distúrbios de sono podem ser considerados uma forma de estresse psicológico, levam ao aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e parecem contribuir para a associação entre inflamação e depressão (RAISON; CAPURON; MILLER, 2006; PRATHER et al., 2009). Já foi observada a relação entre aumento de IL-6, o comportamento depressivo e baixa qualidade de sono (PRATHER et al., 2009).

A alteração no sono é um dos sintomas presente no TDM, podendo se apresentar como insônia ou como sonolência excessiva (CHELLAPPA; ARAÚJO, 2007). Despertar precoce, sono não restaurador, despertares noturnos e redução no tempo de sono são queixas frequentes em pacientes com TDM, sendo que a dificuldade para iniciar o sono também é relatada. Alguns pacientes também apresentam a sonolência excessiva, embora isso seja menos comum (LUCCHESI et al., 2005).

Já foi demonstrado que pacientes com TDM apresentam alteração no EEG, caracterizadas pela diminuição de sono NREM, especialmente do SOL, e pelo aumento de tempo e densidade de sono REM. Ocorre redução do tempo de latência de sono REM, principalmente no primeiro período de REM da noite, possivelmente pela hiperatividade colinérgica no SNC. Observa-se diminuição do tempo total e da eficiência do sono, pelo aumento da latência do sono, despertar precoce e despertares noturnos (GANN et al., 2004; LUCCHESI et al., 2005; RIEMANN; BERGER; VODERHOLZER, 2001).

Existem diversas hipóteses sobre como as alterações de sono e a depressão estão relacionadas (CHELLAPPA; ARAÚJO, 2007). Em uma delas, a depressão parece estar associada com alterações no ritmo circadiano e, conseqüentemente, com alterações no sono. Pacientes com TDM apresentaram alteração no ritmo circadiano, resultando numa liberação de IL-6 desregulada, em comparação com indivíduos controle (ALESCI et al., 2005). Acredita-se que pacientes depressivos durmam em tempo biológico inadequado, o que leva a uma desregulação de funções biológicas (WIRZ-JUSTICE; VAN DEN HOOFDACKER, 1999).

A presença dos distúrbios de sono está associada ao desenvolvimento da neuroinflamação, por meio da alteração no padrão de citocinas (MOTIVALA et al.,

2005), além de aumentar o risco de depressão induzida pelo IFN- α em pacientes que passam por esse tratamento e apresentam distúrbios de sono (FRANZEN et al., 2010).

A privação de sono, total ou parcial, mostrou-se capaz de aumentar os níveis de PCreat (MEIER-EWERT et al., 2004), e das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α (VGONTZAS et al., 2004), aumentando o risco de inflamação e podendo contribuir para o desenvolvimento ou agravamento do TDM.

Estudos epidemiológicos mostram que, indivíduos que apresentam insônia têm maior risco de desenvolver TDM, em comparação a indivíduos que não apresentam esse distúrbio de sono (BRESLAU et al., 1996; FORD; KAMEROW, 1989; RIEMANN; VODERHOLZER, 2002). Um estudo longitudinal mostrou que a insônia precedeu o desenvolvimento do TDM em até 50% dos indivíduos, indicando comorbidade entre a insônia e a depressão (BUYSSE et al., 2008).

Um estudo mostrou que em quadros neoplásicos, além da maior produção de IL-1 e TNF- α , também pode ocorrer aumento nos níveis de IL-6, o que por si só já se relaciona ao possível desenvolvimento do comportamento depressivo (LEBEÑA et al., 2014). Logo, o quadro neoplásico associado a restrição de sono pode propiciar o desenvolvimento do TDM, levando a um pior prognóstico da doença de base. Em casos de pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com IFN- α , isso pode se agravar ainda mais (MUSSELMAN et al., 2001; PRATHER et al., 2009).

Assim, solucionar os distúrbios de sono pode ser uma importante medida para diminuição da incidência do TDM relacionado à neuroinflamação, além de prevenir o aumento da morbidade e mortalidade causadas pelo transtorno (FORD; KAMEROW, 1989).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da revisão bibliográfica realizada, foi possível concluir que:

- Existe uma comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central e o sistema imune. A privação ou restrição de sono pode causar alterações no sistema imune, entre elas, aumentar a suscetibilidade a infecções, alterar atividade e número de leucócitos e alterar o padrão de secreção de citocinas.

- As citocinas pró-inflamatórias atuam como fatores indutores de sono, e entre elas estão IL-1 e TNF- α . Essas citocinas podem induzir ao sono a partir da interação com núcleos neuronais ligados ao sono ou à vigília, pela interação com neurotransmissores, pela estimulação de outros fatores indutores de sono, ou pela ativação de fatores de transcrição específicos.

- A restrição ou privação de sono pode alterar o padrão de citocinas pró ou anti-inflamatórias, sendo que o aumento de citocinas pró-inflamatórias é comumente observado.

- A privação de sono pode levar à estimulação do eixo HPA e o aumento de cortisol, o qual inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando a uma maior suscetibilidade a infecções.

- A alteração no sono pode se relacionar com o desenvolvimento do TDM, pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, sendo muito frequente nesses casos a presença de IL-6 e IL-1, além da ativação do eixo HPA. Assim, doenças inflamatórias e outras condições que causam o aumento de citocinas pró-inflamatórias, relacionadas a privação ou restrição de sono, podem propiciar o desenvolvimento do TDM.

- Prezar por uma boa qualidade de sono e manter a higiene do sono pode ajudar na prevenção e diminuição de efeitos prejudiciais ao SNC, relacionados ao aumento de citocinas pró-inflamatórias.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 536 p.

ALESCI, Salvatore et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 5, p. 2522-2530, 2005.

ALÓE, Flávio; DE AZEVEDO, Alexandre P.; HASAN, Rosa. Sleep-wake cycle mechanisms. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, Supl I, p. 33-39, 2005.

ALVARENGA, Tathiana A. et al. Paradoxical sleep deprivation impairs acquisition, consolidation, and retrieval of a discriminative avoidance task in rats. **Neurobiology of learning and memory**, v. 90, n. 4, p. 624-632, 2008.

ALVES, Glaucie J.; PALERMO-NETO, João. Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 4, p. 363-369, 2007.

ALVES, Rosana S. C. et al. A melatonina e o sono em crianças. **Pediatria (São Paulo)**, v. 20, n. 2, p. 100-105, 1998.

ARMSTRONG, Matthew D.; KLEIN, John R. Immune-endocrine interactions of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis: integration, communication and homeostasis. **Archivum immunologiae et therapiae experimentalis**, v. 49, n. 3, p. 231-237, 2000.

ASERINSKY, Eugene; KLEITMAN, Nathaniel. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. **Science**, v. 118, n. 3062, p. 273-274, 1953.

ASPELUND, Aleksanteri et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. **The Journal of experimental medicine**, v. 212, n. 7, p. 991-999, 2015.

AXELIN, Anna et al. Effects of pain management on sleep in preterm infants. **European Journal of Pain**, v. 14, n. 7, p. 752-758, 2010.

BARANYI, Andreas et al. A biopsychosocial model of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. **Psychotherapy and psychosomatics**, v. 82, n. 5, p. 332-340, 2013.

BONACCORSO, Stefania et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. **Psychiatry research**, v. 105, n. 1, p. 45-55, 2001.

BONNET, Michael H.; ARAND, Donna L. We are chronically sleep deprived. **Sleep**, v. 18, p. 908-911, 1995.

BRESLAU, Naomi et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. **Biological psychiatry**, v. 39, n. 6, p. 411-418, 1996.

BRYANT, Penelope A.; TRINDER, John; CURTIS, Nigel. Sick and tired: does sleep have a vital role in the immune system?. **Nature Reviews Immunology**, v. 4, n. 6, p. 457-467, 2004.

BUSTAMANTE, Guilherme Oliveira. Monitorização polissonográfica – aspectos gerais. **Medicina (Ribeirao Preto)**, v. 39, n. 2, p. 169-184, 2006.

BUYSSE, Daniel J. et al. Prevalence, course, and comorbidity of insomnia and depression in young adults. **Sleep**, v. 31, n. 4, p. 473-480, 2008.

CAJOCHEN, Christian; CHELLAPPA, Sarah; SCHMIDT, Christina. What keeps us awake? – the role of clocks and hourglasses, light, and melatonin. **International review of neurobiology**, v. 93, p. 57-90, 2010.

CAPURON, Lucile; MILLER, Andrew H. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon- α . **Biological psychiatry**, v. 56, n. 11, p. 819-824, 2004.

CAPURON, Lucile et al. Anterior cingulate activation and error processing during interferon-alpha treatment. **Biological psychiatry**, v. 58, n. 3, p. 190-196, 2005.

CAPURON, Lucile et al. Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon- α therapy. **Neuropsychopharmacology**, v. 32, n. 11, p. 2384-2392, 2007.

CHELLAPPA, Sarah L.; ARAÚJO, John F. Sleep and sleep disorders in depression. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 34, n. 6, p. 285-289, 2007.

CHOKROVERTY, S. Overview of sleep & sleep disorders. **Indian Journal of Medical Research**, v. 131, p. 126-140, 2010.

CONVERSANO, Ciro et al. Interferon α therapy in patients with chronic hepatitis C infection: quality of life and depression. **Hematology reports**, v. 7, n. 1, p. 5-8, 2015.

DANTZER, Robert. Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. **European journal of pharmacology**, v. 500, n. 1, p. 399-411, 2004.

DANTZER, Robert et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. **Nature reviews neuroscience**, v. 9, n. 1, p. 46-56, 2008.

DICKSTEIN, Jodi B. et al. Intracerebroventricular injection of TNF- α promotes sleep and is recovered in cervical lymph. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 276, n. 4, p. R1018-R1022, 1999.

DINGES, David F. et al. Leukocytosis and natural killer cell function parallel neurobehavioral fatigue induced by 64 hours of sleep deprivation. **Journal of Clinical Investigation**, v. 93, n. 5, p. 1930-1939, 1994.

DRAKE, Christopher L. et al. Effects of an experimentally induced rhinovirus cold on sleep, performance, and daytime alertness. **Physiology & behavior**, v. 71, n. 1, p. 75-81, 2000.

DUMAINE, Jennifer E.; ASHLEY, Noah T. Acute sleep fragmentation induces tissue-specific changes in cytokine gene expression and increases serum corticosterone concentration. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 308, n. 12, p. R1062-R1069, 2015.

DUNN, Adrian J.; WANG, Jianping; ANDO, Tetsuya. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. **Cytokines, stress, and depression**, p. 117-127, 1999.

FANG, Jidong; WANG, Ying; KRUEGER, James M. Effects of interleukin-1 β on sleep are mediated by the type I receptor. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 274, n. 3, p. R655-R660, 1998.

FANG, Jidong; WANG, Ying; KRUEGER, James M. Mice lacking the TNF 55 kDa receptor fail to sleep more after TNF- α treatment. **The Journal of neuroscience**, v. 17, n. 15, p. 5949-5955, 1997.

FORD, Daniel E.; KAMEROW, Douglas B. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders: an opportunity for prevention?. **Journal of the American Medical Association**, v. 262, n. 11, p. 1479-1484, 1989.

FORD, Daniel E.; ERLINGER, Thomas P. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Archives of Internal Medicine**, v. 164, n. 9, p. 1010-1014, 2004.

FRANZEN, Peter L. et al. Poor sleep quality predicts onset of either major depression or subsyndromal depression with irritability during interferon-alpha treatment. **Psychiatry research**, v. 177, n. 1, p. 240-245, 2010.

GANN, Horst et al. Polysomnographic comparison between patients with primary alcohol dependency during subacute withdrawal and patients with a major depression. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 254, n. 4, p. 263-271, 2004.

GASPAR, S.; MORENO, C.; MENNA-BARRETO, Luiz. Os plantões médicos, o sono e a ritmicidade biológica. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 44, n. 3, p. 239-245, 1998.

GRAVEN, Stanley. Sleep and brain development. **Clinics in perinatology**, v. 33, n. 3, p. 693-706, 2006.

GUDEWILL, Susanne et al. Nocturnal plasma levels of cytokines in healthy men. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 424, p. 53-56, 1992.

HAIRSTON, Ilana S. et al. Sleep deprivation elevates plasma corticosterone levels in neonatal rats. **Neuroscience letters**, v. 315, n. 1, p. 29-32, 2001.

HARPER, David G.; TORNATZKY, Walter; MICZEK, Klaus A. Stress induced disorganization of circadian and ultradian rhythms: comparisons of effects of surgery and social stress. **Physiology & behavior**, v. 59, n. 3, p. 409-419, 1996.

HART, Benjamin L. Biological basis of the behavior of sick animals. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 12, n. 2, p. 123-137, 1988.

HOGAN, Dale et al. Interleukin-6 alters sleep of rats. **Journal of neuroimmunology**, v. 137, n. 1, p. 59-66, 2003.

IMERI, Luca; OPP, Mark R. How (and why) the immune system makes us sleep. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 3, p. 199-210, 2009.

IRWIN, Michael. Effects of sleep and sleep loss on immunity and cytokines. **Brain, behavior, and immunity**, v. 16, n. 5, p. 503-512, 2002.

IRWIN, Michael et al. Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. **Psychosomatic medicine**, v. 56, n. 6, p. 493-498, 1994.

JEAN-LOUIS, Girardin et al. Sleep duration, illumination, and activity patterns in a population sample: effects of gender and ethnicity. **Biological psychiatry**, v. 47, n. 10, p. 921-927, 2000.

KAMATA, Mitsuhiro et al. Effect of single intracerebroventricular injection of α -interferon on monoamine concentrations in the rat brain. **European Neuropsychopharmacology**, v. 10, n. 2, p. 129-132, 2000.

KANG, Won S. et al. REM sleep deprivation increases the expression of interleukin genes in mice hypothalamus. **Neuroscience letters**, v. 556, p. 73-78, 2013.

KAPSIMALIS, Fotis et al. Cytokines and pathological sleep. **Sleep medicine**, v. 9, n. 6, p. 603-614, 2008.

KRUEGER, James M. The role of cytokines in sleep regulation. **Current pharmaceutical design**, v. 14, n. 32, p. 3408-3416, 2008.

KRUEGER, James M.; MAJDE, Jeannine A. Microbial products and cytokines in sleep and fever regulation. **Critical Reviews in Immunology**, v. 14, n. 3-4, p. 355-379, 1994.

KRUEGER, James M. et al. The role of cytokines in physiological sleep regulation. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 933, n. 1, p. 211-221, 2001.

KUBOTA, Takeshi et al. Nuclear factor- κ B inhibitor peptide inhibits spontaneous and interleukin-1 β -induced sleep. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 279, n. 2, p. R404-R413, 2000.

LANCEL, Marike et al. Lipopolysaccharide increases EEG delta activity within non-REM sleep and disrupts sleep continuity in rats. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 268, n. 5, p. R1310-R1318, 1995.

LANGE, Tanja et al. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. **Psychosomatic medicine**, v. 65, n. 5, p. 831-835, 2003.

LEBEÑA, Andrea et al. Melanoma tumors alter proinflammatory cytokine production and monoamine brain function, and induce depressive-like behavior in male mice. **Behavioural brain research**, v. 272, p. 83-92, 2014.

LENT, Roberto (Coord). **Neurociência da mente e do comportamento**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015, 356 p.

LEPROULT, Rachel et al. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. **Sleep**, v. 20, n. 10, p. 865-870, 1997.

LEVINE, Joseph. et al. Cerebrospinal cytokine levels in patients with acute depression. **Neuropsychobiology**, v. 40, n. 4, p. 171-176, 1999.

LORTON, Dianne et al. Bidirectional communication between the brain and the immune system: implications for physiological sleep and disorders with disrupted sleep. **Neuroimmunomodulation**, v. 13, n. 5-6, p. 357-374, 2007.

LUCCHESI, Ligia M. et al. Sleep in psychiatric disorders. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, p. 27-32, 2005.

MACKIEWICZ, Mirosław et al. Modulation of IL-1 [beta] gene expression in the rat CNS during sleep deprivation. **Neuroreport**, v. 7, n. 2, p. 529-533, 1996.

MAJDE, Jeannine A.; KRUEGER, James M. Links between the innate immune system and sleep. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 116, n. 6, p. 1188-1198, 2005.

MARQUES-DEAK, Andrea; STERNBERG, Esther. Psychoneuroimmunology: the relation between the central nervous system and the immune system. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n. 3, p. 143-144, 2004.

MARTINEZ, Denis; LENZ, Maria do Carmo Sfreddo; MENNA-BARRETO, Luiz. Diagnóstico dos transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. 3, p. 173-80, 2008.

MARTINS, Paulo José Forcina; MELLO, Marco Túlio de; TUFIK, Sergio. Exercício e sono. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 7, n. 1, p. 28-36, 2001.

MEIER-EWERT, Hans K. et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 43, n. 4, p. 678-683, 2004.

MELLO, Marco Tulio et al. Sleep patterns and sleep-related complaints of Brazilian interstate bus drivers. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 33, n. 1, p. 71-7, 2000.

MELLOR, Andrew L.; MUNN, David H. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation?. **Immunology today**, v. 20, n. 10, p. 469-473, 1999.

MIRÓ, Elena; CANO-LOZANO, M. C.; BUELA-CASAL, Gualberto. Electrodermal activity during total sleep deprivation and its relationship with other activation and performance measures. **Journal of Sleep Research**, v. 11, n. 2, p. 105-112, 2002.

MOLDOFSKY, Harvey et al. Effects of sleep deprivation on human immune functions. **The FASEB Journal**, v. 3, n. 8, p. 1972-1977, 1989.

MOHREN, Danielle C. L. et al. Prevalence of common infections among employees in different work schedules. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 44, n. 11, p. 1003-1011, 2002.

MOTIVALA, Sarosh J. et al. Inflammatory markers and sleep disturbance in major depression. **Psychosomatic medicine**, v. 67, n. 2, p. 187-194, 2005.

MULLINGTON, Janet et al. Dose-dependent effects of endotoxin on human sleep. **American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 278, n. 4, p. R947-R955, 2000.

MURRAY, Christopher J. L.; LOPEZ, Alan D. Evidence-based health policy – lessons from the Global Burden of Disease Study. **Science**, v. 274, n. 5288, p. 740, 1996.

MUSSELMAN, Dominique L. et al. Higher than normal plasma interleukin-6 concentrations in cancer patients with depression: preliminary findings. **American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 8, p. 1252-1257, 2001.

MUSSELMAN, Dominique L. et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 13, p. 961-966, 2001.

NADJAR, Agnes et al. Inactivation of the cerebral NFκB pathway inhibits interleukin-1β-induced sickness behavior and c-Fos expression in various brain nuclei. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, n. 8, p. 1492-1499, 2005.

NETO, Júlio Anselmo Sousa; DE CASTRO, Bruno Freire. Melatonina, ritmos biológicos e sono-uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 44, n. 1, p. 5-11, 2008.

OBAL JR, Ferenc; KRUEGER, James M. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. **Frontiers in bioscience: a journal and virtual library**, v. 8, p. 520-550, 2003.

OPP, Mark R. Cytokines and sleep. **Sleep medicine reviews**, v. 9, n. 5, p. 355-364, 2005.

OPP, Mark R. Rat strain differences suggest a role for corticotropin-releasing hormone in modulating sleep. **Physiology & behavior**, v. 63, n. 1, p. 67-74, 1997.

OPP, Mark R.; IMERI, Luca. Rat strains that differ in corticotropin-releasing hormone production exhibit different sleep-wake responses to interleukin 1. **Neuroendocrinology**, v. 73, n. 4, p. 272-284, 2001.

OPP, Mark R.; KRUEGER, James M. Sleep and immunity. **Brain, behavior, and immunity**, v. 47, p. 1-3, 2015.

OPP, Mark R.; TOTH, Linda A. Neural-immune interactions in the regulation of sleep. **Frontiers in Bioscience**, v. 8, n. 2, p. 768-779, 2003.

OWENS, Michael J.; NEMEROFF, Charles B. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. **Pharmacological Reviews**, v. 43, n. 4, p. 425-473, 1991.

OWENS, Michael J.; NEMEROFF, Charles B. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of affective and anxiety disorders: laboratory and clinical studies. **Ciba Foundation Symposium**, v. 172, p. 296-308, 1993.

PALMA, Beatriz Duarte et al. Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, Supl I, p. S33-8, 2007.

PALMBLAD, Jan et al. Stressor exposure and immunological response in man: interferon-producing capacity and phagocytosis. **Journal of psychosomatic research**, v. 20, n. 3, p. 193-199, 1976.

PERON, J. P. S. et al. Central Nervous System Resident Cells in Neuroinflammation: A Brave New World. **INTECH Open Access Publisher**, p. 173-191, 2012.

PHILIP, P. et al. Simple reaction time, duration of driving and sleep deprivation in young versus old automobile drivers. **Journal of Sleep research**, v. 8, n. 1, p. 9-14, 1999.

PIKE, Jennifer L.; IRWIN, Michael R. Dissociation of inflammatory markers and natural killer cell activity in major depressive disorder. **Brain, behavior, and immunity**, v. 20, n. 2, p. 169-174, 2006.

PORKKA-HEISKANEN, Tarja; ZITTING, K.-M.; WIGREN, H.-K. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. **Acta physiologica**, v. 208, n. 4, p. 311-328, 2013.

PRATHER, Aric A. et al. Cytokine-induced depression during IFN- α treatment: the role of IL-6 and sleep quality. **Brain, behavior, and immunity**, v. 23, n. 8, p. 1109-1116, 2009.

RAISON, Charles L.; CAPURON, Lucile; MILLER, Andrew H. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. **Trends in immunology**, v. 27, n. 1, p. 24-31, 2006.

RIEMANN, Dieter; BERGER, Mathias; VODERHOLZER, Ulrich. Sleep and depression – results from psychobiological studies: an overview. **Biological psychology**, v. 57, n. 1, p. 67-103, 2001.

RIEMANN, Dieter; VODERHOLZER, Ulrich. Primary insomnia: a risk factor to develop depression?. **Journal of affective disorders**, v. 76, n. 1, p. 255-259, 2003.

ROFFWARG, Howard P.; MUZIO, Joseph N.; DEMENT, William C. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. **Science**, v. 152, n. 3722, p. 604-619, 1966.

ROHLEDER, Nicolas; MILLER, Gregory E. Acute deviations from long-term trait depressive symptoms predict systemic inflammatory activity. **Brain, behavior, and immunity**, v. 22, n. 5, p. 709-716, 2008.

SANTOS, Eduardo H. R. et al. Sleep and sleepiness among Brazilian shift-working bus drivers. **Chronobiology international**, v. 21, n. 6, p. 881-888, 2004.

SANTOS-SILVA, Rogerio et al. Increasing trends of sleep complaints in the city of Sao Paulo, Brazil. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 6, p. 520-524, 2010.

SHEERAN, P.; HALL, G. M. Cytokines in anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, v. 78, n. 2, p. 201-219, 1997.

SHOHAM, Shai et al. Effects of muramyl dipeptide on sleep, body temperature and plasma copper after intracerebral ventricular administration. **Brain research**, v. 419, n. 1, p. 223-228, 1987.

SHUTO, Hideki et al. Repeated interferon- α administration inhibits dopaminergic neural activity in the mouse brain. **Brain research**, v. 747, n. 2, p. 348-351, 1997.

SILVERMAN, Marni N. et al. Immune modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis during viral infection. **Viral immunology**, v. 18, n. 1, p. 41-78, 2005.

SLUZEWSKA, A. et al. Interleukin-6 Serum Levels in Depressed Patients before and after Treatment with Fluoxetine. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 762, n. 1, p. 474-476, 1995.

SMITH, Andrew. Sleep, colds, and performance. **Sleep, arousal and performance**, p. 233-242, 1992.

SPÄTH-SCHWALBE, Ernst et al. Acute Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on Endocrine and Central Nervous Sleep Functions in Healthy Men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 83, n. 5, p. 1573-1579, 1998.

SPIEGEL, Karine; SHERIDAN, John F.; VAN CAUTER, Eve. Effect of sleep deprivation on response to immunization. **Journal of the American Medical Association**, v. 288, n. 12, p. 1471-1472, 2002.

TAISHI, Ping et al. Diurnal variations of interleukin-1 β mRNA and β -actin mRNA in rat brain. **Journal of neuroimmunology**, v. 75, n. 1, p. 69-74, 1997.

TOTH, Linda A. Immune-modulatory drugs alter *Candida albicans*-induced sleep patterns in rabbits. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 51, n. 4, p. 877-884, 1995.

TOTH, Linda A.; KRUEGER, James M. Alteration of sleep in rabbits by *Staphylococcus aureus* infection. **Infection and immunity**, v. 56, n. 7, p. 1785-1791, 1988.

TOTH, Linda A. et al. Sleep during experimental trypanosomiasis in rabbits. **Experimental Biology and Medicine**, v. 205, n. 2, p. 174-181, 1994.

TOTH, Linda A.; REHG, J. E.; WEBSTER, R. G. Strain differences in sleep and other pathophysiological sequelae of influenza virus infection in naive and immunized mice. **Journal of neuroimmunology**, v. 58, n. 1, p. 89-99, 1995.

TOTH, Linda A.; TOLLEY, Elizabeth A.; KRUEGER, James M. Sleep as a prognostic indicator during infectious disease in rabbits. **Experimental Biology and Medicine**, v. 203, n. 2, p. 179-192, 1993.

TUFIK, S. **Medicina e biologia do sono**. 1. ed. São Paulo: Manole, 2008. 483 p.

TUFIK, Sergio et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. **Sleep medicine**, v. 11, n. 5, p. 441-446, 2010.

TUFIK, Sergio et al. Paradoxical sleep deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 81, n. 3, p. 521-538, 2009.

VAN CAUTER, Eve. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 34, n. 2, p. 45-53, 1990.

VGONTZAS, Alexandros N. et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. **The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 5, p. 2119-2126, 2004.

WALEH, N. S. et al. Modulation of the promoter region of prepro-hypocretin by α -interferon. **Gene**, v. 262, n. 1, p. 123-128, 2001.

WICHERS, Marieke C. et al. Interferon- α -induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. **Journal of psychosomatic research**, v. 62, n. 2, p. 207-214, 2007.

WIRZ-JUSTICE, Anna; VAN DEN HOOFDAKKER, Rutger H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go?. **Biological psychiatry**, v. 46, n. 4, p. 445-453, 1999.

ZHOU, Daohong et al. Exposure to physical and psychological stressors elevates plasma interleukin 6: relationship to the activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Endocrinology**, v. 133, n. 6, p. 2523-2530, 1993.