

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Camila Salimene Zoha

Milena Braz de Barros Martins

**DISTÚRBIOS DO SONO DECORRENTES DO TRANSTORNO DE
ANSIEDADE AGRAVADO PELA PANDEMIA DO COVID-19**

São Paulo

2022

Camila Salimene Zoha

Milena Braz de Barros Martins

**DISTÚRBIOS DO SONO DECORRENTES DO TRANSTORNO DE
ANSIEDADE AGRAVADO PELA PANDEMIA DO COVID-19**

Pré-projeto do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2022

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Zoha, Camila Salimene

Distúrbios do sono decorrentes do transtorno de ansiedade agravado pela pandemia do COVID-19 / Camila Salimene Zoha, Milena Braz de Barros Martins. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.
47 p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2022.

1. Covid-19 2. Distúrbios do início e da manutenção do sono 3. Neurotransmissores 4. Pandemias 5. Transtornos de ansiedade I. Martins, Milena Braz de Barros II. Xylaras, Beatriz Duarte Palma III. Centro Universitário São Camilo IV. Título

CDD: 616.8498

Camila Salimene Zoha

Milena Braz de Barros Martins

**DISTÚRBIOS DO SONO DECORRENTES DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE
AGRAVADO PELA PANDEMIA DO COVID-19**

São Paulo, maio de 2022

Beatriz Duarte Palma Xylaras

Professor Examinador

São Paulo

2022

RESUMO

O ser humano nasce e convive durante toda a vida em uma rede de relacionamento que se inicia por sua família e posteriormente escola, comunidade e trabalho. Estes ambientes proporcionam a evolução e desenvolvimento como indivíduo onde, as interações e relações promovem possibilidades de apoio em momentos de crise ou mudança e podem criar oportunidades e qualidade dos quesitos de subsistência como, as possibilidades de emprego, estudo, amizades, lazer e outros. Quando temos alguma interferência neste desenvolvimento por falta desta rede de relacionamento, podemos perceber algumas alterações no estado de humor que podem levar o indivíduo a desenvolver perturbações psicológicas, principalmente a ansiedade. A ansiedade e a preocupação estão associadas à inquietação, fadigabilidade, desconcentração, irritabilidade, tensão muscular e alterações no sono, como a dificuldade de mantê-lo regular ou até mesmo insônia, somada muitas vezes pelos sintomas físicos de cefaleia, dores musculares e taquicardia por desregulação de alguns neurotransmissores. A pandemia do COVID-19 possui planos de contingência que interferem na qualidade de vida de todos, uma vez que seu princípio é o isolamento social, o que dificulta a interação em uma rede de relacionamento, além de provocar medo e angústia. Esta revisão bibliográfica analisa e discute as informações mais recentes sobre o efeito da pandemia no estado emocional das pessoas e suas consequências no organismo humano por meio de pesquisas em banco de dados científicos e bibliotecas.

Palavras-chave: Sono, vigília, regulação homeostática, insônia, pandemia, covid-19, vacinas, transtorno de ansiedade, sistema imunológico, eletroencefalograma e neurotransmissor.

ABSTRACT

Human beings are born and live throughout their lives in a social network that begins with their family and later on in school, community and work. These environments provide evolution and development as an individual, where interactions and relationships promote possibilities of support in times of crisis or change and can create opportunities and quality of subsistence requirements such as the possibilities of employment, study, friendships, leisure, and others. When some interference in this development occurs due to the lack of this social network, we can observe changes in the mood state that can lead the individual to develop psychological disorders, especially anxiety. Anxiety and worry are associated with restlessness, irritability, muscle tension and changes in sleep, such as difficulty maintaining regular sleep or even insomnia, often combined with symptoms of headache, pain, and tachycardia due to dysregulation of some neurotransmitters. The COVID-19 pandemic has contingency plans that interfere with everyone's quality of life, since its principle is social isolation, which makes interaction in social networks harder, in addition to causing fear and anguish. This bibliographic review discusses the most recent information about the pandemic effects on the peoples' emotional state and its consequences on the human organism through research in scientific databases and libraries.

Keywords: Sleep, wakefulness, homeostatic regulation, insomnia, pandemic, covid-19, immunological system, anxiety disorder, electroencephalogram and neurotransmitter.

Sumário

Sumário

RESUMO	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVO	13
3. RELEVÂNCIA DO TRABALHO	14
4. METODOLOGIA	15
5. DESENVOLVIMENTO	16
I) O sono fisiológico	16
I.1. Estágios do sono	18
I.1.1. Vigília	18
I.1.2. Da Vigília para o sono NREM	19
I.1.3. Sono REM	20
I.2. Sistema de temporização	20
I.3. Regulação Homeostática	22
I.4. Citocinas e o sono	23
I.5. Insônia e suas consequências	24
I.6. Insônia na Pandemia do COVID-19	26
II) Transtorno de ansiedade generalizada	28
III) Qualidade do sono no transtorno de ansiedade generalizado	31
IV) Pandemia COVID-19	32
V) Impactos da pandemia no transtorno de ansiedade	34
VI) Correlação de Sistema Imunológico e Sono	38
6. CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é a chamada síndrome ansiosa pura, que pode ser constante e permanente. O indivíduo apresenta sinais de ansiedade, apreensão e preocupação excessiva por dias ou até mesmo meses em diferentes atividades e eventos da vida, sensações estas que são ditas de difícil controle. A ansiedade e a preocupação estão associadas à inquietação, fatigabilidade, desconcentração, irritabilidade, tensão muscular e alterações no sono, como a dificuldade de mantê-lo regular ou até mesmo insônia, advinda muitas vezes pelos sintomas físicos de cefaleia, dores musculares e taquicardia por desregulação de alguns neurotransmissores (DALGALRRONDO, 2018).

O estado ansioso pode ser agravado por diversos fatores ambientais, como já visto na população em casos de surtos e pandemias ocorridos na história, por exemplo, no Canadá e China em 2003 durante a SARS, bem como países da África Ocidental com o Ebola em 2014 e, mais atualmente, a pandemia do COVID-19, vírus descoberto primeiramente na China em dezembro 2019 (BROOKS et al., 2020). A partir disto, podemos entender o desenvolvimento de casos de somatização, processo pelo qual o indivíduo padece em seu corpo com sintomas físicos que não têm origem exclusiva de uma doença somente, mas se relacionam com sinais psicológicos, psicossociais e/ou interpessoais, dos quais provocam como sinais e sintomas as dores difusas, problemas gastrointestinais, fadiga e principalmente os distúrbios do sono, que são provocados pela ansiedade, depressão e irritabilidade (DALGALRRONDO, 2018).

O sono é processo fisiológico complexo e refinado pelo qual é feita a manutenção de vários mecanismos inerentes à sua homeostase, especialmente no sistema nervoso. Como exemplo, temos a síntese de novas sinapses neuronais, que fortalecem a memória e aprendizado, além da renovação do sistema imunológico todas as noites, protegendo o sistema imune e desempenhando papel imunoprotetor (BADARÓ; FONSECA; SANTOS, 2021). Quando há algum fator que impossibilita o seu bom funcionamento não temos um sono reparador, causando fadiga, déficit de

atenção seletiva, problemas em manter a memória de curto prazo, entre outros sinais. Um dos fatores que influenciam para um sono insuficiente e não reparador é o transtorno de ansiedade (LANGARITA-LLORENTE et al., 2019).

A pandemia do COVID-19, com seus planos de contingência interferiram ainda mais na qualidade de vida de todos, principalmente naqueles de vulnerabilidade social, provocando perturbações psicológicas. O plano no Brasil, por exemplo, teve como medida a quarentena que buscou separar e restringir a circulação de pessoas que já foram expostas à doença visando sua observação, além do isolamento social daqueles que ainda não foram contaminados buscando sua segurança e de toda a população para evitar a circulação do vírus (MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL, 2020). Esta medida de isolamento é fundamental para atenuar o contágio, mas, apesar de necessária, acarreta diversos impactos na saúde mental da população, uma vez que implica no cessar das atividades sociais dificultando a interação física, além de gerar a sensação de incerteza sobre a sua duração e a angústia por medo da morte, seja ela própria ou de seus próximos, aumentando assim, alguns transtornos mentais como ansiedade e depressão (BAJARDI et al., 2011; LIMA et al., 2020). Segundo um estudo realizado durante este período, 40,4% dos brasileiros sentiram-se tristes ou deprimidos com frequência, mas um percentual ainda maior, de 52,6% referiu se sentir ansioso ou nervoso sempre ou quase sempre e, além disso, o mesmo estudo mostra que, adultos brasileiros que antes não apresentavam problemas no sono, após a pandemia, 43,5% destes passaram a apresentar o problema, enquanto 48% daqueles que já apresentavam perturbações tiveram o agravamento da má qualidade do sono (BARROS et al., 2020).

Diversos estudos em seres humanos demonstram que a perda de sono altera muitos parâmetros imunológicos como por exemplo, a resposta de anticorpos às vacinas e muitos outros. Alterações no sono e suas síndromes como a insônia afetam os níveis circulantes de várias citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-6, que são essenciais para o desenvolvimento da resposta de fase aguda (KRYGER, 2015).

2. OBJETIVO

Realizar levantamento bibliográfico em bases de dados e bibliotecas científicas, sintetizando, analisando e discutindo as informações mais recentes sobre os distúrbios do sono advindos da ansiedade agravado pela pandemia do COVID-19 e como estes afetam nosso sistema imunológico.

3. RELEVÂNCIA DO TRABALHO

Quando o primeiro óbito por COVID-19 foi notificado no Brasil, em 17 de março de 2020, vinte dias após o registro do primeiro caso, a doença já havia sido declarada como pandêmica pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (BARROS et al., 2020).

Apesar do conhecimento existente, a dimensão da pandemia global é distinta, tal como os seus efeitos na população. Quando comparada com a Influenza, a COVID-19 parece apontar para maior taxa de mortalidade, especialmente junto das populações mais velhas ou com comorbidades e também para uma maior percentagem de infecções graves e críticas, que exigem o apoio de ventilação (MAIA; DIAS, 2020). Em decorrência disso, e dentre tantas outras medidas adotadas pelas autoridades, vale ressaltar o uso obrigatório de máscaras, distanciamento social, e até *lockdown*, o que implicou em mudanças na vida em sociedade tanto no âmbito financeiro quanto comportamental, além do impacto negativo na economia, nos altos níveis de desemprego e principalmente na saúde (BADARÓ et al., 2021).

A pandemia é um fenômeno sanitário que provocou um colapso total no mundo, intervindo em todas as áreas da vida e igualmente na saúde mental das pessoas, aumentando, dentre outros, níveis de ansiedade e depressão. Propício para que a ansiedade se manifeste, a pandemia pode então, agravar os quadros de transtorno de ansiedade através do provimento de incertezas, medo de adoecer ou que alguém próximo adoça, e até pela situação econômica e política do país (ROLIM, 2020).

Durante período da pandemia estudado, em que os casos confirmados de COVID-19 no Brasil ascenderam de 45.757 para 330.890, e as mortes, de 2.906 para 21.048, o sentimento frequente de depressão atingiu 40% dos adultos brasileiros, e a frequente sensação de ansiedade e nervosismo foi reportada por mais de 50% deles. Os sentimentos de tristeza e de ansiedade e os problemas do sono revelaram prevalências mais elevadas em adultos jovens, mulheres e pessoas com diagnóstico prévio de depressão (BARROS et al., 2020). Esta revisão tem como objetivo entender os impactos psicossociais associados ao confinamento e avaliação da qualidade de vida, especialmente no padrão de sono, pós flexibilização das normas restritivas.

4. METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão de literatura baseada no levantamento bibliográfico através do acervo digital do Centro Universitário São Camilo e de banco de dados digitais como: Google acadêmico, Pubmed, SciELO e livros. Como critério de inclusão, utilizamos apenas artigos completos que abordassem o tema sono, ansiedade e pandemia.

Esta revisão aborda publicações realizadas entre os anos de 2003 a 2022, onde os mais antigos foram utilizados para revisão da fisiologia do sono e a fisiopatologia da ansiedade e os mais atuais sobre a influência da pandemia sobre a sociedade. Para a pesquisa foram utilizados os seguintes descritores “sono”, “pandemia”, “COVID-19”, “transtorno de ansiedade”, “insônia”, “isolamento social”, “sistema imunológico”, “neurotransmissores”, “sleep”, “insomnia” e “immunological system” .

5. DESENVOLVIMENTO

I) O sono fisiológico

O sono é um dos processos fisiológicos mais complexos e refinados, onde se realiza a manutenção de vários mecanismos inerentes à sua homeostase, especialmente no sistema nervoso. Como exemplo, durante essa fase são feitas a síntese de novas sinapses neuronais que influenciam a memória, aprendizado e a renovação do sistema imunológico todas as noites, tendo um efeito imunoprotetor sobre o indivíduo. É composto por três fases que podem ser diferenciadas a partir de exames, como o Eletroencefalograma (EEG) e possui dois padrões: o sono sem movimento ocular rápido (NREM) e o sono com movimentos oculares rápidos (REM) (FERNANDES, 2006).

As redes neurais de sono e vigília são mutuamente inibitórias e contam com sistemas próprios interconectados, moduladas pelo sistema de temporização para a marcação do tempo e pelos neurônios produtores de hipocretina ou orexina no hipotálamo lateral; neuropeptídeo excitatório que estimula a liberação de acetilcolina (ACh) no prosencéfalo basal e tronco cerebral, importante para modulação sono-vigília (GOMES et al., 2010).

O estado de vigília é promovido pela ativação do sistema reticular ativador ascendente (SRAA) que é constituído por diversos núcleos colinérgicos e monoaminérgicos, como o tronco encefálico, hipotálamo posterior, núcleo basal de Meynert e o núcleo septal no diencéfalo, onde as estruturas colinérgicas estão localizadas no tronco cerebral: núcleos tegmentar pedunculopontino (TPP) e laterodorsal (TLD) – produtores de Acetilcolina (ACh) – e as estruturas monoaminérgicas compreendem o *locus coeruleus* (LC) – produtor da noradrenalina – núcleos da rafe (NRf) dorsal e mediano – produtor de serotonina – e os neurônios produtores da Dopamina (DA) na substância cinzenta periaquedutal (vPAG). Além destas, o diencéfalo possui estruturas como núcleo tuberomamilar (TMN) – produtor de histamina – e também o hipotálamo lateral – produtor de hipocretina – assim como

o núcleo basal de Meynert, do prosencéfalo basal (PB) que produz ACh e outros neurotransmissores (GOMES et al., 2010).

O sono NREM (do inglês, *non-rapid eye movement*) é composto por três etapas com graus crescentes de profundidade e com relaxamento muscular quando comparado à vigília, mas ainda com alguma tonicidade basal; este é iniciado pela ativação de neurônios serotoninérgicos da rafe também no tronco encefálico, do qual inibem a transmissão de impulsos sensoriais para o córtex cerebral e a atividade motora (FERNANDES, 2006).

Já o sono REM (do inglês, *rapid eye movement*), também chamado de sono dessincronizado ou paradoxal, é caracterizado pela atonia muscular além de movimentos corporais erráticos, principalmente na região da face e dos membros o que dá nome ao estágio (movimento rápido dos olhos), bem como a emissão de sons. O REM possui uma cascata de mecanismos e é desencadeado principalmente na porção lateral do núcleo reticular pontino oral, situado ventralmente ao *locus coeruleus*, onde a rede de neurônios do tronco encefálico promove a inibição do tônus muscular nesta fase, usando como principais neurotransmissores o glutamato e a acetilcolina (FERNANDES, 2006).

Cada fase tem consequência específicas no organismo; o sono NREM pode proporcionar uma restauração das células cerebrais enquanto o REM possui a interrupção da liberação de monoaminas, o que permite que os receptores destes neurotransmissores se recuperem para adquirir novamente a sensibilidade aos mesmos, o que é necessário para a regulação da aprendizagem e humor; por este motivo, na fase inicial da vida o estágio de sono REM permite o desenvolvimento adequado do cérebro (KRYGER, 2015).

As fases do sono são definidas por meio de sinais eletrofisiológicos em uma combinação de exames de Eletroencefalograma (EEG), Eletro-oculograma (EOG) e Eletromiograma (EMG), em um método padrão ouro chamado de polissonografia. O sono REM tem características de sinais da atividade elétrica cerebral dessincronizada no EEG, agrupamentos no EOG e tônus muscular baixo em EMG. Já o sono NREM

possui três estágios de ondas sincronizadas e de baixa frequência progressiva em EEG das quais tornam possíveis a diferenciação de seus estágios (KRYGER, 2015). No **quadro 1** temos um resumo dos neurotransmissores e suas funções na regulação de sono-vigília, para que possamos entender de forma mais objetiva a importância de cada um neste processo.

Quadro 1: Principais Neurotransmissores relacionados ao sono e suas funções

Neurotransmissor	Funções no ciclo sono-vigília
Acetilcolina	Promove dessincronização cortical - Atividade na vigília e no sono REM
Adenosina	Seu aumento na região extracelular advindo de atividade metabólica, inibe a atividade celular relacionada à vigília - Promove o sono
Dopamina	Atividade constante durante ciclo sono-vigília - Importante para geração de sono REM. Privação de sono REM leva uma super sensibilidade dopaminérgica
GABA	Importante para manutenção do sono de ondas lentas - Responsável pela inibição dos neurônios REM- <i>off</i> monoaminérgicos
Hipocretina	Relacionado a vigília, sua deficiência está relacionada com narcolepsia
Histamina	Ativação cortical por meio de projeções advindas do núcleo tuberomamilar. Relacionado com a vigília
Noradrenalina	Atividade decrescente da vigília e sono REM, apesar de ser estimulante cortical, não possui indução à vigília
Serotonina	Relacionada com a geração do sono - Seu acúmulo na vigília facilita o início do sono
Glutamato	Promove vigília por meio de neurônios do SARA no tronco encefálico
Glicina	Responsável pela atonia muscular característica do sono REM

Fonte: Adaptado de *Neurobiologia dos Transtornos Psiquiátricos – João Quevedo – 2019*

I.1. Estágios do sono

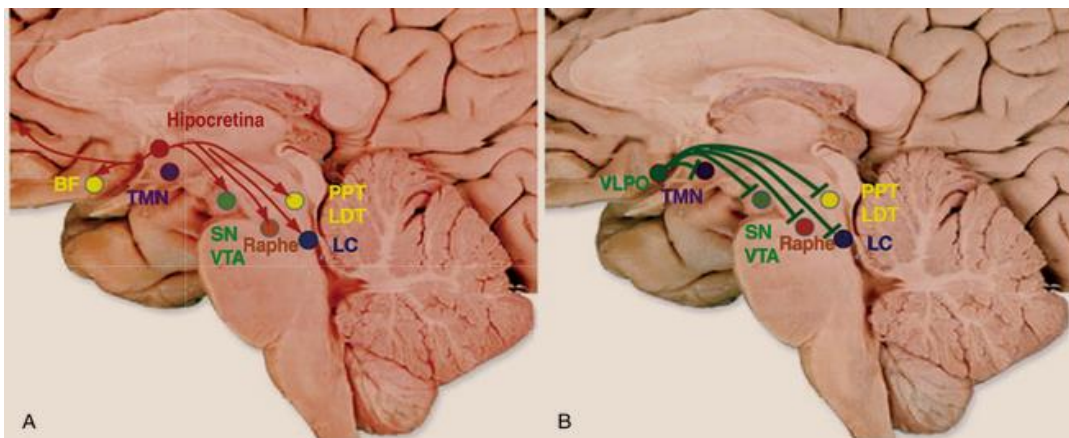
I.1.1. Vigília

Promovida pelo sistema ascendente de excitação do cérebro; o sistema ativador reticular (SAR) no tronco encefálico, possui inibidores dos neurônios geradores do sono e ativadores dos neurônios corticais por meio de projeções ascendentes no tálamo, hipotálamo e prosencéfalo basal (KRYGER, 2015).

A vigília prolongada resulta em acúmulo de adenosina no cérebro, principalmente no prosencéfalo basal, o que leva à sonolência por meio da inibição da atividade neuronal colinérgica, que é a promotora da vigília. A liberação de GABA e galanina por meio das células em maioria na área pré-óptica do hipotálamo (VLPO), iniciam o sono por meio da inibição das áreas envolvidas na vigília (KRYGER, 2015).

Na figura abaixo (Figura 1), temos em A os neurônios da hipocretina na área hipotalâmica lateral, que inervam todos os sistemas ascendentes de excitação, bem como o córtex cerebral, já em B, temos os neurônios da área pré-óptica ventrolateral (VLPO), que produzem o ácido gama-aminobutírico e galanina que inibem todos os sistemas de excitação durante o sono NREM (KRYGER, 2015).

Figura 1: BF, prosencéfalo basal; LC, locus coeruleus; LDT, núcleos de tegmento laterodorsal; PPT, pedunculopontino; SN, substância negra; TMN, núcleo túbero-mamário; VTA, área tegmentar ventral.



Fonte: Atlas Clínico da medicina do Sono, pág 72 – 2ª edição

I.1.2. Da Vigília para o sono NREM

Está associado com a inibição de SAR e a dissociação tálamo-cortical mediada pelo neurotransmissor inibitório GABA. Ao entrar no sono NREM, temos os estágios N1, N2 e N3, onde podemos registrar esta transição em exames como eletroencefalograma, onde este deixa de ter um padrão de ondas dessincronizadas e de baixa amplitude com predominância das ondas alfa (vigília), para ter um padrão de ondas sincronizadas e de alta amplitude. O estágio de N1 é um estado considerado transitório para N2 com predominância de ondas alfa de baixa frequência e alta amplitude; o N2 possui em sua maioria ondas teta e com presença elementos gráficos característicos como os de fusos do sono e complexos-K. O estágio N3 (sono de ondas lentas – SOL) é definido por um padrão de alta amplitude e por maior quantidade de ondas delta, que ocorrem principalmente na primeira metade da noite (KRYGER, 2015).

As características do sono NREM são a termorregulação ativa e diminuição da atividade muscular antigravitacional, onde sua característica é a prevalência de influência parassimpática com repouso da atividade simpática, mantendo a homeostase em um nível mais baixo e com pouco gasto de energia quando comparado à vigília (KRYGER, 2015).

I.1.3. Sono REM

Em EEG, é caracterizado por sinalização de ondas teta dessincronizadas com baixa amplitude, sendo semelhante ao estado de vigília com ondas em “dente de serra” (característica da onda obtida no traçado), hipotonia muscular e pode ser dividido em dois estágios: tônico e fásico (KRYGER, 2015). Este estágio é primariamente colinérgico, onde os neurônios na formação reticular estão ativos, chamados de “*REM-on*”, especialmente os do tegmento pontino, o que leva à ativação cortical, localizados no mesencéfalo e na ponte (KRYGER, 2015). É caracterizado por atonia muscular, movimento rápido dos olhos e contrações mioclônicas, onde sua característica varia entre a atividade simpática associada a alterações fásicas na descarga parassimpática tônica e com atenuação da homeostase (GOMES et al., 2010). Durante este estágio, temos que a Acetilcolina (ACh) está aumentada, assim como no estado de vigília, e a ativação das células “*sleep-on*” no hipotálamo e prosencéfalo basal, bem como as glutamatérgicas no *locus coeruleus* (GOMES et al., 2010).

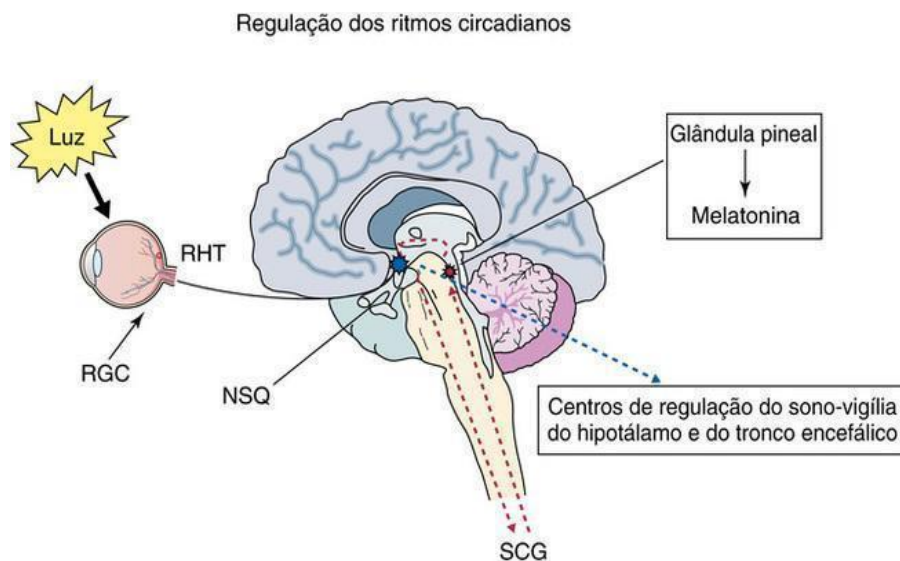
I.2. Sistema de temporização

Os ritmos circadianos dos mamíferos são regulados pelo “oscilador central” localizado no Núcleo Supraquiasmático do Hipotálamo (NSQ), que regula diversas funções fisiológicas rítmicas, inclusive o ciclo sono-vigília. Fatores como o ciclo claro e escuro e sinais não fóticos como alimentação e os horários sociais são os principais agentes de sincronização do sistema de temporização humano, sendo a luz o estímulo mais forte, por este motivo, os distúrbios do sono ligados ao sistema de temporização se desenvolvem quando este sistema ou suas vias de sincronização são afetadas ou

quando o ambiente externo não está alinhado com o funcionamento do sistema circadiano (desalinhamento circadiano) (KRYGER, 2015).

A regulação do ciclo sono-vigília está relacionada com a alternância do dia e da noite, na qual o NSQ recebe a informação temporal pela presença ou ausência da luz do ambiente via feixe retino-hipotalâmico. Durante a noite, o NSQ envia sinais neuroquímicos para outras regiões do cérebro, dentre elas a glândula pineal, que produz melatonina, um hormônio que atua como sinalizador endógeno. (GOMES et al., 2010). Na **figura 2**, podemos observar que a informação fóptica que é recebida pelo NSQ é transmitida a partir da retina através do trato retino-hipotalâmico (RHT). As células ganglionares da retina (RGC), fotorreceptores que contêm melanopsina, fornecem o estímulo fóptico primário para o sistema de temporização, transmitindo o sinal para os neurônios do NSQ. A melatonina é sintetizada pela glândula pineal exclusivamente durante a noite, cuja regulação é feita pelo NSQ através do gânglio cervical superior (SCG). A informação de temporização integrada do NSQ é transmitida aos centros de sono-vigília no cérebro. Assim, o ciclo sono-vigília é gerado por uma complexa interação de processos circadianos endógenos e do sono, bem como por fatores sociais e ambientais (KRYGER, 2015).

Figura 2: Componentes básicos do sistema circadiano – Núcleo supraquiasmático (NSQ), Trato retino-hipotalâmico (RHT), células ganglionares da retina (RGC), gânglio cervical superior (SCG).



Fonte: Atlas Clínico da medicina do Sono, pág 35 – 2ª edição

O sistema reticular ativador ascendente (SRAA) induz o despertar e a dessincronização do EEG quando este é ativado, mas além da vigília, o SRAA também está relacionado com o sono REM, este projeta-se para o córtex por meio de dois ramos: Ramo talâmico e extratalâmico. Este sistema é composto por diversos núcleos, onde as estruturas colinérgicas no tronco cerebral são representadas pelos núcleos tegmentar pedunculopontino (TTP) e laterodorsal (TLD), dos quais produzem a acetilcolina (ACh); já as estruturas monoaminérgicas compreendem o *locus coeruleus* (LC), produtor de noradrenalina; os núcleos da rafe (NRf) dorsal e mediano que são produtores de serotonina (5-HT) e os neurônios produtores de dopamina (DA) na substância cinzenta. Quando nos referimos ao diencefalo, temos o núcleo tuberomamilar (TMN) no hipotálamo, produtor de Histamina, além do hipotálamo lateral, com a produção de hipocretina; no prosencéfalo basal, temos o núcleo de Meynert, que é produtor também de ACh e outros neurotransmissores (GOMES et al., 2010).

I.3. Regulação Homeostática

O nível de profundidade e duração do sono são regulados de acordo com hábitos pessoais e pelos fatores circadianos como citado anteriormente, chamado de “Processo C”, mas também pelos fatores homeostáticos, chamado de “Processo S” que representam a necessidade do sono vinculado à vigília. Isso se deve ao acúmulo de uma molécula metabólica hipnogênica, a adenosina, nucleosídeo proveniente do catabolismo de ATP que age como modulador endógeno e aumenta de forma progressiva de acordo com a utilização do glicogênio pelo organismo (VENTURA et al., 2010). Ela é capaz de inibir neurônios colinérgicos muscarínicos no tegmento mesopontino, responsáveis pela modulação do sono-vigília, funções cognitivas e neurônios do sistema de hipocretina no hipotálamo, neuropeptídeo também importante para a modulação do sono-vigília, além de desinibir a área pré-óptica ventrolateral (VLPO), responsável pelo início e manutenção do sono NREM (MATSUMOTO, 2012).

I.4. Citocinas e o sono

Citocinas são proteínas que regulam a resposta imunológica; quando falamos especificamente do cérebro, estas são produzidas por neurônios e células da glia em processos inflamatórios e estão associadas às mudanças de sono, sonolência e fadiga. As citocinas formam redes bioquímicas no cérebro que são intensificadas quando componentes da parede celular de bactérias ou até mesmo o RNA de um vírus interagem com os receptores tipo *toll*. Quando liberadas sistemicamente, chegam até o cérebro por meio de transportadores hemato-encefálicos específicos ou por meio de sinalização aferente do nervo vago, assim que isso acontece, irão interagir com alvos que melhoram o sono, e por este motivo, uma das respostas de fase aguda em infecções, além da febre, retraimento social e atividade locomotora reduzida, também temos o sono exacerbado, ou seja, a infecção costuma intensificar o sono NREM enquanto inibe o REM. Estas respostas costumam aparecer horas após a exposição e duram alguns dias ou semanas dependendo sempre do patógeno, da espécie hospedeira e seu local de infecção, além das condições fisiológicas do hospedeiro (KRYGER, 2015).

Sendo assim, temos que o sono pode influenciar a eficácia das defesas do hospedeiro, já que este parece também ser protetor. Diversos estudos em seres humanos demonstram que a perda de sono altera muitos parâmetros imunológicos como por exemplo, a resposta de anticorpos às vacinas e muitos outros (KRYGER, 2015). Alterações no sono e suas doenças como a insônia afetam os níveis circulantes de várias citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-6, que são essenciais para o desenvolvimento da resposta de fase aguda (KRYGER, 2015). No **quadro 2** temos um breve resumo das principais citocinas e quais as suas influências sobre determinadas fases do sono.

Quadro 2: Efeito das citocinas sobre o sono – EEG, Eletroencefalograma; .IL, interleucina; NF- κ B, fator nuclear; NREM, sono não REM, REM, sono REM; SWA, atividade de ondas lentas no EEG; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa.

CITOCINA	ESTÍMULOS CEREBRAIS QUE PROMOVEM A PRODUÇÃO/LIBERAÇÃO	EFEITOS NO SONO: PROMOVEM
IL-1 β	IL-1, TNF, NF- κ B, perda de sono, patógenos, atividade neuronal, estresse, alimentação	NREM/EEG SWA
IL-6	IL-1, TNF, NF- κ B, perda de sono, patógenos, estresse	NREM
TNF- α	IL-1, TNF, NF- κ B, perda de sono, patógenos, atividade neuronal, estresse, temperatura ambiente	NREM/EEG SWA
Fator de crescimento do nervo	IL-1, TNF, NF- κ B, perda de sono, atividade neuronal, patógenos, estresse	NREM/REM
Fator neurotrófico derivado do cérebro	Atividade neuronal, estresse, patógenos, perda de sono	NREM/REM
Hormônio liberador de hormônio do crescimento	IL-1, perda de sono, micróbios	NREM/EEG SWA

Fonte: Atlas Clínico da medicina do Sono, pág 42 – 2ª edição

1.5. Insônia e suas consequências

A insônia é um termo que se refere a uma condição caracterizada por dificuldades de iniciar e/ou manter o sono, acompanhada por um comprometimento diurno clinicamente significativo ou sofrimento do indivíduo. A insônia pode ocorrer por um distúrbio do sono independente que pode evoluir para um sintoma psiquiátrico e por isso se torna um problema de saúde pública, sendo uma das queixas mais comuns na prática médica (BOLLU; KAUR, 2019). É definida como a insatisfação do sono, seja de forma qualitativa ou quantitativa, onde podemos associar aos fatores de dificuldade de iniciar o sono, de mantê-lo e do despertar precoce com incapacidade de voltar a dormir (PATEL; STEINBERG; PATEL, 2016).

Essa instabilidade gera nas pessoas uma maior dificuldade para realizar as tarefas do cotidiano e as torna mais propensas a erros e acidentes no dia, com diminuição de produtividade de trabalho, incapacidade de concentração, cansaço,

cochilos diurnos frequentes, baixa motivação e iniciativa, além do humor depressivo e irritabilidade (BOLLU; KAUR, 2019).

Quando falamos de insônia em crianças, estas podem acordar frequentemente durante a noite como uma recusa em dormir sozinho, com isso, o indivíduo pode gerar dependência a estímulos ao se deitar como contar histórias, balançar e a necessidade de mamadeira ou brinquedo. Quando na ausência desses estímulos, a ansiedade pode se manifestar em alguns casos e gerar o desenvolvimento de uma dificuldade para dormir, refletindo assim no desempenho escolar, brincadeiras e até mesmo gerando problemas de comportamento (BOLLU; KAUR, 2019).

As queixas de dificuldade de iniciação do sono isoladas ocorrem de forma mais frequentes em grupos etários mais jovens, em contrapartida, as queixas de manutenção do sono ou dificuldade para iniciá-lo juntamente com a de mantê-lo, é mais comum em pessoas com idade mais avançadas (KRYGER, 2015). Alguns estudos epidemiológicos associam a dificuldade para dormir aos desenvolvimentos de outras doenças, incluindo diabetes do tipo 2, demência, acidente vascular cerebral e doença renal crônica, além de certos sinais da insônia estarem relacionados também ao aumento na incidência total de doenças cardiovasculares (DCV) (DOPHEIDE, 2020).

A fisiopatologia da insônia não é exata, mas existem diversos fatores que contribuem para seu desenvolvimento como comorbidades dos distúrbios do sono, doenças psiquiátricas, medicamentos, substâncias ilícitas e fatores ambientais que provocam a interrupção do sono. O modelo dos 3-P de *Spielman* destaca os papéis dos fatores de Predisposição, Precipitação e Perpetuação, ou seja, a propensão pode existir como um traço em indivíduos pré-dispostos do qual necessita de um fator desencadeante como doenças graves ou algum evento estressante. Uma vez instalada, a insônia que era um problema agudo, irá se tornar algo crônico e se perpetuando. Os indivíduos com a insônia estão em um estado de hipervigilância, da qual pode ser vista como um fator predisponente. O tratamento da insônia pode ser feito por meio da farmacoterapia, como o uso de agonistas do receptor de

benzodiazepina, ou pelo método padrão ouro, intervenção conhecida como *terapia cognitivo-comportamental para insônia* (TCC-I) que tem como técnicas a educação da higiene do sono, controle de estímulos, restrição do sono, relaxamento e cognição (KRYGER, 2015). No **Quadro 3** temos um resumo dos princípios do TCC-I

Quadro 3: Princípios da Terapia Cognitiva Comportamental para a Insônia - adaptado de Atlas clínico de medicina do Sono

Princípios do TCC-I		
Técnica	Envolve	Direcionada
Higiene do Sono	Revisão da dieta, ingestão de álcool e ambientes que podem interferir no sono, bem como dormir sempre no mesmo horário e com tempo definido, evitando cochilos	Estilo de vida e comportamentos que prejudicam a boa qualidade de sono
Controle de estímulos	Orientar o paciente a ir para a cama apenas quando estiver com sono, sair da mesma quando não consegue dormir e quando estiver com sono, parar todas as atividades incompatíveis com o mesmo.	Associações aprendidas na cama em vigília
Restrição do sono	Importância de reduzir o tempo na cama para o tempo real de dormir	Sono perturbado ou fragmentado relacionado com muito tempo na cama
Relaxamento	Ensinar o paciente a reduzir a tensão muscular com técnicas de relaxamento e reduzir os pensamentos, utilizando a formação de imagens e meditação	Hipervigilância fisiológica, cognitiva e emocional
Cognição	Crenças e atitudes corretas sobre a insônia	Informações incorretas sobre o problema

Fonte: Atlas Clínico da medicina do Sono, pág 155 – 2ª edição

I.6. Insônia na Pandemia do COVID-19

A insônia acomete toda a população mundial, mas a piora dos casos pós-pandemia do COVID-19 é clara. De acordo com os resultados da pesquisa “O sono da população brasileira durante a pandemia. Como a Covid-19 está impactando seu sono?”, realizada pela Associação Brasileira do Sono (ABS), no período de novembro de 2020 a abril de 2021, 70% dos 6.350 entrevistados relataram não estarem dormindo bem, onde 76,7% são do sexo feminino e em maior proporção nas regiões Sudeste (50,7%); Nordeste (16,6%) e Sul (14,7%). As pessoas com idade de 30 a 59 anos compuseram a maior parte da amostra (66,5%), com média em 43,5 anos. Os participantes referiram que dormiam, em média, 7,12 horas diárias antes do início da

pandemia e durante esse período passaram a dormir, em média, 6,23 horas diárias. Houve também aumento da frequência de participantes que relataram sono insuficiente, isto é, menor que 5 horas diárias, onde antes da pandemia eram 3,4% participantes e durante esse período foram 16,7% do grupo de estudo (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO. Ed.27, 2021).

Ainda no mesmo estudo, foi analisado as principais queixas de sono e foi constatada as seguintes principais dificuldades: acordar durante a noite (16,1% de aumento), acordar muito cedo e não conseguir voltar a dormir (15,4%), dificuldade para iniciar o sono ou manter o sono (14,8%), acordar com dor de cabeça (12,9%), acordar sentindo-se cansado (11,6%), sonolência excessiva diurna (11,2%) e pesadelos (10,9%). Com relação à saúde mental durante a pandemia, 84,4% dos participantes relataram algum tipo de problema de saúde mental, onde o sentimento de nervosismo/ansiedade e/ ou incapacidade de controlar preocupações esteve presente para 58,1% dos participantes todos os dias ou mais da metade dos dias (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO. Ed.27, 2021). Na **tabela 1** temos alguns destes maus hábitos que contribuíram para a piora na qualidade do sono no período da pandemia do COVID-19 e o percentual de pessoas atingidas.

Tabela 1: Hábitos que contribuíram para a piora da qualidade do sono na pandemia do COVID-19 – adaptado da Revista Sono

Hábitos que contribuíram para piora do sono na pandemia		
Hábito	Antes da Pandemia	Durante a pandemia
Cochilos durante o dia	30,7% das pessoas	40,7% das pessoas
Dificuldade para adormecer	27,6% das pessoas	58,9% das pessoas
Uso excessivo de eletrônicos	66,9% das pessoas	71,8% das pessoas
Manter-se na cama	28,3% das pessoas	33,4% das pessoas
Aumento do consumo de álcool	07,0% das pessoas	09,2% das pessoas
Redução da prática de atividade física	05,4% das pessoas	03,5% das pessoas

Fonte: Adaptada de Revista Sono – Associação Brasileira do Sono – pág. 10, Ed7- 2021

II) Transtorno de ansiedade generalizada

O estado de ansiedade é natural do ser humano advindo de um instinto de sobrevivência, onde se é possível a antecipação da ameaça, gerando um estado de maior vigilância mesmo quando na ausência da mesma, tornando possível respostas rápidas e conscientes a possíveis perigos. Este estado é caracterizado por tensão, preocupação excessiva e pensamentos negativos, bem como alterações fisiológicas, como sudorese, tontura, aumento da pressão arterial e frequência cardíaca. A partir do momento que este sentimento não é mais esporádico, mas sim algo contínuo e desproporcional, pode tornar-se algo debilitante e, portanto, patológico, onde há a percepção elevada de perigo e ameaça associado a baixa capacidade de lidar com a mesma (Quevedo, 2019).

Pacientes com diagnóstico de transtorno de ansiedade generalizado (TAG) apresentam preocupações constantes com relação ao futuro, advindas de interpretação negativa das situações ambíguas, tornando-as mais ameaçadoras do que de fato são (QUEVEDO, 2019).

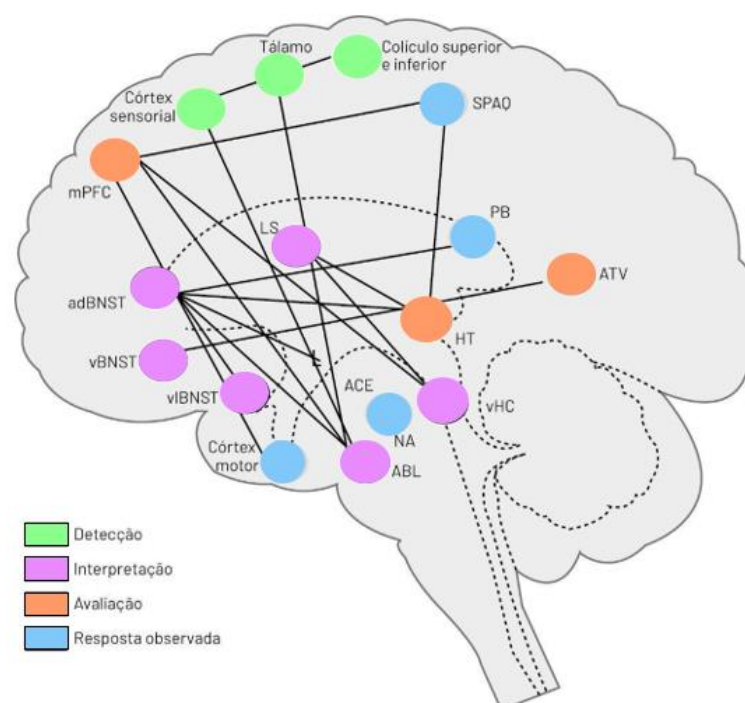
A resposta à ansiedade se dá pela detecção de estímulos ambientais por meio dos sistemas sensoriais, onde são identificados como potencialmente perigosos. Estas respostas são resultados de combinações de circuitos neurais que emergem da amígdala, a principal estrutura responsável pela caracterização de um estímulo ambiental como ameaçadores ou não; núcleo leito da estria terminal (BNST), do hipocampo central e do córtex pré-frontal medial, onde os estímulos identificados podem resultar em comportamentos defensivos por meio do tronco cerebral e dos núcleos hipotalâmicos que geram os sinais e sintomas ansiosos (QUEVEDO, 2019).

Em circunstâncias que provocam medo ou ansiedade, projeções da amígdala basolateral em direção à amígdala central e ao BNST estão ativadas. A amígdala recebe aferências excitatórias referentes a estímulos sensoriais do tálamo e dos córtices sensoriais, o que torna possível a associação de estímulos considerados neutros, positivos ou negativos. Entretanto, não temos apenas a entrada sensorial, mas os principais neurônios também recebem informações do córtex pré-frontal

medial e do hipocampo central, onde as atividades desta via podem estimular tanto a ansiedade como influenciar a avaliação de uma ameaça (QUEVEDO, 2019).

Para que estímulos ambientais sejam interpretados como ameaçadores, o organismo deve detectá-las primeiro por meio dos sistemas sensoriais, onde serão determinadas como perigosas, e isso é possível com base na experiência tida pelo indivíduo anteriormente. Seguido dessa interpretação, outros circuitos adicionais como o córtex pré-frontal e núcleos do sistema límbico e motor efetores, irão avaliar se estes eventos externos são de fato ameaçadores ou não, a fim de desenvolver a resposta comportamental apropriada, da qual é iniciada por meio das vias motoras, dos núcleos do tronco encefálico, do sistema autônomo e do neuroendócrino, que ao serem ativados, resultarão em respostas consideradas como a ansiedade. Abaixo a **figura 3** indica uma simplificação deste circuito de interpretação (QUEVEDO, 2019).

Figura 3: BNST: núcleo leito da estria terminal (*ad*: anterodorsal; *v*: ventral; *vl*: ventrolateral); ACE: amígdala central; ABL: amígdala basolateral; HT: hipotálamo; ATV: área tegmental ventral; mPFC: córtex pré-frontal medial; NA: nucleus accumbens; LS: septo lateral; vHC: hipocampo ventral; SPAQ: substância cinzenta periaquedutal; PB: núcleo parabraquial.



Fonte: Adaptação de *Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos – 1ª edição, 2019*

Os neurotransmissores envolvidos na ansiedade são subpopulações de neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal e mediano da rafe, onde a porção dorsal se projeta para a amígdala e facilita a expressão do medo e ansiedade, e os que se projetam para a substância cinzenta periaquedutal (SPAQ), que inibem as respostas do tipo fuga, e sua parte mediana, que apresentam capacidade de aumentar a resiliência ao estresse. Além disso, o receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} foi considerado modulador da ansiedade, seja de forma fisiológica ou patológica (QUEVEDO, 2019).

A noradrenalina (NA), uma catecolamina produzida no *locus coeruleus*, localizado na ponte, é um neurotransmissor importante para o sistema nervoso autônomo (SNA), e sabe-se que a hiperfunção desta é evidenciada em TAG (QUEVEDO, 2019). Além destas, temos a importância do ácido gama-aminobutírico (GABA), conhecido como o mais importante sistema neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), do qual está envolvido na fisiopatologia do transtorno de ansiedade, e por este motivo, é um dos principais alvos para tratamento, uma vez que este regula ou inibe a atividade da 5-HT, NA e dopamina (DA) (QUEVEDO, 2019).

A Dopamina, um neurotransmissor que pertence ao grupo das catecolaminas, é liberada em situações de estresse no córtex pré-frontal, causando um estágio de hipervigilância (MARGIS et al., 2003), assim como a serotonina, uma indolamina, que está também relacionada com alterações de humor, ansiedade e conseqüentemente do sono. Além destes, temos outros neurotransmissores envolvidos no mecanismo da ansiedade, como GABA, que possui características inibitórias, e a noradrenalina (FEIJÓ et al., 2011). Como dito anteriormente, a ansiedade é uma resposta inadequada aos estressores, que podem possuir alguma disfunção de suas vias, seja no aumento de sua biodisponibilidade ou o aumento da recaptação dos mesmos, e por este motivo, são os principais mecanismos pelos quais ocorre os distúrbios do sono em pessoas com TAG, uma vez que altas quantidades destes podem interferir na via dopaminérgica, suprimindo o sono por meio de ativação de receptores D-1, bem como nas vias serotoninérgicas e noradrenérgicas, chamadas de REM-off (ALÓE et al., 2005).

III) Qualidade do sono no transtorno de ansiedade generalizado

O transtorno de ansiedade generalizado é classicamente associado à insônia, que está relacionada à dificuldade de iniciar o sono, em mantê-lo ou podendo ser também a causa do despertar precoce. Nestas três situações, o indivíduo não possui um sono reparador, causando fadiga, déficit de atenção seletiva, problemas em manter a memória de curto prazo, entre outros sinais (LANGARITA-LLORENTE; GRACIA-GARCÍA, 2019).

A insônia pode ser classificada como psicofisiológica ou paradoxal. A insônia psicofisiológica há a interferência de fatores psicológicos e fisiológicos, adquiridos de acordo com condicionamento aversivo, ou seja, a expectativa de uma noite ruim em associação do ambiente como cama e o próprio quarto com a incapacidade alcançar o sono, sendo uma atenção excessiva para a necessidade de dormir, causando justamente a insônia por ansiedade. A insônia paradoxal, por outro lado, é denominada por “má percepção”, que é acompanhada pela queixa de sono não reparador ou a incapacidade de dormir, mesmo quando não há quaisquer alterações no tempo total de sono que possam confirmar a insônia (QUEVEDO, 2019).

Quando falamos da TAG, temos de forma contínua os neurotransmissores Noradrenalina, Serotonina, Dopamina e como um dos alvos terapêuticos, o GABA, que age como principal regulador destes para ajudar o organismo a sair do estado de vigília agudo ou crônico, e entrar no estado de sonolência (QUEVEDO, 2019).

Os estudos demonstram uma bidirecionalidade da associação entre transtornos psiquiátricos e o sono, onde o sono influencia e é influenciado por condições psiquiátricas. Indivíduos privados de sono, uma das manifestações mais evidentes é o aumento transiente no comportamento de ansiedade, em contrapartida, também temos que os transtornos de ansiedade podem causar distúrbios do sono, em especial a insônia (QUEVEDO, 2019). Essa bidirecionalidade está retratada em forma de imagem para que seja melhor compreendida na **Figura 4**, veja abaixo.

Figura 4: Bidirecionalidade da relação entre transtornos psiquiátricos e distúrbios do sono



Fonte: *Neurobiologia dos transtornos psiquiátricos – 1ª edição, 2019*

A privação de sono é capaz de promover alterações comportamentais importantes, como déficit de atenção, ansiedade, problemas de memória e agressividade. O déficit de atenção está ligado à sonolência excessiva diurna, alterando a atenção psicomotora, atenção visual, visão periférica e outras, e por isso é comumente associada a acidentes automobilísticos e laborais (QUEVEDO, 2019).

IV) Pandemia COVID-19

O agente responsável pela COVID-19 é um vírus que pertence à família *Coronaviridae*, denominado SARS-CoV-2, o qual possui elevada homologia com o vírus causador do surto de SARS em 2003, o SARS-CoV. O SARS-CoV-2 é um vírus de ácido ribonucleico (RNA), cujo material genético é representado por única molécula de RNA positivo (RNA+). Aproximadamente 29 diferentes proteínas virais são identificadas; entre elas, as mais relevantes são a glicoproteína de pico, reconhecida como proteína S, e a proteína N, do nucleocapsídeo viral. A glicoproteína de S permite a entrada do vírus na célula hospedeira pela ligação ao receptor celular e à fusão da membrana. A proteína do N, por sua vez, regula o processo de replicação viral. É classificado como RNA+ devido à sua direção no sentido 5'3', o que significa que pode ser lido diretamente pelas estruturas celulares. É considerado um tipo de RNA mensageiro que, ao ser percorrido por ribossomos celulares, induz a produção de proteínas virais (UZUNIAN, 2020).

Em novembro de 2019, iniciou-se um surto de SARS-CoV-2 na cidade de Wuhan na China, se espalhando de forma direta para, onde uma pessoa, em média,

é capaz de infectar outras três pessoas por meio de tosse, espirro e perdigotos além da transmissão por contato com mucosa oral, nasal e ocular. Cerca de quatro meses após o primeiro surto, 113.702 pessoas no mundo já apresentavam COVID-19 e delas 4.012 óbitos (aproximadamente 3,53% dos casos) (FEITOZA et al., 2020). Com a alta transmissão do vírus, países asiáticos como Tailândia, Japão, Coreia do Sul e Singapura foram logo acometidos, seguindo para a Europa e demais continentes com novos casos, o que levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretar uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional em 30 de janeiro de 2020 e no dia 11 de março de 2020 uma pandemia (AQUINO et al., 2020).

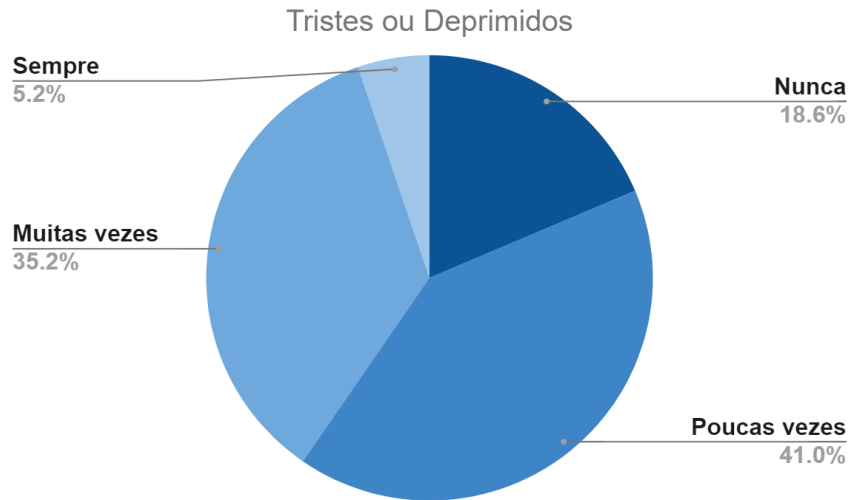
Diversos países implementaram intervenções para a contenção do vírus, tais como higienização das mãos e superfícies, uso de máscaras faciais, além do isolamento social. Para obter controle da pandemia, foi designado pelas autoridades sanitárias, de acordo com as recomendações da OMS, que as populações participassem do processo de isolamento social voluntário com o fechamento de escolas e universidades, proibição de eventos em massa e aglomeração, bem como a restrição de viagens e diminuição do transporte público. Em casos de cidades com número de contágio e internação elevados, como medida preventiva foi indicado realizar o *Lockdown*, um confinamento mais rigoroso com a proibição do convívio social externo e conseqüentemente a interrupção da maioria dos serviços, exceto para aqueles considerados essenciais como compras de alimentos, medicamentos e assistência à saúde (AQUINO et al., 2020).

Com todas as medidas preventivas a população é impactada em muitos aspectos, principalmente na qualidade de vida e saúde, especialmente a saúde mental, onde os transtornos mentais, sofrimento psíquico e alterações do sono causam efeitos negativos na rotina e conseqüentemente na qualidade do sono, que ao se tornar constante, pode agravar estes transtornos (BARROS et al., 2020 e JULIANO; YUNES, 2014).

V) Impactos da pandemia no transtorno de ansiedade

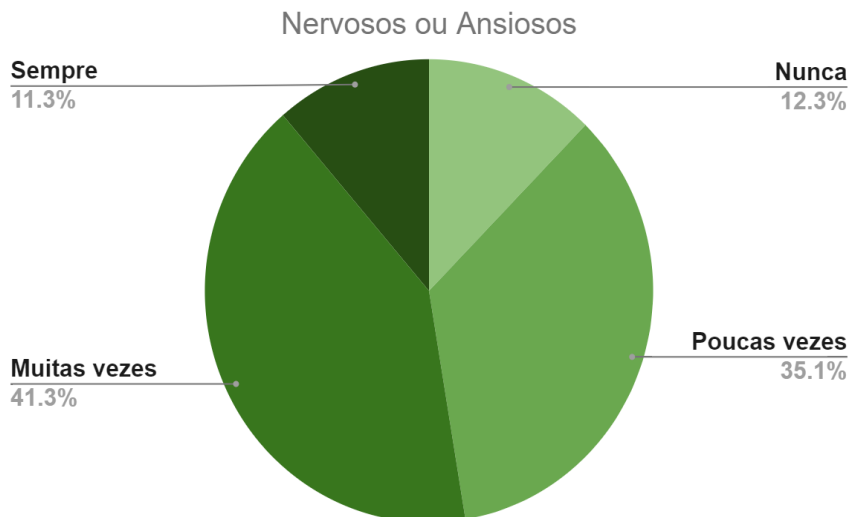
Um estudo transversal utilizou dados da pesquisa 'ConVid - Pesquisa de comportamentos', que foi desenvolvida pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), em parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e a Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), coletados entre 24 de abril e 24 de maio de 2020. Foi elaborado um questionário por meio do aplicativo RedCap (Research Electronic Data Capture), onde os participantes foram convidados a participar da pesquisa por meio de um procedimento de amostragem em cadeia. No estudo foram analisados os relatos sobre sentir-se triste ou deprimido, ansioso ou nervoso e problemas de sono durante a pandemia (BARROS et al.,2020). Os resultados referem-se aos dados de uma amostra de 45.161 respondentes, incluindo pessoas de todas as macrorregiões do Brasil. O estudo revelou que, durante o período da pandemia e de distanciamento social analisado 40,4% dos brasileiros sentiram-se tristes ou deprimidos muitas vezes ou sempre (figura 5) e um percentual ainda maior, 52,6%, referiu sentir-se ansioso ou nervoso sempre ou quase sempre (figura 6). Entre os brasileiros adultos que não tinham problemas de sono antes da pandemia, 43,5%, passaram a apresentar o problema e, entre aqueles que referiram dificuldade prévia de sono, 48% tiveram o problema agravado (BARROS et al.,2020).

Figura 5: Prevalência (%) de brasileiros com sentimento de tristeza/deprimidos



Fonte: Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19.

Figura 6: Prevalência (%) de brasileiros com sentimento de Nervosos/Ansiosos



Fonte: Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19.

Na faixa dos jovens adultos, de 18 a 29 anos, foram os mais afetados em relação aos problemas da pandemia (Tabela 1). O sentimento de sentir-se tristes ou deprimidos muitas vezes atingiu 53,8%, sendo 2,9 vezes o observado nos idosos. Nos casos de

nervosismo ou ansiedade sempre ou quase sempre foi também reportado por 69.5% dos adultos jovens, enquanto nos idosos é de 31,7%. Ainda comparando com os idosos, para os adultos jovens a piora do problema prévio de sono foi cerca de duas vezes maior, e o começo do problema de sono, 84% maior (BARROS et al.,2020).

Tabela 2: Prevalência (%) de relato tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e de problemas de sono por adultos brasileiros durante a pandemia de COVID-19, segundo faixa etária, ConVid – Pesquisa de Comportamentos, Brasil, 2020.

Variáveis	Faixas etárias (anos)		
	18-29 (1)	30-59 (2)	>60 (3)
Frequência de sentir-se triste ou deprimido			
Nunca	9,6	19,0	28,5
Poucas vezes	36,6	41,9	43,9
Muitas vezes	44,7	35,0	24,2
Sempre	9,1	4,1	3,3
Frequência de sentir-se ansioso ou nervoso			
Nunca	7,0	10,6	23,1
Poucas vezes	23,5	36,6	45,2
Muitas vezes	50,2	42,9	26,3
Sempre	19,3	9,9	5,4
Problemas de sono			
Aumento de problema de sono prévio	58,8	50,1	30,2
Início de problema de sono	53,2	44,3	29,1

Fonte: Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19 – pág. 5 - 2020

Na comparação entre os sexos, sentir-se sempre com tristeza/depressão e sentir-se sempre com ansiedade/nervosismo foram duas vezes mais frequentes nas mulheres (Tabela 2). Em relação ao sono, 37,1% dos homens passaram a ter problemas de sono durante a pandemia, enquanto 49,8% das mulheres apresentaram o mesmo problema, além disso um percentual maior delas apresentou agravamento do problema prévio de sono. É importante ressaltar que as diferenças entre os sexos persistem quando ajustadas pela presença de depressão prévia (dados não apresentados em tabela (BARROS et al.,2020).

Tabela 3: Prevalência (%) de relato tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e de problemas de sono por adultos brasileiros durante a pandemia de COVID-19, segundo sexo, ConVid – Pesquisa de Comportamentos, Brasil, 2020.

Variáveis	Sexo	
	Masculino	Feminino
Frequência de sentir-se triste ou deprimido		
Nunca	26,2	12,1
Poucas vezes	44,3	38,2
Muitas vezes	26,2	43,0
Sempre	3,4	6,8
Frequência de sentir-se ansioso ou nervoso		
Nunca	16,6	8,5
Poucas vezes	40,3	30,6
Muitas vezes	35,4	46,4
Sempre	7,7	14,4
Problemas de sono		
Aumento de problema de sono prévio	39,6	53,7
Início de problema de sono	37,1	49,8

Fonte: Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19 – pág. 6 – 2020

No estudo, é possível observar um grande percentual de indivíduos com antecedente de depressão reportaram piora de problema prévio de sono (62,1%) quando comparados aos que não tinham esse antecedente (43,1%), e surgimento de problema de sono durante a pandemia (56,6%) quando comparados aos 42,2% que não apresentavam depressão antes da pandemia (Tabela 3) (BARROS et al.,2020).

Tabela 4: Prevalência (%) de relato tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e de problemas de sono por adultos brasileiros durante a pandemia de COVID-19, segundo a presença de antecedentes de depressão, ConVid – Pesquisa de Comportamentos, Brasil, 2020.

Variáveis	Sem antecedente de depressão	Com antecedentes de depressão
Frequência de sentir-se triste ou deprimido		
Nunca	20,9	5,4
Poucas vezes	43,9	24,6
Muitas vezes	31,3	57,6
Sempre	3,9	12,4
Frequência de sentir-se ansioso ou nervoso		
Nunca	13,8	3,6
Poucas vezes	38,3	17,1
Muitas vezes	38,8	55,9
Sempre	9,2	23,3
Problemas de sono		
Aumento de problema de sono prévio	43,1	62,1
Início de problema de sono	42,2	56,5

Fonte: Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19 – pág. 6 - 2020

Dados os resultados da pesquisa com a população brasileira, é possível afirmar que o percentual dos que se sentiram sempre tristes foi de 87% superior durante a pandemia, e nos casos de ansiedade foram duas vezes superior, comparados aos indivíduos sem esse diagnóstico. Sobre o sono, a pesquisa teve como objetivo nas alterações observadas durante a pandemia, com foco no relato de início e de agravamento dos problemas de sono (BARROS et al., 2020).

VI) Correlação de Sistema Imunológico e Sono

O sono e o sistema de temporização estão intimamente interligados. Na maioria dos casos, ambos agem em conjunto para adaptar o organismo às demandas em constante mudança do dia solar e para separar funções corporais incompatíveis no tempo. Assim, mudanças muito robustas são evidentes durante o ciclo regular de sono-vigília não apenas em relação à atividade física e mental, função cardiovascular e regulação da temperatura, mas também para parâmetros imunológicos como

número de leucócitos, função, proliferação e produção de citocinas (revisado por BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2012).

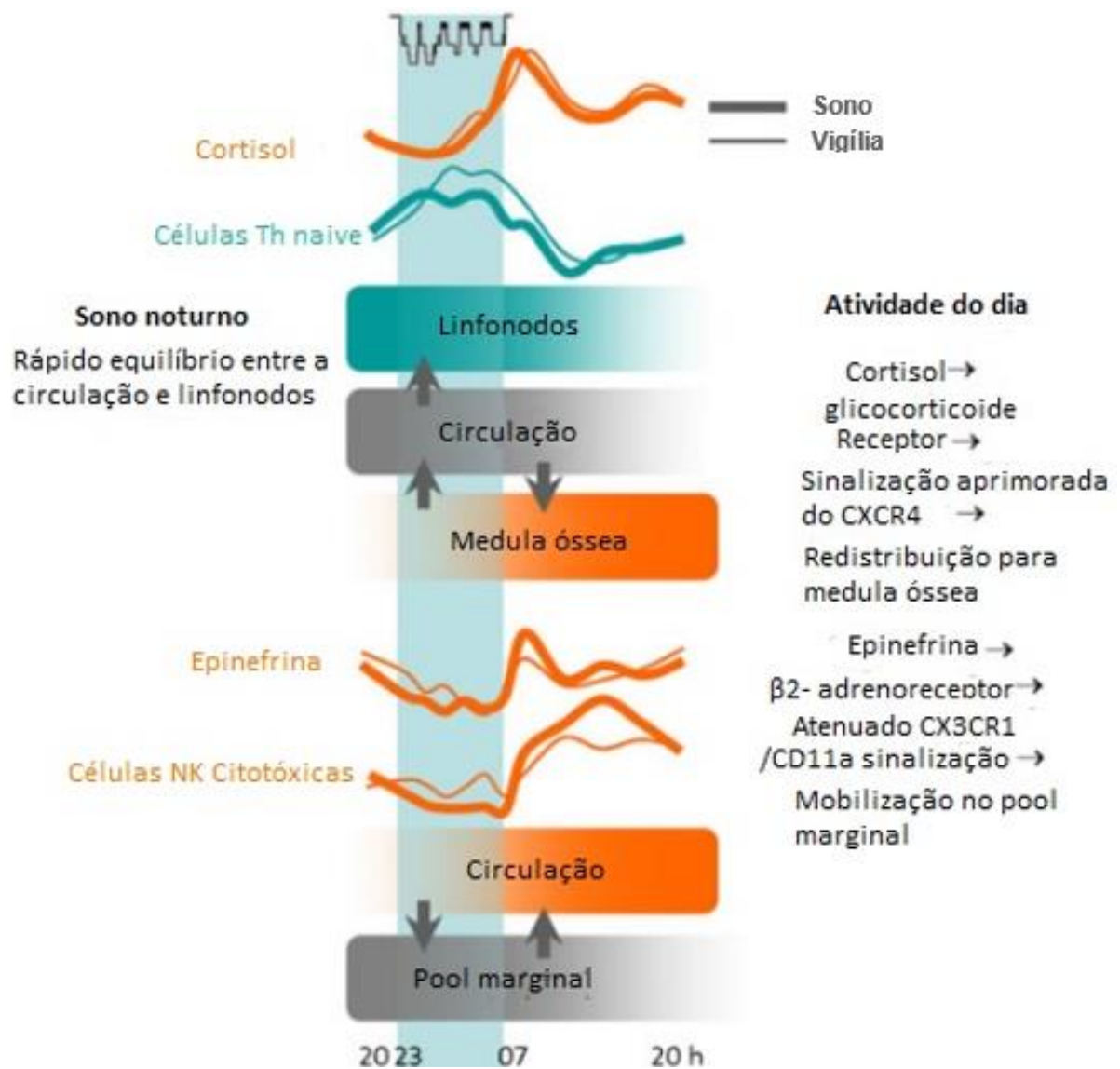
A fase de sono noturno em humanos é caracterizada por uma profunda regulação negativa dos dois sistemas de estresse, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS), com uma queda concomitante nos níveis sanguíneos de cortisol, epinefrina e norepinefrina. Em contraste, mediadores que servem ao crescimento celular, diferenciação e restauração como o hormônio do crescimento pituitário (GH), prolactina e (em humanos ativos durante o dia) a melatonina, mostram um aumento acentuado em seus níveis sanguíneos durante o sono. Em paralelo, supõe-se que os aumentos de leptina que é liberada pelos adipócitos evitem sensações de fome perturbadoras do sono durante esse período. Apesar de suas fontes celulares muito diferentes, o GH, a prolactina, a melatonina e a leptina exercem ações notavelmente sinérgicas no sistema imunológico. São sinais pró-inflamatórios que suportam a ativação, proliferação, diferenciação de células imunes e a produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas: IL-1, IL-12, fator de necrose tumoral (TNF- α) e de citocinas Th1 como interferon (IFN- γ). Em contraste, o cortisol e as catecolaminas geralmente suprimem essas funções imunológicas de maneira anti-inflamatória, embora alguns aspectos específicos da imunidade possam ser suportados por esses sinais. Nesse contexto, numerosos experimentos mostraram um padrão consistente e intrigante de ritmos endócrinos e imunológicos refletindo um “pico inflamatório” durante o sono noturno, enquanto a vigília está associada à atividade anti-inflamatória prevalente. Picos de citocinas pró-inflamatórias e/ou Th1 durante o período de repouso foram observados, muitas vezes durante a porção do sono dominado por sono de ondas lentas, em humanos e em animais, em diferentes tecidos incluindo o cérebro, adipócitos, linfonodos e também no soro/plasma e em macrófagos peritoneais e esplênicos não estimulados e estimulados e células do sangue periférico. Consideramos assim, que o aumento na produção de citocinas estimuladas durante o período de descanso pode ser explicado pela mudança para o aumento da liberação de hormônios com ações pró-inflamatórias. Além disso, também devemos considerar os fatores que se acumulam

durante o período de vigília ativa, que podem ser chamados de "sinais de perigo", como espécies reativas de oxigênio, nucleotídeos (por exemplo, trifosfato de adenosina) e proteínas de choque térmico (HSP) que são liberadas como resultado de diferentes formas de estresse celular como atividade física, metabolismo, transmissão sináptica e lesão celular. A ação desses sinais de perigo endógenos se assemelha às dos sinais de perigo exógenos, ou seja, estimulantes imunológicos clássicos de origem microbiana como lipopolissacarídeo (LPS), peptídeos de muramíl e outros ligantes de receptores *toll like*, na medida em que estimulam a produção de citocinas pró-inflamatórias por APC. As citocinas pró-inflamatórias, por sua vez, exercem um *feedback* positivo atuando como sinais de perigo e, assim, eventualmente apoiam o início de respostas imunes adaptativas. Além dos efeitos dos hormônios e dos sinais de perigo, os ritmos imunológicos são regulados por relógios celulares intrínsecos que foram demonstrados em macrófagos peritoneais e esplênicos, bem como em células Th periféricas e são capazes de manter mudanças periódicas na produção de citocinas pró-inflamatórias por vários dias *in vitro*. Os genes do relógio controlam até 8% do transcriptoma nas células imunes, entre outros, componentes envolvidos na apresentação de antígenos, fagocitose e sinalização LPS, HSP e NFκB. Assim, o sono após a vacinação pode aumentar a resposta imune adaptativa subsequente como um adjuvante (revisado por BESEDOVSKY et al., 2012).

Na Figura 7 abaixo temos representado o impacto combinado do sono, do ritmo circadiano e da liberação associada de cortisol e epinefrina nos ritmos e na redistribuição de subconjuntos de leucócitos, vemos que no sono noturno há um aumento do direcionamento das células T auxiliares (Th) virgens para os linfonodos quando comparado a vigília noturna, levando a um número ligeiramente reduzido dessas células de forma circulante no sangue durante o sono. Durante a vigília diurna, o aumento circadiano do cortisol induz um aumento da expressão de CXCR4 em leucócitos indiferenciados, como as células Th virgens, o que, por sua vez, possibilita a redistribuição dessas células para a medula óssea. Por outro lado, a epinefrina controla o ritmo de leucócitos altamente diferenciados, como as células citotóxicas *natural killer* (NK), atuando como células efetoras. Ainda na vigília diurna, temos a

ativação aumentada de β 2-adrenoreceptores pela epinefrina atenua a sinalização CX3CR1/CD11a, o que leva a uma maior mobilização dessas células do *pool*/marginal durante o dia. Níveis reduzidos de epinefrina durante o sono, em comparação com a vigília noturna, permitem a marginalização dessas células, o que resulta em menor número de células no sangue periférico (revisado por BESEDOVSKY et al., 2012).

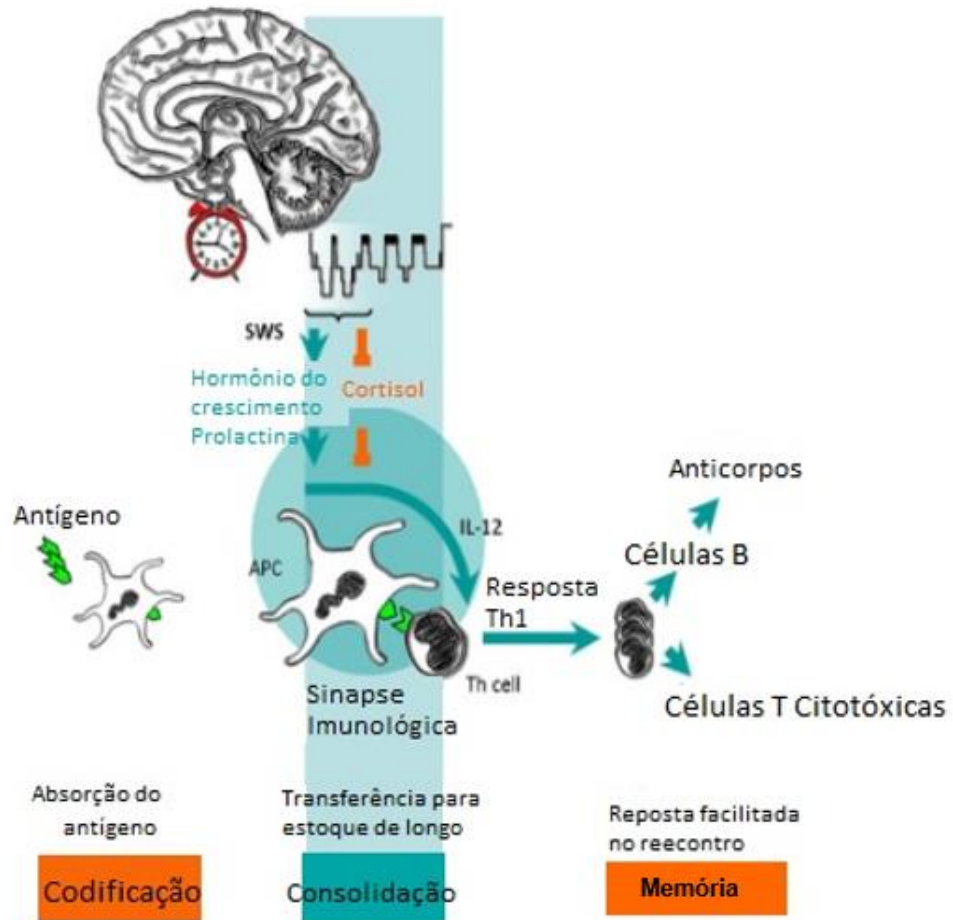
Figura 7 - Impacto combinado do sono, do ritmo circadiano e da liberação associada de cortisol e epinefrina nos ritmos e na redistribuição de subconjuntos de leucócitos.



Fonte: Adaptação de Besedovsky L. pág. 137

O sono promove o início de uma resposta imunológica adaptativa. Na imagem abaixo (figura 6), o antígeno invasor é captado e processado pelas células apresentadoras de antígenos (APC) que apresentam fragmentos do antígeno para T células auxiliares (Th), com os dois tipos de células, formando uma “sinapse imunológica”. A liberação concomitante de interleucina-12 (IL-12) por APC induz resposta Th1 que suporta a função de células T citotóxicas antígeno-específicas e inicia a produção de anticorpos por células B. Essa resposta gera memória nestas células imunes para posteriormente agir contra os antígenos. O sono, em particular o sono de ondas lentas e o sistema circadiano agem em conjunto para gerar um efeito pró-inflamatório, onde promove a liberação do hormônio do crescimento e de prolactina, bem como reduz os níveis do hormônio do estresse, o cortisol, que é anti-inflamatório. Essas alterações hormonais, por sua vez, promovem os primeiros passos na geração de resposta imune adaptativa nos linfonodos. Em analogia à memória neurocomportamental formada no sistema nervoso central, as diferentes fases da memória imunológica podem ser divididas em fase de codificação, consolidação e evocação. Tanto no sistema nervoso central quanto no sistema imunológico, o sono apoia especificamente o estágio de consolidação dos respectivos tipos de memória (revisado por BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2012).

Figura 8 – Esquema da influência do sono na eficácia da resposta imunológica (revisado por Besedovsky)



Fonte: Adaptação de Besedovsky L. pág. 123

Embora a insônia ou outros distúrbios do sono isoladamente não alterem significativamente o número de células imunes, a insônia crônica demonstrou alterar a distribuição relativa dos fenótipos de células imunes, com uma diminuição acentuada nas contagens de células TCD3+, TCD4+ e TCD8+, por exemplo. Esses distúrbios podem exercer forte influência no equilíbrio de citocinas, o que, por sua vez, altera profundamente o perfil da resposta imune. A insônia parcial e total por uma noite demonstrou reduzir a produção de células T e de citocina IL-2, enquanto os distúrbios contínuos foram associados a uma mudança no equilíbrio de citocinas favorecendo a atividade da citocina Th2 sobre Th1, distorcendo a resposta imune para a ativação de células B. Essa mudança para uma resposta Th2 pode ter consequências deletérias

no caso de infecção ou quando o organismo é desafiado artificialmente com um antígeno durante a vacinação. Nesse ponto, uma noite insônia parcial reduz a resposta imunológica à vacinação contra influenza A e hepatite A, por exemplo, e possivelmente às vacinas da COVID-19, do qual ainda são necessárias mais pesquisas para tal afirmação (MELLO et al., 2020).

6. CONCLUSÃO

A revisão de literatura proposta por esse trabalho nos permite concluir que durante a pandemia houve um agravamento de estados de ansiedade e depressão e de alterações de sono. Considerando a bidirecionalidade destes comportamentos, temos que este aumento do transtorno de ansiedade generalizado e dos distúrbios do sono estão interligados e que estes dois interferem na qualidade do sistema imune no combate de vírus e outras doenças.

Uma rede de relacionamento que normalmente se inicia por sua família e posteriormente a interação em escola, comunidade e trabalho, proporcionam a evolução e desenvolvimento de cada indivíduo, quando impedidas, promovem o acometimento psicobiológico de forma gradativa e somatizada. A ansiedade pode ser agravada por diversos fatores ambientais, principalmente nos tempos atuais com a pandemia do COVID-19. Mais da metade dos brasileiros sentiram-se ansiosos ou nervosos sempre ou quase sempre após o início da pandemia e, além disso, os adultos brasileiros que antes não apresentavam problemas no sono passaram a desenvolver insônia ou sono não reparador. A perda de sono altera muitos parâmetros imunológicos como por exemplo, a resposta de anticorpos às vacinas e muitos outros, e a partir disso, temos uma somatória de fatores que podem deixar nossa população cada vez mais doente mentalmente e fisicamente, e claramente mais vulnerável nestes tempos de pandemia, o que a torna cada vez mais preocupante e fatal. Cuidar da saúde mental é tão importante como dar estrutura social e informação a toda a população, quando um destes fatores não está bem assistido pelos órgãos de proteção, o caminho para um bem-estar se torna cada vez mais longo.

REFERÊNCIAS

ALÓE, FLÁVIO DE AZEVEDO, ALEXANDRE PINTO HASAN, R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. SUPPL. 1, p. 33–39, 2005.

AQUINO, E. M. L. et al. Social distancing measures to control the COVID-19 pandemic: Potential impacts and challenges in Brazil. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 25, p. 2423–2446, 2020.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO. Especial Sonhos E Vida Real. **Ed. 27**, p. 9–10, 2021.

BADARÓ, A. F. B.; FONSECA, T. R.; SANTOS, M. F. R. DOS. Transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e pandemia por Covid- 19 : uma abordagem cognitivo comportamental Generalized anxiety disorder (GAD) and the Covid-19 pandemic : a cognitive behavioral approach. p. 57729–57739, 2021.

BAJARDI, P. et al. Human mobility networks, travel restrictions, and the global spread of 2009 H1N1 pandemic. **PLoS ONE**, v. 6, n. 1, 2011.

BARROS, M. B. DE A. et al. Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e servicos de saude : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 4, p. e2020427, 2020.

BESEDOVSKY, L.; LANGE, T.; BORN, J. Sleep and immune function. **Pflugers Archiv European Journal of Physiology**, v. 463, n. 1, p. 121–137, 2012.

BOLLU, P. C.; KAUR, H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. **Missouri medicine**, v. 116, n. 1, p. 68–75, 2019.

BROOKS, S. K. et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **The Lancet**, v. 395, n. 10227, p. 912–920, 2020.

DALGALARRONDO, Paulo. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 3. Porto Alegre ArtMed 2018 1.

DE MATOS FEIJÓ, F.; BERTOLUCI, M. C.; REIS, C. Serotonin and hypothalamic control of hunger: A review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 57, n. 1, p. 74–77, 2011.

DOPHEIDE JA. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. **Am J Manag Care**. 2020 Mar;26(4 Suppl):S76-S84. doi: 10.37765/ajmc.2020.42769. PMID: 32282177

FEITOZA, T. M. O. et al. Comorbidades e COVID-19: uma revisão integrativa. **Revista Interfaces**, v. 8, n. 3, p. 711–723, 2020.

FERNANDES, R. M. F. O Sono Normal. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 39, n. 2, p. 157, 2006.

- GOMES, M. et al. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos Neurophysiology of sleep and pharmacotherapeutic aspects of their disorders. **Rev Bras Neurol**, v. 46, n. 1, p. 5–15, 2010.
- JULIANO, M. C. C.; YUNES, M. A. M. Reflexões sobre rede de apoio social como mecanismo de proteção e promoção de resiliência. **Ambiente & Sociedade**, v. 17, n. 3, p. 135–154, 2014.
- KRYGER, MEIR H. ; AVIDAN, ALON Y.; BERRY. RICHARD B. **Atlas Clínico de Medicina do Sono**, 2ª edição, Rio de Janeiro, Elsevier 2015
- LANGARITA-LLORENTE, R.; GRACIA-GARCÍA, P. Neuropsychology of generalized anxiety disorders: A systematic review. **Revista de Neurologia**, v. 69, n. 2, p. 59–67, 2019.
- LIMA, C. K. T. et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coroavirus disease). **Psychiatry Research**, v. 287, p. 112915, 2020.
- MAIA, B. R.; DIAS, P. C. Anxiety, depression and stress in university students: The impact of COVID-19. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 37, p. 1–8, 2020.
- MARGIS, R.; PICON, P.; SILVEIRA, A. F. C. R. DE O. Relação entre estressores, estresse e ansiedade Regina. **REVISTA PSIQUATRIA**, v. 25, p. 65–74, 2003.
- MATSUMOTO, J. P. DE P. Receptor alfa-2a de adenosina: Estudo da modulação da liberação de neurotransmissores em modelo in vitro. p. 649–660, 2012.
- MELLO, M. T. DE et al. Sleep and COVID-19: Considerations about immunity, pathophysiology, and treatment. **Sleep Science**, v. 13, n. 3, p. 199–209, 2020.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE BRASIL. Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo novo Coronavírus 2019-nCoV. **Secretaria de Vigilância em Saúde**, p. 22, 2020.
- PATEL, D.; STEINBERG, J.; PATEL, P. Insomnia in the elderly. **Insomnia: Diagnosis and Treatment**, p. 224–234, 2016.
- QUEVEDO, JOÃO; IZQUIERDO, IVAN. **Neurobiologia dos Transtornos Psiquiátricos**, 1ª edição, ARTMED, 2019
- ROLIM, J. A. Manejo da Ansiedade no Enfrentamento da Covid-19 Managing Anxiety in Coping with Covid-19. v. 4, n. 2, p. 64–74, 2020.
- UZUNIAN, A. Coronavírus SARS-CoV-2 e Covid-19. **J Bras Patol Med Lab**, v. 56, p. 1–4, 2020.
- VENTURA, A. L. M. et al. Sistema colinérgico: Revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 37, n. 2, p. 74–80, 2010.