

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Dafne Martins Guimarães e Silva

EFEITO DO SONO INADEQUADO NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

São Paulo

2022

Dafne Martins Guimarães e Silva – RA: SPGR006210

EFEITO DO SONO INADEQUADO NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

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

Silva, Dafne Martins Guimarães e
Efeito do sono inadequado na resposta imunológica / Dafne Martins
Guimarães e Silva. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2022.
47p.

Orientação de Beatriz Duarte Palma Xylaras.

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

1. Citocinas 2. Distúrbios do início e da manutenção do sono 3.
Imunidade 4. Melatonina 5. Ritmo circadiano I. Xylaras, Beatriz Duarte
Palma II. Centro Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.079

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais, por serem meus maiores exemplos de vida. Sempre me ensinaram que o caminho do estudo é o melhor e o mais digno na construção pessoal. Ao meu pai, Valdemar, agradeço profundamente por todo investimento dado ao meu curso superior. A paciência, apoio e carinho de entender meus processos e problemas ocorridos nesses últimos anos. Agradeço também a minha mãe, Elisangela, por ser um exemplo de força feminina que batalhou e estudou muito para ter seu espaço no mercado de trabalho e ao seu colo que muitas vezes foi o melhor refúgio dos problemas que passei.

Agradeço a minha irmã, Gabriela, por falar as palavras que eu precisava ouvir nos momentos certos. Que mesmo sem saber o que eu estava passando me ajudava.

Quero agradecer minha tia, Viviane, por puxar minha orelha e mostrar que a vida não é uma linha reta, que temos muitas opções ao longo do caminho.

Ao meu namorado, Lucca, que entrou em minha vida bem na hora que ela virou de ponta cabeça e mesmo assim sempre segurou minha mão e me apoiou nesta jornada. Obrigada por estar ao meu lado e por tornar tudo mais leve e cheio de amor.

Aos meus amigos agradeço por todo carinho e apoio nesses últimos anos, por me mostrarem a confiança que vocês têm em mim. Agradeço por todas as risadas e momentos divertidos que passamos juntos.

Quero agradecer a minha psicóloga, Stephanie H. Oliveira que foi uma peça fundamental neste processo.

E por fim quero agradecer a todos os meus professores e em especial a Profa. Dra. Beatriz Duarte Palma Xylaras que acreditou em mim e abraçou minhas ideias para a conclusão do curso. Senti-me extremamente acolhida e confiante para trabalharmos juntas.

EPÍGRAFE

“Que a cada dia você tenha paciência para as dificuldades, sensatez para as escolhas, delicadezas para as palavras, coragem para as provas... Ame muitas coisas, porque em amar está a verdadeira força! Quem ama muito conquistará muito! E o que for feito com amor estará bem-feito...”

-Vincent van Gogh

RESUMO

As alterações e distúrbios do sono se tornaram problemas globais. No Japão as alterações ocorreram em 17-22% da população japonesa, já na população de Portugal e da Finlândia os distúrbios estão estimados entre 7% e 50% e o Brasil aproximadamente 108 milhões de brasileiros podem ser afetados pelos distúrbios do sono. A redução do sono está se tornando mais comum, uma marca registrada na sociedade moderna. Essa redução está relacionada às mudanças da vida moderna, como necessidades relacionadas ao trabalho, responsabilidades sociais e domésticas e estilos de vida atuais. A exposição à luz pode ser determinante para o funcionamento do sistema endócrino e nervoso, grandes exposições podem levar a problemas do ciclo sono-vigília e do ritmo circadiano. Quando há a estimulação sensorial da luz não há a ativação da glândula pineal, conseqüentemente não haverá a produção e liberação de melatonina, sendo ela, responsável por mecanismos relacionados a indução do sono e de funções antitumorais. O sono resulta da inibição de sistemas promotores de vigília por fatores homeostáticos do sono, e sua diminuição pode desenvolver doenças pelas mudanças no funcionamento do corpo. A falta de sono afeta o sistema imune em diversas maneiras, em especial às concentrações séricas de citocinas. Além de afetar células do sistema imune, resposta a diferentes patógenos, desafios imunológicos e processos alérgicos. Alguns desses efeitos estão relacionados com o aumento da atividade neuroendócrina e do estresse, conseqüentemente atrapalha o sistema imunológico pela desregulação de citocinas pró-inflamatórias e células imunes.

Palavras-Chave: Sono inadequado; ritmo circadiano; ciclo sono-vigília; imunidade; citocinas pró-inflamatórias; melatonina; transtorno do sono; insônia; síndrome da apneia obstrutiva do sono; polissonografia.

ABSTRACT

Sleep changes and disturbances have become global problems. In Japan, the changes occurred in 17-22% of the Japanese population, in the population of Portugal and Finland, the disorders are estimated between 7% and 50% and in Brazil approximately 108 million Brazilians can be affected by sleep disorders. Sleep deprivation is becoming more common, a hallmark of modern society. This reduction is related to changes in modern life, such as work-related needs, social and domestic responsibilities, and current lifestyles. Exposure to light can be crucial for the functioning of the endocrine and nervous system, large exposures can lead to problems with the sleep-wake cycle and circadian rhythm. When there is sensory stimulation of light, there is no activation of the pineal gland, consequently there will be no production and release of melatonin, which is responsible for mechanisms related to sleep induction and antitumor functions. Sleep results from the inhibition of wake-promoting systems by sleep homeostatic factors, and its decrease can develop diseases due to changes in the body's functioning. Lack of sleep affects the immune system in a few ways, especially serum cytokine concentrations. In addition to affecting cells of the immune system, response to different pathogens, immune challenges, and allergic processes. Some of these effects are related to increased neuroendocrine activity and stress, consequently disrupting the immune system by deregulating pro-inflammatory cytokines and immune cells.

Keywords: Ideal sleep; circadian rhythm; sleep-wake cycle; immunity; pro-inflammatory cytokines; melatonin; sleep disorder; love; obstructive sleep apnea syndrome; polysomnography.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMP cíclico: Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

ECG: Eletrocardiograma

EEG: Eletroencefalograma

EMG: Eletromiograma

EOG: Eletrooculograma

GABA: Ácido gama-aminobutírico

GCs: Glicocorticoides

GMPc: Monofosfato cíclico de guanosina

HIOMT: Hidroxiindol-O-metiltransferase

HPA: Hipotálamo-pituária-adrenal

IAH: Índice de apneia hipopneia

ICSD 3: *International Classification of Sleep Disorders*

IFN- γ : Interferon gama

IgM: imunoglobulina M

IL: Interleucina

IPRGCs: *Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells.*

MEL: Melatonina

NA: Noradrenalina

NAS: N-acetilserotonina

NAT: N-acetiltransferase

NF- κ B: *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells.*

NK: *Natural killer*

NREM: *non-Rapid Eyes Movement*

NSQ: Núcleo Supraquiasmático

PSG: Polissonografia

REM: *Rapid Eyes Movement*

SAFS: Síndrome do Atraso de Fase do Sono

SAOS: Síndrome da apneia obstrutiva do sono

SNC: Sistema nervoso central

SNS: Sistema nervoso simpático

Th: Células T auxiliares

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

5HTP: 5-hidroxitriptofano

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Regulação do ciclo sono-vigília.....	18
Figura 2 - Estrutura anatômica da via do ciclo circadiano endógeno e da visão.....	19
Figura 3 - Representação esquemática do percurso da luz no globo ocular.....	20
Figura 4 - Esquema evidenciando as conexões neurais para a glândula pineal	22
Figura 5 - Síntese da melatonina	23
Figura 6 - Registros eletroencefalográficos (EEG) em humanos dos estados de vigília, sono NREM e REM	27
Quadro 1 - Os distúrbios do sono de acordo com a 3ª edição da Classificação Internacional de TS (ICSD-3)	29
Figura 7 - Regulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias.....	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVO.....	15
3. METODOLOGIA.....	16
4. DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO.....	17
4.1 A incidência da luz e o ritmo circadiano.....	17
4.2 O núcleo supraquiasmático e sua relação na liberação de melatonina pela glândula pineal.....	21
4.3 Arquitetura do sono	25
4.4 Distúrbios do sono.....	27
4.5 A imunologia nos distúrbios do sono e nas alterações do ritmo circadiano...	33
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

A exposição longa à luz artificial está sendo cada vez mais comum, o que acaba afetando a qualidade do sono e o ciclo sono- vigília dos indivíduos. As consequências a longo prazo podem trazer a perda do controle fisiológico prejudicando a saúde física e mental, levando assim ao mau funcionamento do sistema imunológico (TUFIK, 2008).

Segundo Ali *et al.* (2013), as alterações e distúrbios do sono se tornaram problemas globais. No Japão as alterações ocorreram em 17-22% da população japonesa, já na população de Portugal e da Finlândia os distúrbios estão estimados entre 7% e 50%. Nos Estados Unidos, mais de 70 milhões de pessoas sofrem de um distúrbio do sono. Uma pesquisa realizada no Brasil em 2014 constatou que 76% da população estudada sofre pelo menos com uma queixa de sono, indicando que aproximadamente 108 milhões de brasileiros podem ser afetados pelos distúrbios do sono (HIROTSU *et al.*, 2014).

O sono é um fenômeno biológico que está relacionado com numerosos processos fisiológicos e padrões cíclicos de atividade cerebral, desempenhando, também, um papel importante na conservação de energia e reparação do sistema imunológico (RIOS; PEIXOTO; SENRA, 2008; NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

O estado fisiológico do sono pode ser dividido em duas principais fases: Sono REM -*Rapid Eyes Movement* (Movimentos oculares rápidos) padrão relacionado aos sonhos; Sono não-REM (NREM). Esta última fase, por sua vez, pode ser dividida em outros estágios distintos em grau crescente de profundidade. Esses estágios são classificados de acordo com os critérios estabelecidos por *Rechtschaffen* e *Kales* em três estágios 1, 2, 3. Anteriormente consideravam-se quatro estágios, porém o quarto foi incluído no terceiro estágio, denominado sono de ondas lentas. O sono se inicia com as fases NREM progredindo até a fase REM (BROWN *et al.*, 2012).

O sono REM é uma importante fase do sono por conta da intensa atividade metabólica exercida pelo organismo, essa atividade é superada em relação à atividade metabólica no estado de vigília. Já os estágios do sono NREM apresentam uma diferença significativa na atividade metabólica em comparação à fase REM,

diminuindo essa diferença à medida que os estágios ascendem. Contudo para uma noite efetiva de sono há a necessidade de que essas fases e estágios se alterem progressivamente em ciclos, em média de 5 a 6 ciclos em uma noite de 7 a 8 horas de sono. Se por algum motivo houver interferências na ação desses ciclos, certamente haverá alterações metabólicas relacionadas ao ritmo circadiano (FERNANDES, 2006).

As condições clínicas dos distúrbios do sono podem interferir negativamente em todos os órgãos e sistemas. Há inúmeras consequências relacionadas durante a fase do sono, contudo não se restringem apenas nesta fase, há importantes repercussões no período de vigília comprometendo a qualidade de vida e contribuindo para o desenvolvimento de doenças (DRAGER et al., 2018).

Quando se trata dos assuntos relacionados aos distúrbios do sono, além dos fatores predisponentes como: traço de personalidade, alimentação, horários de sono irregulares, estresse, cansaço e interações sociais, se destacam os fatores relacionados à mudança no ciclo sono- vigília, como por exemplo, a exposição à luz, interferindo diretamente no núcleo supraquiasmático (NSQ) por meio da captação de luz pela retina e na transmissão pela via retino-hipotalâmico (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

O NSQ faz parte da região hipotálamo medial e é responsável pelo controle de secreção da melatonina (MEL). Importante hormônio responsável pelo controle do ritmo circadiano, que é encontrado em altos níveis plasmáticos entre uma e três horas antes do sono normal dos indivíduos. A MEL exerce um papel muito importante quando relacionada aos “Sistemas de relógio periférico”, devido à vasta presença de seus receptores no organismo humano, podendo assim ser regulada tanto por estímulos ambientais como pelo organismo (MEDIC; WILLE; HEMELS, 2017).

Para a avaliação dos distúrbios do sono pode-se utilizar algumas metodologias. Dentre elas, a polissonografia (PSG) é a melhor e a mais precisa metodologia para a detecção dos distúrbios do sono, considerada padrão ouro. Sua realização é feita em laboratórios e dura a noite inteira. Consiste na obtenção de dados simultâneos de eletroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), eletrooculograma (EOG) e da oximetria de pulso. Também

podem ser adicionados outros canais para mais parâmetros de avaliação, por exemplo, medidas de pressão esofágica (LARANJEIRA, 2017).

A relação entre sono e imunidade tem sido objeto de discussão há mais de 2.000 anos. Por exemplo, Hipócrates mencionou a sonolência durante uma infecção aguda (ALMEIDA; MALHEIRO, 2016). Foi comprovada a existência da interligação entre os sistemas circadiano e imunológico, no que diz respeito a quantidade e funções diferentes das células imunes durante o ciclo sono-vigília (BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2011).

As principais células do sistema imunológico são os leucócitos que podem ser diferenciados de acordo com seu desenvolvimento ontogenético (inato ou adaptativo), sua linhagem hematopoiética (mieloide ou linfoide), seu local de maturação (timo – células T ou medula óssea - células B). No sono há sinais pró-inflamatórios que são responsáveis pela ativação, proliferação, diferenciação e a produção de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL-1, IL-12) e o fator de necrose tumoral (TNF- α). Foi identificado que o número de células T naive indiferenciadas e a produção de citocinas pró-inflamatórias exibem picos durante o sono, enquanto o número circulante de células imunes com funções efetoras imediatas, como células NK e citocinas anti-inflamatórias, tem o pico de atividade durante a vigília. O fluxo das células T no sangue estão relacionados à liberação do cortisol, de modo que o pico de cortisol no início do período de vigília inicia uma diminuição no número de células T sanguíneas (BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2011).

2. OBJETIVO

Por meio desta revisão bibliográfica espera-se levantar dados e informações sobre os distúrbios do sono e alterações do ritmo circadiano correlacionando com os impactos destes no sistema imunológico.

3. METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho foi uma revisão bibliográfica narrativa com foco no método de pesquisa qualitativo, em bibliotecas online e plataformas de busca como *SciELO*, *PubMed* e *Google Acadêmico*. Com as palavras-chave nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola: Distúrbios do sono, dissonias, parassonias, sistema imune, fisiologia do sono, imunologia do sono. Além disso, foram utilizados livros do acervo da biblioteca Padre Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo. Sem delimitação de período específico.

4 DESENVOLVIMENTO DO TRABALHO

4.1 A incidência da luz e o ritmo circadiano

Após a invenção da energia elétrica os seres humanos foram submetidos a mudanças em seus comportamentos diurnos e noturnos podendo estender suas atividades diárias no período noturno. A luz artificial interfere diretamente na qualidade de sono e na capacidade de descanso, comprometendo o ritmo circadiano. (BLUME; GARBAZZA; SPITSCHAN, 2019).

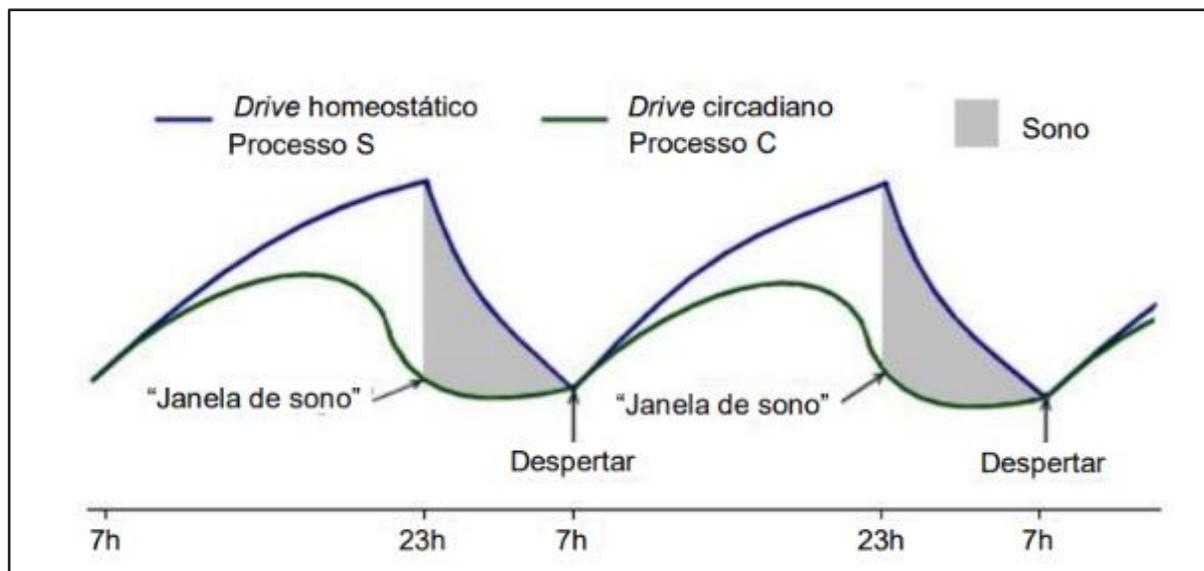
A periodicidade do ciclo sono-vigília é variável de acordo com a idade, sexo, características individuais e adaptações constantes ao meio ambiente. Essas adaptações ao meio ambiente acontecem por meio de sinais ambientais, chamados de sincronizadores temporais externos ou “*Zeitgebers*”. Contudo existem dois processos, que interagem entre si, responsáveis pela regulamentação deste ciclo: homeostático (S) e circadiano (C) (BOTAS, 2014; NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

O processo S mantém a estabilidade interna do corpo e está relacionado com a liberação de substâncias que induzem o sono, em especial a adenosina, um subproduto da quebra do trifosfato de adenosina, ela é encontrada em grande número após longos períodos de vigília. Conseqüentemente os níveis de adenosina serão altos à medida em que o indivíduo permaneça no estado de vigília, diminuindo apenas no sono. Assim como a adenosina, existem outras moléculas com papel importante na regulação do processo S, como o óxido nítrico e algumas citocinas, como o TNF- α e a IL-1 β . Quando uma pessoa é privada de sono, a perda é compensada aumentando a vontade de dormir e/ou aprofundamento do sono no próximo ciclo. (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017. TROYNIKOV; WATSON; NAWAZ, 2018. ALBUQUERQUE, 2019).

Já o processo C está relacionado com a ciclicidade do estado de sono-vigília, é neste processo que os *Zeitgebers* e funções endógenas estarão juntos. Acontecendo durante o dia e regulado pelo núcleo supraquiasmático (NSQ), considerado como marcapasso circadiano. Ambos os processos podem ser elucidados na Figura 1 (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017). A idade é um grande fator que influencia os processos S e C. À medida em que o indivíduo vai envelhecendo, ele se torna menos sensível aos *Zeitgebers* (BARLOW, 2016).

O ritmo circadiano ocorre de maneira ordenada e cíclica em um período de aproximadamente 24 horas, por fatores geofísicos na alteração constante do dia e da noite. A mudança do claro-escuro influencia o comportamento, as interações, as percepções e principalmente as funções biológicas do corpo humano. A maioria dos comportamentos e funções fisiológicas do corpo estão sob o controle dos ritmos circadianos (ZAVALÍA, 2010. MIEDA, 2019).

Figura 1- Regulação do ciclo sono-vigília



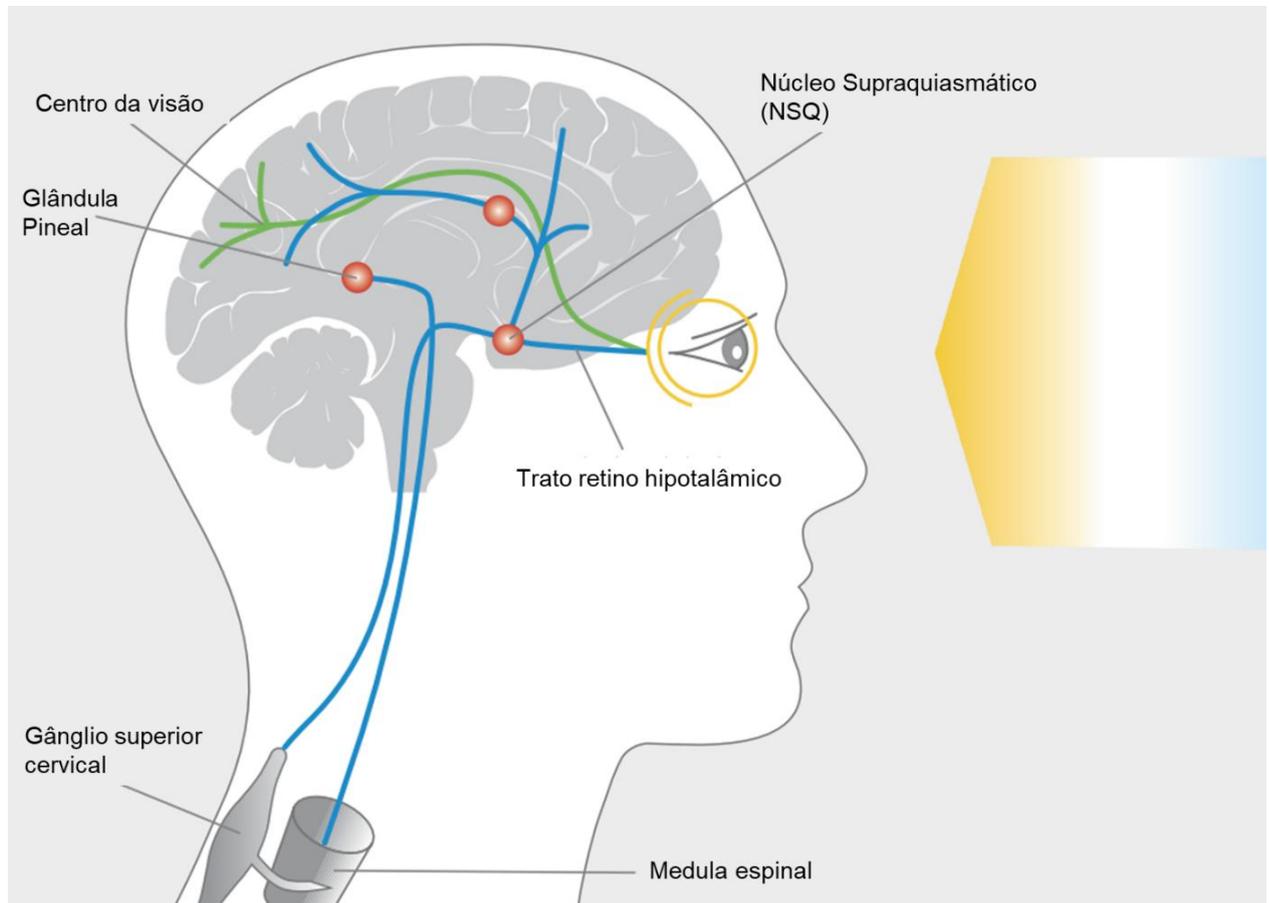
Fonte: (ALBUQUERQUE, 2019)

Quando há um desequilíbrio entre o estado de vigília e o sono é observada uma série de alterações podendo interferir em funções cerebrais como no aprendizado, memória e regulação da secreção endócrina (SANTOS et al., 2014).

A luz pode ser considerada determinante para o ritmo circadiano devido a sua incidência na retina e propagação pelas fibras do trato retino-hipotalâmico, localizada na região supra-óptica na parte anterior do hipotálamo (MAGALHÃES, 2008). E nesse local é feita a regulação do ciclo circadiano endógeno. Os sinais de saída do NSQ não apenas modulam os ritmos diários do sono com a secreção de hormônios, como a melatonina (MEL) a partir da glândula pineal, mas também os ritmos da temperatura corporal central (SACK et al., 2007). Pode-se observar na Figura 2 as estruturas citadas anteriormente. A linha verde demonstra o trajeto da luz verde do espectro luminoso, responsável pela visão, e a linha azul demonstra o trajeto da luz azul do

espectro luminoso, responsável pelo estímulo no nosso ritmo circadiano (SCHULZ, 2015).

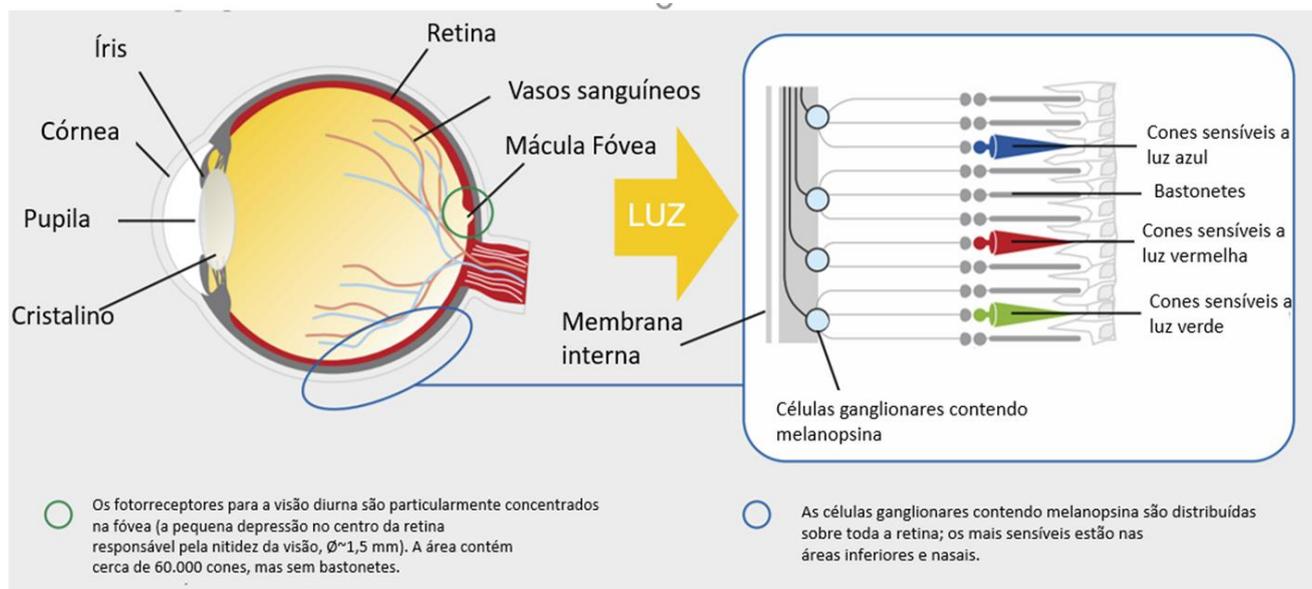
Figura 2- Estrutura anatômica da via do ciclo circadiano endógeno e da visão.



Fonte: Adaptado de (SCHULZ, 2015)

A via visual clássica da retina se inicia com a incidência da luz na córnea percorrendo um longo caminho até a retina, passando primeiramente pelo humor aquoso, íris e pupila (essa por sua vez se contrai dependendo da intensidade da luz), chegando ao cristalino. Após o cristalino a luz segue para o humor vítreo até incidir na retina onde é captada pelos fotorreceptores, como pode-se ver na Figura 3. Os fotorreceptores presentes são os cones e bastonetes responsáveis pela conversão da luz em impulsos nervosos que são propagados pelo nervo óptico até o córtex visual, responsável pela visão (ZAVALÍA, 2010).

Figura 3 – Representação esquemática do percurso da luz no globo ocular.



Fonte: Adaptado de (SCHULZ, 2015)

Por muitos anos os efeitos visuais e biológicos induzidos pela luz foram justificados exclusivamente pela presença dos fotorreceptores, cones e bastonetes. Contudo, há duas décadas que os fotorreceptores das células ganglionares da retina (figura 3) foram identificados como sendo especialmente importantes para os efeitos da propagação da luz e da sincronização dos ritmos circadianos. Esses fotorreceptores circadianos apresentam um fotopigmento chamado melanopsina, sendo possível confirmar uma terceira classe de fotorreceptores denominados de células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis ou ipRGCs do inglês *Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells*. As ipRGCs possuem a capacidade de projeção para o NSQ pela foto-recepção e transdução da luminosidade pelo trato retino-hipotalâmico até o NSQ. As células do NSQ por sua vez transmitem a informação luminosa externa para outros núcleos hipotalâmicos responsáveis pela secreção hormonal, como por exemplo a glândula pineal que em resposta secreta a MEL (ALÓE; AZEVEDO; HASAN, 2005. DUQUE-CHICA, 2015).

4.2 O núcleo supraquiasmático e sua relação na liberação de melatonina pela glândula pineal.

Podendo ser considerada a estrutura mais importante dos ritmos circadianos em mamíferos, o NSQ desempenha diversas funções homeostáticas vitais, incluindo temperatura, nutrição e a secreção hormonal. Sua capacidade de regulação e interação entre o meio externo e o corpo humano se deve principalmente a sua ligação com os olhos por meio das fibras do trato retino-hipotalâmico (RODRIGUES; RODRIGUES, 2007).

O NSQ estruturalmente é formado a partir de uma rede de células distintas, quando sincronizadas podem exercer diversas funções coordenando e regulando diferentes ritmos. Assim justificando as diversas funções exercidas pelo NSQ como a secreção de hormônios e a temperatura corporal, dito anteriormente. Algumas células em destaque são as células gliais e neurônios gabaérgicos, sendo o GABA (Ácido gama-aminobutírico) o principal neurotransmissor inibidor no sistema nervoso central (SNC) (MIEDA, 2019). Muitas substâncias que induzem o sono agem sobre os receptores GABA, como o álcool, hipnóticos sedativos e os barbitúricos, por exemplo (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

A via principal da síntese de MEL ocorre nos pinealócitos, células presentes na glândula pineal. A glândula pineal está localizada entre os dois hemisférios cerebrais à frente do cerebelo e na porção pósterodorsal (GLANZMANN et al., 2019).

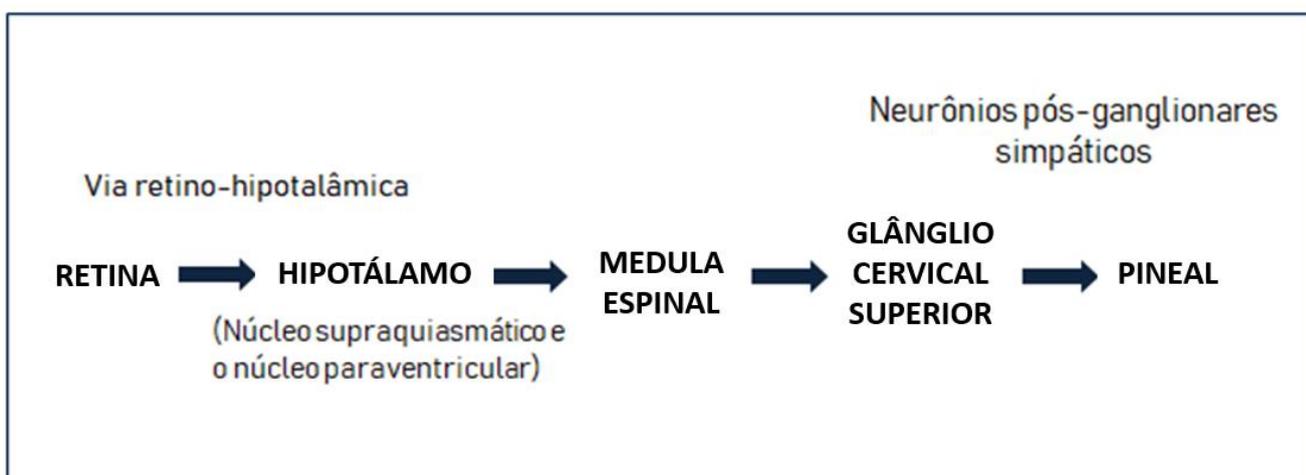
A participação da glândula pineal tem importância para a organização temporal de processos fisiológicos regulatórios, como a regulação do ciclo sono-vigília e do sistema imunológico. Sendo a glândula pineal a principal responsável pela síntese de MEL, como dito anteriormente, a redução da síntese de MEL pode prejudicar os ritmos circadianos, responsáveis pela homeostase, que podem desencadear os distúrbios do sono (VAINER; ROCHA; JUVENALE, 2021).

Segundo Kasecker e Nunes (2017), existem outras fontes produtoras de MEL além da glândula pineal, como a retina, corpo ciliar da íris, glândulas lacrimais, linfócitos e até células do intestino grosso. Entretanto estas vias não contribuem significativamente na concentração plasmática do hormônio, sem influenciar o ciclo circadiano.

Os estímulos luminosos captados pelos fotorreceptores da retina são transmitidos pelas fibras glutamatérgicas do trato retino-hipotalâmico até o NSQ. A partir do NSQ sinalizações gabaérgicas inibitórias são propagadas para o núcleo paraventricular, inibindo estimulação noradrenérgica da pineal. Portanto, quando há a estimulação sensorial da luz não há a ativação da glândula pineal, conseqüentemente não haverá a produção e liberação de MEL pelos pinealócitos. Pode-se observar na figura 4 o esquema evidenciando as conexões do meio externo até a glândula pineal (KASECKER; NUNES, 2017).

Uma das funções do núcleo paraventricular é a sinalização de neurônios pré-ganglionares simpáticos da medula espinal que se conectam com neurônios pós-ganglionares simpáticos do gânglio cervical superior, posteriormente por meio de sinalizações enviam estímulos noradrenérgicos à glândula pineal. A noradrenalina (NA), por sua vez, irá atuar nos receptores adrenérgicos, elevando os níveis intracelulares de AMP cíclico (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico) nos pinealócitos induzindo a expressão da N-acetiltransferase (NAT) resultando na síntese de MEL, principal hormônio na indução do sono (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

Figura 4 – Esquema evidenciando as conexões neurais para a glândula pineal.

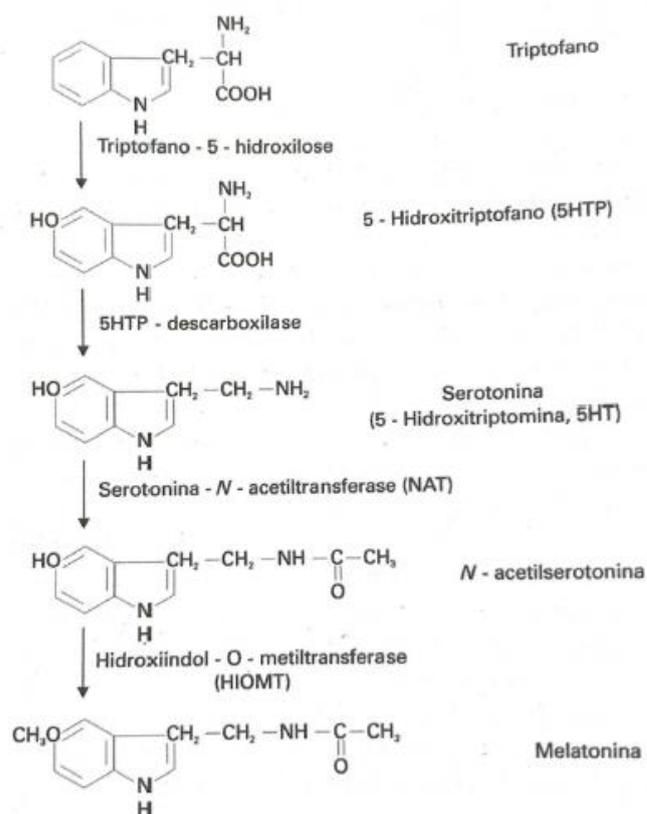


Fonte: Adaptado de (ALVES et al., 1998)

O precursor da MEL é o triptofano, a síntese se inicia quando a glândula pineal capta triptofano no plasma que logo em seguida é transformado pela triptofano-5-hidroxilase em 5-hidroxitriptofano (5HTP). E a partir da ação da 5HTP- descarboxilase obtém-se a serotonina (5-Hidroxitriptomina ou 5-HT) (TUFIK, 2008).

A seguir a serotonina é transformada em N-acetilserotonina (NAS) pela ação da NAT. A NAS por sua vez sofre a ação da Hidroxiindol-O-metiltransferase (HIOMT) formando a melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) como pode ser observada na figura 5 (TUFIK, 2008).

Figura 5 – Síntese da melatonina.



Fonte: (TUFIK, 2008).

A secreção de MEL pela glândula pineal ocorre aproximadamente 2 horas antes do horário habitual de sono, com o pico de 3-4 horas variando com o cronótipo individual, próximo ao ponto mais baixo da temperatura corporal (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017). Sendo altamente lipossolúvel ela pode ser absorvida facilmente pelas membranas celulares sendo rapidamente liberada na circulação sanguínea. Seu transporte plasmático se dá a partir da ligação às proteínas, especificamente a albumina (70%) (KASECKER; NUNES, 2017).

Segundo Tufik (2008) a MEL tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, visto seu caráter lipofílico.

Para que os efeitos da MEL sejam notórios é necessário a existência de receptores, e estes por sua vez podem ser encontrados tanto no sistema central como periféricamente. Sendo assim a MEL pode interferir em diversos sistemas e funções do corpo humano. Seus receptores podem ser classificados em dois tipos, os receptores específicos de membrana o MT1, em abundância no hipotálamo e na hipófise e o MT2, distribuído pelo SNC e retina (KASECKER; NUNES, 2017). Uma característica interessante dos receptores de MEL é a capacidade de manter a vida útil do hormônio. Esses receptores estão acoplados à proteína G, quando ativada dispara sinalizações intracelulares aumentando a expressão de RNAm para a síntese da enzima NAT (XAVIER et al., 2019).

Por muitos anos o termo “hormônio do sono” foi usado para exemplificar a MEL, contudo esse termo deve ser usado com cautela visto que as concentrações desse hormônio estão intimamente relacionadas com as variações ciclo da luz dia-noite, sendo assim a inibição da síntese hormonal pode ocorrer pela intensidade e duração suficientes à exposição direta da luz. Com isso é importante citar que a luz durante a noite também tem efeito inibitório na síntese de MEL (XAVIER et al., 2019).

Dentre as funções da MEL podemos destacar principalmente seu poder de indução do sono. O mecanismo de ação ainda não está elucidado, porém estima-se que a indução do sono seja pela diminuição da temperatura corporal devido à vasodilatação de vasos periféricos, além da atuação nos receptores do centro do sono hipotalâmico (NAKAOKA; PEREIRA; KASHIWABARA, 2013). Os altos níveis de MEL estão fortemente relacionados com o aumento da sonolência e com a diminuição da temperatura corporal (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

Segundo Xavier et al. (2019) a MEL pode inibir os neurônios serotoninérgicos da formação reticular, relacionado ao despertar, dessa forma mantendo o sono.

Outras funções que a MEL pode exercer estão relacionadas com seu poder de ação em linfócitos e citocinas no aumento da resposta inflamatória. Também funções anti-inflamatórias, inibindo as prostaglandinas e regulando a Ciclo-oxigenase-2,

antitumoral com a inibição de mitoses e a função antioxidante regulando indiretamente a síntese de óxido nítrico e lipoxigenases (SOUSA NETO; CASTRO, 2008).

4.3 Arquitetura do sono

Durante o sono existem alterações fisiológicas e comportamentais características. Há uma variação no padrão de frequência e sincronidade da atividade elétrica cortical entre os diferentes estágios e no grau de relaxamento muscular com o aprofundamento do sono (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

O sono resulta da inibição de sistemas promotores de vigília por fatores homeostáticos do sono, como adenosina e óxido nítrico e neurônios GABAérgicos na área pré-óptica do hipotálamo, resultando em oscilações lentas de eletroencefalograma (EEG) de grande amplitude (BROWN *et al.*, 2012).

Na fase NREM do sono há a inibição do sistema reticular ativador ascendente, responsável pela ativação cortical e conseqüentemente do estado de vigília, e o prosencéfalo basal, estrutura onde há o controle da temperatura corporal, as funções reprodutivas, a alimentação e todas as emoções. Nesta fase observa-se a conservação da energia cerebral e a consolidação da memória através da modulação sináptica. Enquanto isso o sono REM resulta da interação de neurônios colinérgicos, aminérgicos e GABAérgicos do tronco cerebral que controlam a atividade dos neurônios de formação reticular glutamatérgica levando a fenômenos do sono REM, como atonia muscular, sonhos, ativação cortical e das regiões límbicas, sugerindo um papel importante na regulação das emoções (BROWN *et al.*, 2012; PURVES *et al.*, 2014. NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

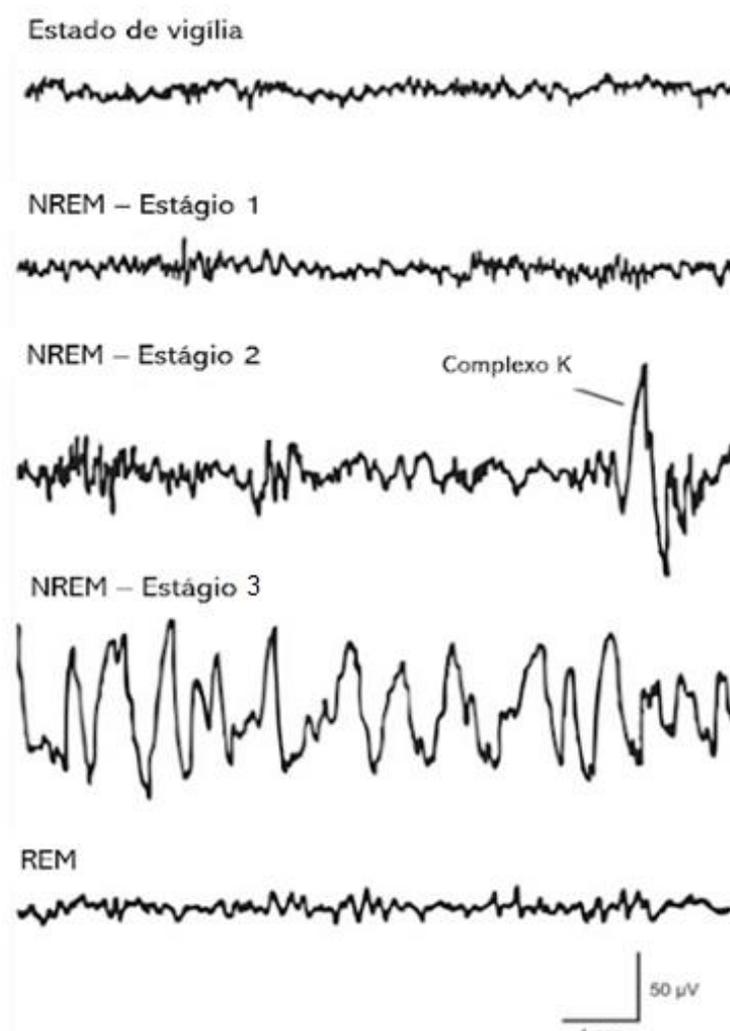
Estudos genéticos sugerem que os mecanismos cerebrais que controlam o estado de vigília e o sono NREM são fortemente conservados ao longo da evolução, destacando sua enorme importância para a função cerebral. A interrupção do sono interfere nas funções restauradoras normais do sono NREM e REM, resultando em interrupções na respiração, função cardiovascular, alterações na reatividade emocional, deficiências cognitivas, atenção, memória e na resposta imunológica, por exemplo (BROWN *et al.*, 2012; PURVES *et al.*, 2014. NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

A fim de identificar os estágios neurofisiológicos do sono normal utiliza-se do método de EEG como podemos observar na Figura 6. No estado de vigília a atividade é rápida, de baixa amplitude e de tônus muscular alto. O primeiro estágio do sono NREM se caracteriza pela atividade cortical de baixa frequência e amplitude, o tônus muscular em relação ao estado de vigília é menor além da movimentação ocular lenta. Já no estágio dois observa-se ondas de grande amplitude e baixa frequência, ocorrendo os complexos K, e por fim no último estágio nota-se o sono de ondas lentas, com uma maior amplitude e menor frequência em relação aos outros estágios.

A atividade cortical do sono REM é identificada por uma frequência mista e de baixa amplitude, com a redução ou ausência do tônus muscular e movimentação rápida dos olhos. Nesta fase são relatados eventos fásicos como a atividade oculomotora e abalos musculares, e eventos tônicos como a dessincronização elétrica cortical e atonia muscular (BROWN *et al.*, 2012; NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

Durante o sono pode-se identificar alterações na atividade simpática e parassimpática, além das alterações hemodinâmicas. No estado de vigília há uma alta atividade simpática, já no final do dia perto do horário habitual do sono há uma maior atividade parassimpática. Nos estágios do sono NREM ocorre uma queda na frequência cardíaca, na resistência vascular periférica, no débito cardíaco e redução da pressão arterial periférica sanguínea sistólica. Essas alterações são observadas de melhor forma nos últimos estágios NREM em decorrência da diminuição simpática. No sono REM nota-se um aumento da atividade simpática dos vasos musculoesqueléticos, ocasionando na elevação da pressão arterial periférica e na frequência cardíaca (MAGRO *et al.*, 2008).

Figura 6 - Registros eletroencefalográficos (EEG) em humanos dos estados de vigília, sono NREM.



Fonte: Adaptado de (BROWN *et al.*, 2012).

4.4 Distúrbios do sono

Foi divulgado um relatório em 2006 pelo *Institute of Medicine* com o título “*Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem*” traduzido em português como “Distúrbios do sono e privação do sono: Um problema de saúde pública não atendido” que reconheceu uma série de consequências prejudiciais à saúde relacionados aos distúrbios do sono. O relatório pediu uma maior conscientização dos profissionais da saúde para uma melhor compreensão da

fisiologia do sono. Também desenvolveram implementações de programas para promover o diagnóstico e um tratamento precoce (BLOOM et al., 2009).

A redução do sono está se tornando mais comum, uma marca registrada na sociedade moderna. Especialmente em países industrializados, visto o maior acesso da população por aparelhos que emitem a luz artificial. A redução crônica do sono está relacionada às mudanças da vida moderna, como necessidades relacionadas ao trabalho, responsabilidades sociais e domésticas e estilos de vida atuais (HIROTSU et al., 2014; SANTANA et al., 2021).

A diminuição de sono pode desenvolver doenças pelas mudanças no funcionamento do corpo, mesmo em períodos curtos de privação. Resultando alterações fisiológicas e sistêmicas. Alguns desses efeitos estão relacionados com o aumento da atividade neuroendócrina e do estresse, levando à diminuição da imunidade, gerando um impacto significativo na saúde pública (SANTANA et al., 2021).

Os distúrbios do sono são frequentes na população em geral e podem ocorrer em qualquer faixa etária. São manifestados pela inadequada qualidade de sono, insônia, sonolência excessiva diurna, dificuldade em dormir ou acordar e por comportamentos anormais relacionados ao sono (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

Antigamente se classificavam os transtornos primários do sono como, dissonias, que por sua vez eram caracterizadas por distúrbios na qualidade, quantidade ou regulação do sono. Dentro dessa classificação estavam a insônia primária, hipersonia primária, narcolepsia, transtornos do sono relacionados a respiração, dentre outros (TUFIK, 2008). Porém em 2014 com a terceira edição da Classificação Internacional dos Distúrbios do sono, ICSD 3 (*International Classification Of Sleep Disorders*) identificaram sete categorias de distúrbios do sono: 1. Transtornos de Insônia; 2. Distúrbios respiratórios relacionados ao sono; 3. Transtornos de hipersonolência central; 4. Transtornos do ritmo circadiano de sono- vigília; 5. Parassonias; 6. Transtornos do movimento relacionado ao sono; 7. Outros transtornos do sono. No Quadro 1 as mesmas categorias estão representadas por letras de A à G (SANTANA et al., 2021).

Quadro 1. Os distúrbios do sono de acordo com a 3ª edição da Classificação Internacional de TS (ICSD-3).

<p>A-TRANSTORNO DE INSÔNIA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Transtorno de insônia crônica. 2. Transtorno de insônia de curto prazo 3. Outro transtorno de insônia. 4. Sintomas isolados e variantes da normalidade. 5. Tempo excessivo na cama. 6. Dormidor curto. <p>B-TRANSTORNOS RESPIRATÓRIOS RELACIONADOS AO SONO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Apneia obstrutiva do sono. <ol style="list-style-type: none"> (a) Adulto (b) Pediátrico. 2. Apneia central do sono. <ol style="list-style-type: none"> (a) Com respiração de Cheyne-Stokes. (b) Devido à condição médica sem respiração de Cheyne-Stokes. (c) Devido à respiração periódica da alta altitude. (d) Devido a drogas ou substâncias. (e) Apneia central do sono primária. (f) Apneia central do sono primária da infância. (g) Apneia central do sono primária da prematuridade. (h) Apneia central do sono decorrente do tratamento. 3. Transtorno de hipoventilação relacionados ao sono. <ol style="list-style-type: none"> (a) Síndrome da hipoventilação da obesidade. (b) Síndrome de hipoventilação alveolar central congênita. (c) Hipoventilação central de início tardio com disfunção hipotalâmica. (d) Hipoventilação alveolar central idiopática. (e) Hipoventilação relacionada ao sono devido ao uso de drogas ou substâncias. (f) Hipoventilação relacionada ao sono devido à condição médica. 4. Hipoxemia relacionada ao sono. <ol style="list-style-type: none"> (a) Transtorno de hipoxemia relacionada ao sono. 5. Sintomas isolados e variantes da normalidade. <ol style="list-style-type: none"> (a) Roncos. (b) Catatrenia. 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Transtorno dos trabalhadores em turnos. 6. Jet Leg. 7. Transtorno do ritmo circadiano de sono-vigília não especificado. <p>E-PARASSONIAS</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Parassonias do sono NREM. <ol style="list-style-type: none"> (a) Transtornos do despertar (a partir do sono NREM). (b) Despertar confusional. (c) Sonambulismo. (d) Terror noturno. (e) Transtornos alimentares relacionados ao sono. 2. Parassonias do sono REM. <ol style="list-style-type: none"> (a) Transtorno Comportamental do sono REM. (b) Paralisia do sono isolada recorrente. (c) Pesadelos. 3. Outras parassonias. <ol style="list-style-type: none"> (a) Síndrome da cabeça explosiva. (b) Alucinações relacionadas ao sono. (c) Enurese noturna. (d) Parassonia secundária a condição médica. (e) Parassonia devido a uso de droga ou substância. (f) Parassonia, não especificada 4. Sintomas isolados e variantes da normalidade. <ol style="list-style-type: none"> (a) Sonilóquio.
<p>C-TRANSTORNOS DE HIPERSONOLÊNCIA CENTRAL.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Narcolepsia tipo 1. 2. Narcolepsia tipo 2. 3. Hipersonia idiopática. 4. Síndrome de Kleine-Levin. 5. Hipersonia devido a uso de droga ou substância. 6. Hipersonia associada a transtorno mental. 7. Síndrome de sono insuficiente. 8. Sintomas isolados e variantes da normalidade. <ol style="list-style-type: none"> (a) Dormidor longo. <p>D-TRANSTORNO DO RITMO CIRCADIANO DE SONO-VIGÍLIA.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tipo atraso de fase do sono. 2. Tipo avanço de fase do sono. 3. Tipo sono-vigília irregular. 4. Tipo sono-vigília não de 24 horas. 	<p>F-TRANSTORNOS DO MOVIMENTO RELACIONADO AO SONO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome das pernas inquietas. 2. Síndrome dos movimentos periódicos dos membros. 3. Câimbras nas pernas relacionadas ao sono. 4. Bruxismo relacionado ao sono. 5. Transtorno do movimento rítmico relacionados ao sono. 6. Mioclonia benigna do sono da infância. 7. Mioclonia espinal do início do sono. 8. Transtorno do movimento relacionado ao sono secundário à condição médica. 9. Transtorno do movimento relacionado ao sono devido a uso de droga ou substância. 10. Transtorno do movimento relacionado ao sono, não especificado. 11. Sintomas isolados e variantes da normalidade. <ol style="list-style-type: none"> (a) Mioclonia fragmentária excessiva. (b) Tremor hipnagógico do pé e ativação muscular alternante das pernas. (c) Espasmos hipnicos. <p>G-OUTROS TRANSTORNOS DO SONO</p>
<p>APÊNDICE A- CONDIÇÕES MÉDICAS E NEUROLÓGICAS RELACIONADAS AO SONO</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insônia Familiar fatal. 2. Epilepsia relacionada ao sono. 3. Cefaléia relacionada ao sono 4. Laringoespasma relacionado ao sono 5. Refluxo gastroesofágico relacionado ao sono. 6. Isquemia miocárdica relacionada ao sono. 	

Fonte: (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017)

Dentre as categorias dos distúrbios do sono, podemos destacar o Transtorno de Insônia, visto o grande impacto negativo na qualidade de vida dos seres humanos. A insônia acomete grande parte da população, representando um grande problema de saúde pública. Porém as pessoas acima dos 65 anos de idade são mais afetadas, estima-se que os transtornos do sono em geral afetam 50% de idosos e que, entre esses transtornos a insônia tem prevalência de 20 a 40% dessa população (SÁ; MOTTA; OLIVEIRA, 2007). Sua definição clínica refere-se a queixas persistentes de insatisfação com a quantidade, qualidade e na dificuldade de manter ou iniciar o sono. Comprometendo o desempenho de atividades diárias de um indivíduo (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017; MORENO; MELO, 2022).

A insônia é vista atualmente como uma comorbidade que deve ter seu tratamento individualizado, visto que os pacientes possuem maiores riscos de desenvolver hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, distúrbios endócrinos e até mesmo a depressão (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017). O diagnóstico clínico desse transtorno pode ser dado pela presença de algumas queixas, como a fadiga, dificuldade de concentração e memória, déficit de atenção, disfunção sexual, prejuízo profissional ou acadêmico, sonolência diurna excessiva, falta de motivação e energia, tensão, irritabilidade, cefaleias, sintomas gastrointestinais, dentre outros. Para preencher os critérios internacionais os pacientes devem apresentar esses sintomas por pelo menos três noites e três meses (FALCO; PIRES; SOUZA; SCHUMANN, 2020; MORENO; MELO, 2022).

Indivíduos que possuem Transtornos Respiratórios Relacionados ao Sono podem apresentar várias anormalidades estruturais e funcionais das vias aéreas superiores. A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) se dá por episódios recorrentes na obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores, que interferem durante o sono. Pela falta de oxigenação em alguns momentos, o indivíduo passa a ter despertares durante a noite resultando em um sono fragmentado, gerando dificuldades para adormecer. Os sintomas mais comuns são a falta de ar, ronco, fadiga e sonolência diurna (RUNDO, 2019).

Assim como a insônia, a SAOS também acomete grande parte da população. Em geral adultos do sexo masculino apresentam uma maior prevalência em relação a adultos do sexo feminino. Sendo a obesidade e o sexo masculino grandes fatores de

risco para essa síndrome. Os problemas associados à SAOS incluem acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, hipertensão, arritmias, dentre outros (MAAHS; MAAHS, 2019; RUNDO, 2019).

A sonolência diurna excessiva é a principal característica dos Transtornos de Hipersonolência Central. Sendo a narcolepsia 1 e 2 as mais estudadas e mais conhecidas. Na narcolepsia há a presença de ataques de sono repentinos e irresistíveis, podendo conter a cataplexia (Tipo 1) ou sem a cataplexia (Tipo 2). A cataplexia é uma fraqueza muscular transitória em que há um relaxamento dos músculos faciais com afrouxamento da mandíbula e queda breve da cabeça. Embora esses indivíduos tenham bastante sono durante o dia, não conseguem dormir por um tempo adequado. Seu sono tende a ser extremamente fragmentado e muitas vezes acordam com frequência durante a noite. As consequências psicossociais da narcolepsia estão relacionadas em não atender as demandas relacionadas ao trabalho e até mesmo acadêmicas e em pior caso também os riscos automobilísticos, podendo sofrer consequências mais severas e até mesmo a morte (GOLDEN; LIPFORD, 2018).

A Síndrome do Atraso de Fase do Sono (SAFS) é o tipo de Transtorno do Ritmo Circadiano mais comum entre a população, em específico nos adolescentes. Pode persistir na idade adulta principalmente para profissionais que trabalham no período noturno. Os indivíduos que possuem esse transtorno têm dificuldade de iniciar o sono no momento adequado em relação à fase escura do ciclo solar. Podendo levar a uma restrição crônica e até mesmo, grave, de sono. O diagnóstico da SAFS é difícil tendo em vista a grande similaridade aos sintomas clínicos da insônia. A síndrome está associada a sintomas que impactam negativamente na qualidade de vida, dentre eles a depressão, tendências suicidas e o consumo de medicamentos (NESBITT, 2018; REIS; PAIVA, 2019).

Existem algumas metodologias para a avaliação objetiva dos transtornos do sono, dentre elas existe a actigrafia. Consiste em um aparelho similar a um relógio de pulso, que afere a atividade motora por meio dos movimentos. Ela é utilizada para pontuar o tempo total de sono, a eficácia do sono e os despertares. É indicada para a avaliação de indivíduos que se recusam a dormir em laboratórios, suas vantagens são na praticidade da execução do exame e na capacidade de avaliar os ciclos sono-vigília

por dias consecutivos. Entretanto sua eficácia não supera o da polissonografia (PSG) que é realizada para detectar distúrbios respiratórios do sono ou distúrbios de movimentos periódicos dos membros (GOLDEN; LIPFORD, 2018; LEWIS et al., 2018; LARANJEIRA, 2017)

A PSG usará medidas das atividades respiratórias, muscular, cerebral, dentre outros aspectos para avaliar a qualidade e as alterações do sono. Consiste na realização de diversos testes simultâneos, incluindo: Eletroencefalograma (EEG), que registra a atividade do campo elétrico de grandes grupos de neurônios corticais e musculares; eletromiografia (EMG) podendo avaliar o funcionamento de nervos periféricos quando eletrodos são colocados sobre ou nos músculos esqueléticos; eletrooculograma (EOG) que detectam os movimentos oculares; eletrocardiograma (ECG) que detecta a movimentação tóraco-abdominal e a oximetria de pulso (TOGEIRO; SMITH, 2005; BROWN *et al.*, 2012). Pode também ser adicionado outros canais para mais parâmetros de avaliação, como, as medidas de pressão esofágica, a posição corpórea, ronco e derivações suplementares de EEG (LARANJEIRA, 2017).

Deve-se destacar a PSG para o diagnóstico de SAOS, por meio do índice de apneia hipopneia (IAH), classificando na quantidade de eventos por hora de sono em: apneia leve, de 5 a 15; moderada, de 15 a 30; e grave, acima de 30 eventos por hora de sono. A gravidade da apneia do sono pode ser classificada de acordo com o IAH. O teste pode ser adaptado ao histórico clínico do paciente para determinar se há a necessidade de suplementação de oxigênio, monitorando as convulsões ou parassonias (MAAHS; MAAHS; MAAHS, 2019; RUNDO, 2019).

Para o diagnóstico de narcolepsia a junção da actigrafia e da PSG é necessária, visto que os episódios acontecem repentinamente durante o dia, impossibilitando a avaliação completa em laboratório. O período utilizado da actigrafia são de 1 a 2 semanas (GOLDEN; LIPFORD, 2018). Nos casos de insônia a PSG e a actigrafia podem identificar os pacientes no estado de hiperalerta, contudo a PSG não é rotineiramente recomendada para os casos de insônia, a não ser com associações a outros tipos de transtorno do sono (NEVES; MACEDO; GOMES, 2017).

As parassonias são eventos comportamentais incontrolláveis e anormais durante o estado de sono, esses, muitas vezes incluem atividades motoras,

comportamentais e sensoriais anormais. Na maioria das vezes esses comportamentos não são prejudiciais, porém alguns apontam para um possível processo neurodegenerativo. No geral as parassonias são mais comuns em crianças, com o desaparecimento desses eventos ao longo dos anos, porém podem prolongar para a vida adulta. Estima-se que aproximadamente 4% da população adulta já apresentou algum evento relacionado à parassonia (BOLLU et al., 2018; NEVES; MACEDO; GOMES, 2018).

Esses fenômenos clínicos têm como origem principal as transições entre as fases de sono NREM e REM. Os transtornos do sono NREM geralmente surgem no início das ondas lentas entre os últimos estágios, a característica principal é o despertar incompleto, que aparece nos seguintes eventos: sonambulismo; terrores noturnos; despertares confusionais; transtorno alimentar relacionado ao sono. No sono REM, devido a atonia do muscular esquelética, os eventos estão associados aos sonhos e aos comportamentos anormais. A atonia muscular nesses casos serve como um mecanismo protetor, impedindo a encenação do sonho durante o sono, os eventos que aparecem são: pesadelos; paralisia recorrente isolada do sono; transtorno comportamental do sono REM, todas citadas no Quadro 1 (BOLLU et al., 2018; NEVES; MACEDO; GOMES, 2018).

4.5 A imunologia nos distúrbios do sono e nas alterações do ritmo circadiano.

A relação entre o sono e o sistema imune é bastante complexa, por mais que os mecanismos não estejam totalmente esclarecidos, sabe-se que principalmente em condições de caráter inflamatório, ocorrem alterações no padrão de sono. A falta de sono afeta o sistema imune em diversas maneiras, em especial às concentrações séricas de citocinas. Além de afetar células do sistema imune, resposta a diferentes patógenos, desafios imunológicos e processos alérgicos (ALBUQUERQUE, 2019).

No início do sono são encontrados elevados picos de citocinas moduladoras com caráter pró-inflamatório, e a hipersecreção dessas citocinas causada pelos transtornos do sono está relacionada com os processos inflamatórios, como por exemplo, da asma e da artrite reumatoide (ALI et al., 2013). Diversas citocinas foram estudadas e mostraram ter influência sobre o sono: IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-18, TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β e IFN- γ sendo a IL-1, IL-6 e o

TNF- α as mais investigadas. As citocinas possuem receptores no SNC e podem ser sintetizadas centralmente, modulando a atividade cerebral (ALBUQUERQUE, 2019).

Pensa-se que a privação parcial do sono noturno e a restrição crônica do sono mimetizam distúrbios da duração do sono, com isso muitas pesquisas relacionadas aos transtornos do sono, por exemplo a insônia, distúrbios do ritmo circadiano e trabalho por turnos, usam o método de privação de sono afim de compreenderem os processos (IRWIN; OPP, 2016). De acordo com experimentos realizados em roedores, conclui-se que a privação de sono costuma aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-1 β , IL-12 e TNF- α . Foi relacionado às elevações de IL-1 e TNF- α com o aumento do sono NREM, em estudos com pacientes que apresentaram SAOS e artrite reumatoide os níveis séricos de TNF- α estavam elevados (ALBUQUERQUE, 2019). A IL-6 apresenta caráter bifásico em relação ao ritmo circadiano, pois suas concentrações são encontradas por volta das 8:00 e das 21:00 horas, também está inserida na participação na regulação do sono, visto que a privação de sono, causadas pela insônia e pela SAOS, pode aumentar os níveis séricos de IL-6 aumentando a sonolência e a sensação de fadiga diurna (ALI et al., 2013). Estudos mais recentes destacam associações epidemiológicas entre trabalho noturno, ou seja, padrões de atividade e sono em oposição ao padrão normal dia-noite e níveis elevados de marcadores inflamatórios sistêmicos (HASPEL et al., 2020).

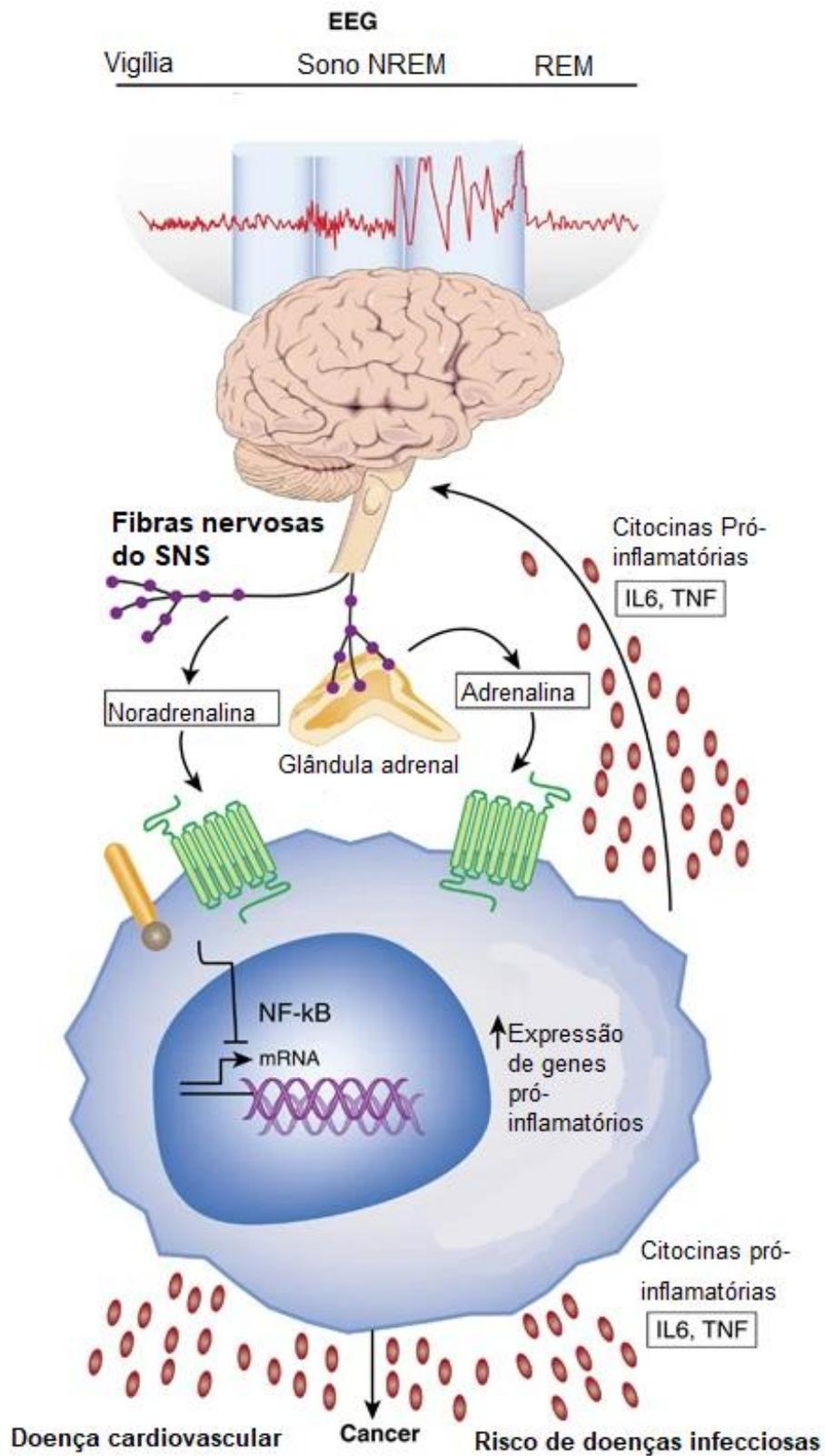
Para a maior compreensão da relação entre o sono e o sistema imune é importante destacar as mudanças de funções e quantidades de células do sistema imunológico em função do ciclo normal de sono-vigília. Existem células imunológicas que apresentam seu pico máximo durante o período de repouso (sono) e células com pico durante o período ativo (vigília) (BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2011). Essa mudança se dá pela ação de glicocorticoides (GCs), em destaque o cortisol, que são secretados pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). O eixo HPA e a ação do sistema nervoso simpático (SNS) são de extrema importância para a homeostase e a resposta ao estresse, o sono está relacionado com a regulação negativa desses dois sistemas (PALMA *et al.*, 2007; BESEDOVSKY; LANGE; BORN, 2011). Em humanos, por exemplo, já se sabe que há diminuição da contagem de células T com a secreção de cortisol matinal no sangue, enquanto efeito contrário foi observado no período do início da noite (ALMEIDA; MALHEIRO, 2016).

Os GCs têm uma função importante na modulação do sistema imunológico visto a sua capacidade de inibição de citocinas de células T auxiliares de tipo 1 (Th1) e estimulação da secreção de citocinas nas células T auxiliares de Tipo 2 (Th2). Existe uma diferença nos tipos de citocinas secretadas por esses tipos celulares, o Th1 é caracterizado por citocinas pró-inflamatórias e o Th2 secreta citocinas anti-inflamatórias. É indispensável o equilíbrio entre as respostas imunológicas moduladas por esses diferentes tipos celulares, pois na desregulação desses sistemas, causada pelos transtornos do sono, pode gerar o aumento na secreção de GCs resultando em; imunossupressão intensa; aumento da suscetibilidade a infecções. Por outro lado, a diminuição/insuficiência pode levar a enfermidades inflamatórias e autoimune (PALMA *et al.*, 2007).

Contudo existe uma relação bidirecional na relação entre o sistema imunológico e o eixo HPA. A secreção de GCs é regulada pela ativação do sistema imunológico, como parte da resposta ao estresse, ou seja, a resposta inflamatória e imunológica resulta na ativação do eixo HPA e conseqüentemente na produção de GCs. A ativação do eixo HPA ocorre no nível hipotalâmico e via glândula hipófise, porém a adrenal também pode ser um alvo direto das citocinas e do SNS, sendo assim, fornecendo um feedback negativo em resposta à superprodução de citocinas (PALMA *et al.*, 2007; XIANG *et al.*, 2019).

Durante transtornos do sono, o SNS libera noradrenalina nos órgãos linfoides primários e secundários e estimula a glândula adrenal a liberar adrenalina na circulação sistêmica. Neuromoduladores, como adrenalina, estimulam os receptores adrenérgicos de leucócitos para ativar ainda mais o fator de transcrição NF- κ B que posteriormente regula a transcrição de genes de resposta imune, levando à tradução e produção de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1, podendo ser elucidado na Figura 7. Além disso, citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α e IL-6) atuam dentro de uma complexa rede bioquímica, levando à estimulação de NF- κ B e à modificação da transcrição de centenas de produtos gênicos (XIANG *et al.*, 2019). O aumento na expressão de genes pró-inflamatórios eleva o risco de distúrbios relacionados à inflamação, como doenças cardiovasculares, câncer, transtorno depressivo, a diminuições na expressão de genes antivirais e aumento do risco de doenças infecciosas (IRWIN; OPP, 2016).

Figura 7- Regulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias



Fonte: (IRWIN; OPP, 2016).

Como enfatizado anteriormente o sono insuficiente correlaciona-se com níveis elevados de TNF- α circulante. O *upregulation* do mRNA do TNF- α , bem como a ativação dos fatores de transcrição NF- κ B em células do sangue periférico, indicam uma resposta genômica ao sono inadequado (BRZECKA *et al.*, 2020). Outro fato interessante sobre as citocinas, em específico TNF- α e IL-1, é que elas podem estar relacionadas com a regulação do sono. Em um estudo foi administrado essas citocinas *in vitro* e perceberam a geração de oscilações lentas que se assemelham ao sono NREM em humanos. A aplicação de IL-1 reduz os potenciais sinápticos excitatórios no hipocampo de ratos, e a aplicação de TNF no córtex sensorial induz o aumento do sono de ondas lentas nesses animais. A IL-1 e as vias serotoninérgicas também interagem entre si. A 5-HT altera a expressão do mRNA da IL-1 em regiões cerebrais, enquanto a IL-1 aumenta a secreção de 5-HT no hipotálamo, assim podendo estar relacionado com a produção de MEL pela ação da NAT e conseqüentemente na indução do sono (ALMEIDA; MALHEIRO, 2016).

Estudos comprovaram que em humanos a privação do sono leva à diminuição no número de células *natural killer* (NK), que desempenham um papel importante no controle do desenvolvimento do câncer. Foi relatado que camundongos privados de sono desenvolvem metástase pulmonar mais cedo do que camundongos normais com a mesma doença. Além disso, há uma diminuição das células NK e células T citotóxicas durante a privação do sono no microambiente do câncer (BRZECKA *et al.*, 2020). Contudo, em outro estudo o resultado foi diferente, a privação aguda está associada a um aumento momentâneo na contagem de linfócitos T, granulócitos, monócitos e NK (ALMEIDA; MALHEIRO, 2016). Trabalhos recentes em camundongos descobriram que a fragmentação do sono aumenta a produção de monócitos inflamatórios pela medula óssea (HASPEL *et al.*, 2020). Diante de resultados controversos foi observado que o sono inadequado parece prejudicar as funções das células efetoras imunes, como a atividade das células NK, com isso pode-se fazer associações entre as durações de sono curtas ao risco de câncer (BRZECKA *et al.*, 2020).

Foi notado que o risco de câncer de mama vem aumentando em pacientes com insônia. Em um estudo com 33.332 mulheres, que foram acompanhadas por uma média de 14,7 anos, indicou que a insônia foi um fator de risco para câncer de mama em pacientes que sofrem de todos os três sintomas de insônia: dificuldade em iniciar

o sono, dificuldade em manter o sono e não ter o sono restaurador. Outro estudo retrospectivo envolvendo 11.021 pacientes com insônia, detectou um risco aumentado de câncer de mama em comparação com a população de mulheres da mesma idade que não se queixavam de insônia. Foi observado que a insônia afeta também por fatores relacionados ao seu controle, como por exemplo o uso de drogas sedativo-hipnóticas. No estudo foi observado o aumento no risco de câncer de tireoide, mama, ovário, e pulmão em mulheres que fazem o uso dessas drogas em relação a mulheres que não o fazem. Houve também um risco significativamente aumentado de câncer de próstata, câncer de cérebro e câncer de pulmão em homens que usam qualquer droga sedativo-hipnótica em comparação com não usuários (BRZECKA et al., 2020).

Em relação a SAOS estudos experimentais com camundongos mostraram que a hipóxia intermitente levou a um aumento do crescimento do tumor em comparação com camundongos que respiravam ar ambiente. Este efeito foi mediado pelo fator de crescimento endotelial vascular. O estudo revelou que a SAOS com hipóxia intermitente e fragmentação do sono promoveu o crescimento do tumor (BRZECKA et al., 2020).

A hipóxia intermitente é definida como: episódios de privação de oxigênio adequado para o sangue. E ela está relacionada com a inflamação e obstrução das vias áreas durante o sono. A inflamação das vias aéreas, juntamente com hipóxia intermitente e surtos na atividade simpática, induzem inflamação sistêmica que pode ser uma ligação potencial para doenças cardiovasculares na SAOS (DRAGONIERI; BIKOV, 2020). A relação que se pode fazer entre as doenças cardiovasculares e a SAOS é de que ambas estão relacionadas com a hipertensão. Segundo Martins (2019) a apneia do sono é a principal causa identificável de hipertensão. Em um estudo transversal recente realizado nos Estados Unidos demonstrou que os problemas de saúde do sono podem aumentar o risco de doença cardíaca na idade adulta intermediária (LEE et al., 2022).

Outro transtorno do sono que apresenta alteração do padrão circadiano natural é o transtorno do trabalho por turnos. As mudanças observadas no trabalho em turnos, como privação contínua de sono, estresse podem influenciar a resposta imune entre os indivíduos. Esses indivíduos representam entre 15 e 25% da força de trabalho global, muitos envolvem os serviços essenciais. Em um estudo demonstraram que o

trabalho em turnos também está associado à queda da resposta imune inata, exibindo uma diminuição da atividade das células NK associada ao aumento da fadiga em relação aos trabalhadores diurnos (ALMEIDA; MALHEIRO, 2016). O trabalho em turnos priva o corpo de um sono adequado, o que tem efeitos prejudiciais nas glândulas endócrinas, no sistema nervoso central e na atividade adrenal, afetando a síntese e a liberação de hormônios corticosteroides. Essas disfunções podem levar a mais fadiga e supressão do sistema imunológico (MASJEDI; KELISHADI; KHALEGHIPOUR, 2015).

Curiosamente a associação entre distúrbios circadianos com o desenvolvimento do câncer também pode ser resultado da diminuição da liberação de MEL. A MEL surgiu recentemente como um forte supressor no desenvolvimento do câncer atuando em diversas vias, incluindo a proliferação de células tumorais e formação de metástases. Neste aspecto, a atividade antioxidante da melatonina leva à desestabilização do fator induzível de hipóxia (HIF-1 α) e à inibição da angiogênese induzida por hipóxia, como demonstrado por estudos in vitro de linhagem celular de câncer de cólon. Níveis adequados de melatonina podem ter efeitos protetores contra o desenvolvimento de câncer por meio de sua ação como indutor de apoptose em células cancerígenas (BRZECKA et al., 2020).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ciclicidade dos estágios do sono é de grande importância para a regulação mental, física e imunológica. Foi visto que alterações desse padrão entre os ciclos do sono NREM e REM, com diferentes propósitos, impossibilita na homeostase do corpo. Um grande fator que está relacionado com essas alterações é a incidência da luz. A exposição prolongada da luz permite ao ser humano estender suas atividades no período noturno, no entanto os processos regulatórios são prejudicados e o SNS aparece em evidência influenciando a resposta ao estresse. Os ritmos circadianos e o sono são vistos como importantes para a homeostase do sistema imunológico. Há uma interação significativa entre os processos circadianos, sono e o sistema imunológico. O eixo HPA e o sistema nervoso possuem um papel extremamente importante nas interligações pelas sinalizações celulares. Por mais que, ainda as respostas de estudo da ação das citocinas sejam controversas, conclui-se que alterações de qualquer processo circadiano podem gerar um comprometimento imunológico funcional, tornando os organismos mais vulneráveis a doenças. Dentre as doenças podemos destacar o câncer e doenças cardiovasculares, além da suscetibilidade a infecções devido ao comprometimento da imunologia adaptativa. Outro fato relevante é a importância da secreção regulada de MEL pelo ritmo circadiano, não apenas pela regulação do estado de sono, mas também pelo seu caráter indutor de apoptose e de desestabilização do HIF-1 α .

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, Rachel Gimenes Rodrigues. **Relação entre sono e sistema imune: uma abordagem translacional em doenças dermatológicas**. 2019. 152 f. Tese (Doutorado) - Curso de Psicobiologia, Dermatoinfectologia, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2019.

ALI, Tauseef et al. Sleep, immunity and inflammation in gastrointestinal disorders. **World Journal of Gastroenterology**, Oklahoma, v. 19, n. 48, p.9231-9239, 2013. Baishideng Publishing Group Inc. <http://dxdoi.org/10.3748/wjgv19i48923>.

ALMEIDA, Carlos Mauricio Oliveira de; MALHEIRO, Adriana. Sleep, immunity and shift workers: a review. **Sleep Science**, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 164-168, jul. 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.1016/j.slsci.2016.10.007>.

ALÓE, Flávio; AZEVEDO, Alexandre Pinto de; HASAN, Rosa. Mecanismos do ciclo sono-vigília. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 27, n. 9, p.33-39, dez. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v27s1/24474>>..

ALVES, Rosana S. Cardoso et al. **A melatonina e o sono em crianças**. *Pediatria*, São Paulo, v. 2, n. 20, p. 99-105, jun 1998.

BARLOW, David H. **Manual Clínico dos Transtornos Psicológicos: tratamento passo a passo**. 5. ed. [S.l.]: Artmed, 2016. 745 p.

BESEDOVSKY, Luciana; LANGE, Tanja; BORN, Jan. Sleep and immune function. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, [S.L.], v. 463, n. 1, p. 121-137, 10 nov. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00424-011-1044-0>.

BLOOM, Harrison G. *et al.* Evidence-Based Recommendations for the Assessment and Management of Sleep Disorders in Older Persons. **Journal of the American Geriatrics Society**, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 761-789, Maio 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02220.x>.

BLUME, Christine; GARBAZZA, Corrado; SPITSCHAN, Manuel. Effects of light on human circadian rhythms, sleep, and mood. **Somnologie**, [S.L.], v. 23, n. 3, p.147-156, 20 ago. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11818-019-00215-x>.

BOLLU, Pradeep C. et al. Sleep Medicine: Parasomnias. **Missouri Medicine**, Missouri, v. 115, n. 2, p. 169-175, abr. 2018.

BOTAS, Filipe Manuel Carvalho. **O papel da melatonina**. 2014. 68 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, [S.I.], 2014.

BRZECKA, Anna *et al.* The Association of Sleep Disorders, Obesity and Sleep-Related Hypoxia with Cancer. **Current Genomics**, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 444-453, 16 set. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1389202921999200403151720>.

BROWN, Ritchie E. et al. Control of Sleep and Wakefulness. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 92, n. 3, p. 1087-1187, Jul. 2012. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00032.2011>.

DRAGER, Luciano F. et al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S.L.], v. 111, n. 2, p. 290-340, jan. 2018. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180154>.

DRAGONIERI, Silvano; BIKOV, Andras. Obstructive Sleep Apnea: a view from the back door. **Medicina**, [S.L.], v. 56, n. 5, p. 208-209, 25 abr. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina56050208>.

DUQUE-CHICA, Gloria Liliana. **Estudo da resposta da melanopsina na neuropatia óptica e no distúrbio de sono através do reflexo pupilar à luz**. 2015. 139 f. Tese (Doutorado) - Curso de Psicologia, Neurociências e Comportamento, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

FALCO, Mariana Cristtina Lima de; PIRES, O. C.; SOUZA, P. P. de; SCHUMANN, T. F. Prevalência da insônia no meio médico e o uso de substâncias relacionadas. **Revista de Saúde**, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 67-76, jun. 2020.

FERNANDES, Regina Maria França. O SONO NORMAL. **Medicina (Ribeirão Preto. Online)**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 157, 30 jun. 2006. Universidade de São Paulo, Agência USP de Gestão da Informação Acadêmica (AGUIA). <http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i2p157-168>.

GLANZMANN, Ronald et al. **O uso da melatonina como indutor do sono –uma revisão bibliográfica**. Revista Uningá, Maringá, v. 56, n. 1, p.157-167, mar. 2019.

GOLDEN, Erin C.; LIPFORD, Melissa C. Narcolepsy: diagnosis and management. **Cleveland Clinic Journal of medicine**, [S.L.], v. 85, n. 12, p. 959-969, dez. 2018. Cleveland Clinic Journal of Medicine. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.85a.17086>.

HASPEL, Jeffrey A. *et al.* Perfect timing: circadian rhythms, sleep, and immunity .: an nih workshop summary. **Jci Insight**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-14, 16 jan. 2020. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.131487>.

HIROTSU, Camila et al. Sleep complaints in the Brazilian population: impact of socioeconomic factors. **Sleep Science**, [S.L.], v.7, n.3, p.135-142, set.2014. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.1016/j.slsci.2014.08.001>.

IRWIN, Michael R; OPP, Mark R. Sleep Health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity. **Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 129-155, 11 ago. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2016.148>.

KASECKER, Fernanda G.; NUNES, Carlos P. Melatonina e glândula pineal. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, Teresópolis, v. 1, n. 1, p.109-129, jun. 2017.

LARANJEIRA, Cárita de Moura. **Percepção do sono em indivíduos submetidos à polissonografia**. 2017. 85 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde., Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.

LEE, Soomi *et al.* Sleep health composites are associated with the risk of heart disease across sex and race. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-12, 7 fev. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-05203-0>.

LEWIS, Sharon R et al. Melatonin for the promotion of sleep-in adults in the intensive care unit. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2019, n. 1, p. 4-40, 10 maio 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012455.pub2>.

MAGALHÃES, Márcia de Albuquerque Ferreira. **O trato retino-hipotalâmico no Mocó (*Karodon rupestris*): um estudo de traçado anterógrado com a subunidade B da toxina colérica**. 2008. 94 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Psicobiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2008.

MAGRO, Indiamara O. F. Dal *et al.* Estudo do comportamento da atividade nervosa autonômica por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos portadores de insuficiência cardíaca congestiva classe funcional I e II durante o sono. **Conscientiae Saúde**, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 431-440, set. 2008.

MARTINS, Emerson Ferreira. **Mortalidade e apneia obstrutiva do sono em idosos: um estudo de coorte**. 2019. 117 f. Tese (Doutorado) - Curso de Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2019.

MASJEDI, Mohsen; KELISHADI, Roya; KHALEGHIPOUR, Shahnaz. Circadian type, chronic fatigue, and serum IgM in the shift workers of an industrial organization. **Advanced Biomedical Research**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 61-66, 2015. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2277-9175.151882>.

MEDIC, Goran; WILLE, Micheline; HEMELS, Michiel. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. **Nature And Science of Sleep**, Groningen, v. 9, p.151-161, Maio 2017. Dove Medical Press Ltd. <http://dx.doi.org/10.2147/nss.s134864>

MIEDA, Michihiro. The central circadian clock of the suprachiasmatic nucleus as an ensemble of multiple oscillatory neurons. **Journal Of Neuroscience Research**, [S.L.], p.1-30, set. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2019.08.003>.

MORENO, André Luiz; MELO, Wilson Vieira. **Casos Clínicos em Saúde Mental: diagnóstico e indicação de tratamentos baseados em evidências**. [S.L.]: Artmed Editora, 2022. 232 p.

NAKAOKA, Vanessa Yuri Elias da Silva; PEREIRA, Amanda Maria Onofri; KASHIWABARA, Tatiliana Geralda Bacelar. QUALIDADE DO SONO E MELATONINA: RELATO DE CASO. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. [S.L.], p. 32-36. out. 2013.

NESBITT, Alexander D.. Delayed sleep-wake phase disorder. **Journal Of Thoracic Disease**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 103-111, Jan. 2018. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.01.11>.

NEVES, Gisele S. Moura L.; MACEDO, Philippe; GOMES, Marleide da Mota. TRANSTORNOS DO SONO: ATUALIZAÇÃO (1/2). **Revista Brasileira de Neurologia**, Rio de Janeiro, v. 53, n. 3, p.19-30, ago. 2017.

NEVES, Gisele S. Moura L.; MACEDO, Philippe; GOMES, Marleide da Mota. TRANSTORNOS DO SONO: ATUALIZAÇÃO (PARTE 2/2). **Revista Brasileira de Neurologia**, [S.L.], v. 54, n. 1, p. 32-38, mar. 2018.

PALMA, Beatriz Duarte et al. Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador: immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamicpituitary-adrenal axis as a modulatory factor. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 33-38, jun. 2007.

PURVES, Dale et al. (2018). **Neuroscience** 6.^a ed. Massachusetts, EUA: Sinauer Associations. pp. A14–A16. ISBN 9781605353807.

REIS, Cátia; PAIVA, Teresa. Delayed sleep-wake phase disorder in a clinical population: gender and sub-population differences. **Sleep Science**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 203-213, set. 2019. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1984-0063.20190086>.

RIOS, Alaíde Lílian Machado; PEIXOTO, Maria de Fátima Trindade; SENRA, Vani Lúcia Fontes. **Transtornos do sono, qualidade de vida e tratamento psicológico**. 2008. 52 f. Monografia (Especialização) - Curso de Psicologia, Universidade Vale do Rio Doce, Governador Valadares, 2008.

RODRIGUES, YT., RODRIGUES, PPB. **Maturação dos fenômenos crono biológicos na infância**. In: JANSEN, JM., et al., orgs. *Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2007, pp. 81-86. ISBN 978-85-7541-336-4. Available from SciELO Books.

RUNDO, Jessica Vensel. Obstructive sleep apnea basics. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, [S.L.], v. 86, n. 91, p. 2-9, set. 2019. Cleveland Clinic Journal of Medicine. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.02>.

SÁ, Renata Maria Brito de; MOTTA, Luciana Branco da; OLIVEIRA, Francisco José de. Insônia: prevalência e fatores de risco relacionados em população de idosos acompanhados em ambulatório. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 217-230, dez. 2007.

SACK, Robert L et al. **Circadian Rhythm Sleep Disorders: Part I, Basic Principles, Shift Work and Jet Lag Disorders**. *Sleep*, [S.L.], v. 30, n. 11, p.1460-1483, Nov. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/30.11.1460>.

SANTANA, Thaís Pereira *et al.* Sono e imunidade: papel do sistema imune, distúrbios do sono e terapêuticas / Sleep and immunity. **Brazilian Journal of Development**, [S.L.], v. 7, n. 6, p. 55769-55784, 8 jun. 2021. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34117/bjdv7n6-131>.

SANTOS, Lucas Cardoso et al. TRANSTORNOS DO CICLO SONO-VIGÍLIA/ CIRCADIANO - UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. Maringá, p. 38-43. 10 jun. 2014.

SCHULZ, Magna Ferreira. Iluminação e saúde: os efeitos não visuais da luz no organismo humano. **Lume Arquitetura**, [S.L.], v. 74, n. 1, p. 60-67, jul. 2015.

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

TOGEIRO, Sônia Maria Guimarães Pereira; SMITH, Anna Karla. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 8-15, jun. 2005.

TROYNIKOV, Olga; WATSON, Chris; NAWAZ, Nazia. Sleep environments and sleep physiology: A review. **Journal Of Thermal Biology**. [S.L.], p. 192-203. dez. 2018.

TUFIK, Sergio. **Medicina e Biologia do Sono**. Barueri: Manole, 2008. 482 p.

VAINER, Alessandra Meyer; ROCHA, Victória Silvino; JUVENALE, Michelangelo. Melatonina e Sistema imune: Uma relação com duas vias regulatórias: melatonin and the immune system: a two-way relationship regulator.y. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 1, p. 2906-2929, fev. 2021.

XAVIER, Edgard Albernaz et al. **O papel da melatonina na fisiologia normal e patológica (a melatonina na fisiologia)**. Revista de Medicina e Saúde de Brasília, Brasília - DF, v. 8, n. 1, p.64-74, maio 2019.

XIANG, Bo et al. Systematic genetic analyses of GWAS data reveal an association between the immune system and insomnia. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**, [S.L.], v. 7, n. 7, p. 1-9, 15 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mgg3.742>.

ZAVALÍA, Núria María Asunción de. **Mecanismos moleculares y neuroquímicos del reloj circadiano en la retina de mamíferos: interacción con los núcleos supraquiasmáticos**. 2010. 156 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, 2010.