

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Biomedicina

Jéssica Mayumi Camargo Yuzawa

SONO E RELAÇÕES PSICONEUROIMUNOLÓGICAS NA ESQUIZOFRENIA

São Paulo

2019

Jéssica Mayumi Camargo Yuzawa

**SONO E RELAÇÕES PSICONEUROIMUNOLÓGICAS NA
ESQUIZOFRENIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa Dra. Beatriz Helena Pizarro De Lorenzo, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Radrizzani

Yuzawa, Jessica Mayumi Camargo
Sono e relações psiconeuroimunológicas na esquizofrenia / Jessica
Mayumi Camargo Yuzawa. -- São Paulo: Centro Universitário São
Camilo, 2019.
66 p.

Orientação de Beatriz Helena Pizarro De Lorenzo.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2019.

1. Esquizofrenia 2. Psiquiatria 3. Privação do sono 4. Sistema nervoso
– imunologia 5. Sono I. De Lorenzo, Beatriz Helena Pizarro II. Centro
Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.8982

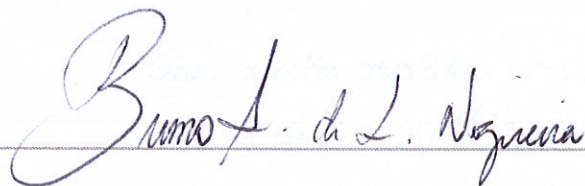
Jéssica Mayumi Camargo Yuzawa

SONO E RELAÇÕES PSICONEUROIMUNOLÓGICAS NA
ESQUIZOFRENIA

São Paulo, 03 de Junho de 2019



Professor Orientador Beatriz Helena Pizarro De Lorenzo



Professor Examinador Bruno Antônio Nogueira

Dedicatória

Dedico este trabalho aos melhores avós do mundo, por serem minha base familiar.

Aos meus irmãos, e familiares por sempre acreditarem em mim.

Às melhores pessoas que tive o prazer de conhecer ao longo dessa trajetória, e que levarei com muito carinho para o resto da vida

Para as melhores amigas que poderia fazer, Van, Isa e Mah, para os crâneos que sempre me ajudaram em tudo Ygor e Renan. À Renata e ao Pedro amigos para todas as horas.

Aos meus amigos Cientistas que me acompanharam em mais da metade desta aventura, e a nossa orientadora Tatiana P. Rosenstock

Dedico também a pessoa que sempre esteve ao meu lado, meu companheiro desde o início, com você tudo sempre foi possível!

Com muita gratidão dedico este trabalho à todo amor, carinho e acolhimento que sempre recebi de todos.

Mayumi Yuzawa

Agradecimentos

Agradeço a todos os professores do Centro Universitário São Camilo por toda ajuda e por todos ensinamentos transmitidos.

À Professora e Orientadora Beatriz Helena Pizarro De Lorenzo pelo carinho imensurável e paciência infinita, se não fosse por você com toda a sua dedicação não seria possível a conclusão deste trabalho.

Agradeço a uma amiga que esteve ao meu lado no último semestre me motivando e apoiando, seu companheirismo foi imprescindível para tornar tudo mais fácil, obrigada Bia.

“Você é mais corajoso do que acredita, mais forte do que aparenta, e mais esperto do que pensa”

– Ursinho Pooh

YUZAWA, Jéssica Mayumi Camargo. **Sono e relações psiconeuroimunológicas na esquizofrenia.** 2019. 66 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

A esquizofrenia acomete cerca de 1% da população mundial. Se trata de uma doença psiquiátrica endógena, de surgimento espontâneo e comumente se desenvolve no início da idade adulta. Sua origem é multifatorial onde os fatores genéticos e ambientais parecem estar associados a um aumento no risco de desenvolver a doença. O sono é um estado comportamental presente em todos mamíferos, caracterizado como complexo, reversível quanto à sua imobilidade e sensibilidade sensorial reduzida, além de ser fundamental para a preservação da saúde física e mental. Alterações do sono são notáveis na maioria dos transtornos psiquiátricos. Em 1955, pela primeira vez foi descrita uma conexão entre anormalidades do sono REM e a esquizofrenia e, desde então, diversos estudos foram realizados. A variação de resultados durante os anos pode ser explicada por avaliações realizadas em diferentes fases da doença, pela grande variabilidade nas concentrações de neurotransmissores e pelo uso de medicamentos de curto e longo prazo. Nos últimos anos, alterações imunes vem ganhando foco na relação sono-esquizofrenia. Acredita-se que o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) faz a mediação entre a experiência de estresse e desenvolvimento de sintomas psicóticos. Assim, a exposição crônica a altos níveis plasmáticos de glicocorticóides têm efeito potencialmente adverso na fisiologia cognitiva, sendo, portanto, plausível a associação entre o surto esquizofrênico e o aumento da atividade do eixo hipotálamo – hipófise – adrenal causado pelo estresse.

Palavras-chaves: Esquizofrenia. Psiquiatria. Privação de sono. Sistema nervoso - imunologia. Sono.

YUZAWA, Jéssica Mayumi Camargo. **Sleep and psychoneuroimmunological relationships in schizophrenia.** 2019. 66 f. Term paper (Undergraduate in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

The schizophrenia affect 1% of the world's population. It is an endogenous psychiatric disease, of spontaneous emergence and commonly develops in early adulthood. Its origin is multifactorial where genetic elements and environmental factors can be associated to a high risk of the disorder development. The sleep is a behavioral state present in all mammals, characterized as complex, reversible regarding your immobility and sensory sensitivity reduced, in addition to being fundamental to the preservation of the physical and mental health. Sleep dysfunction is prominent in most psychiatric disorders. In 1955, for the first time was described a link between abnormalities REM sleep and schizophrenia and, since then, several studies have been conducted. The variation of results over the years can be explained by assessments conducted at different stages of the disease, by the great variability in neurotransmitter concentrations and by the use of short and long term drugs. Immune changes in recent years has been gaining focus in the relationship sleep-schizophrenia. It is believed that the function of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) mediates between the experience of stress and development of psychotic symptoms. Thus, chronic exposure to high plasma levels of glucocorticoids have potentially adverse effect on physiology, cognitive and therefore plausible the association between schizophrenic outbreak and the increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal glands caused by stress.

Keywords: Schizophrenia. Psychiatry. Sleep deprivation. Nervous system - immunology. Sleep.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	7
2.1 Objetivos gerais.....	7
2.2 Objetivos específicos.....	7
3 MÉTODOS.....	8
4 DESENVOLVIMENTO.....	9
4.1 Aspectos Biológicos do Sono.....	9
4.1.1 Fases do sono.....	11
4.1.2 Ciclo circadiano.....	15
4.1.3 Aspectos hormonais.....	16
4.2 Relação Psiconeuroimunológica e ciclo Sono-Vigília.....	19
4.2.1 Alterações psiconeuroimunológicas frente à privação de sono.....	21
4.3 Esquizofrenia.....	23
4.3.1 Neurotransmissores.....	27
4.3.2 Perfil psiconeuroimunológico na esquizofrenia.....	28
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	32
6 REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

Os paradigmas do sono atraem os seres humanos desde a antiguidade até os dias de hoje, com lendas, tradições e a própria ciência. Durante o sono, a paralisia e a inconsciência foram as características responsáveis pelo surgimento de mitos, por vezes desconexos e incompreensíveis com relação às origens e seus significados (CARSKADON et al., 2005; TUFIK, 2008).

As antigas civilizações já buscavam conhecimento a respeito do sono; porém, os pioneiros responsáveis pela abordagem desse tema com finalidade científica foram os filósofos Sócrates e Platão. Em seguida, Aristóteles chegou a conclusão de que os sonhos não passam de fenômenos naturais estritamente ligados aos acontecimentos do cotidiano místicos ou não, e publicou isso em seu livro "Sobre o Sono" (Originalmente - De Somno), (TUFIK, 2008; GALLOP et al., 1990). Ele não acreditava na possibilidade da dissociação da alma e do corpo durante o sono, e que até mesmo os animais, vertebrados ou não, sonham, sendo que não há como demonstrar tais acontecimentos nesses animais (TUFIK, 2008; GUERRERO e MEXICANO, 2008; NICHOLAS et al., 2017).

Sabe-se que o sono é essencial na função restauradora e importante no papel da consolidação da memória. É um estado caracterizado pela diminuição da consciência e do metabolismo, além de redução nos movimentos musculares esqueléticos (MAQUET, 1995; JANSEN et al., 2007; NICHOLAS et al., 2017).

O sono depende de dois principais fatores: a quantidade acumulada de privação de sono e a fase do relógio circadiano, sendo que o último aumenta o sono à noite. O ciclo sono-vigília, assim como é conhecido o ciclo circadiano, é sincronizado com fatores ambientais e oscila em um período de 24 horas (RUSAK e ZUCKER, 1979; FULLER et al., 2006). Esse ciclo é controlado por três estruturas cerebrais: um circuito de interneurônios na formação reticular do mesencéfalo, ponte e tronco cerebral, as quais estão associadas ao córtex cerebral na região do tálamo (PORTH, 2004). O tronco cerebral é responsável por manter ativas regiões cerebrais, produzindo neurotransmissores enquanto estamos despertos, como a serotonina e a noradrenalina. Quando adormecemos, neurônios na base do cérebro começam a sinalizar por exemplo a melatonina, hormônio secretado pela glândula pineal, responsável pela indução do sono (SHARMA et al., 1989; PFEFFER et al.,

2018). Também ocorre a elevação nos níveis de adenosina que causam sonolência, e estes caem gradualmente enquanto dormimos. Desse modo, neurotransmissores controlam o ciclo sono-vigília atuando em grupos diferentes de neurônios no cérebro (RUSAK e ZUCKER, 1979; SICLARI e TONONI, 2017).

O córtex e o tálamo trabalham sincronizadamente, onde forma-se uma alça de comunicação a partir das vias presentes entre a área sensorial de cada estrutura, denominada de alça talamocortical (PORTH, 2004). No hipotálamo anterior encontra-se o núcleo supraquiasmático (NSQ), um dos centros encefálicos de vital importância para a sincronização de repouso e atividade (ASCHOFF, 1979). Estando conectado a um órgão receptor de pistas temporais, os olhos, o NSQ é considerado o relógio biológico dos organismos vivos, que trabalha independentemente de alterações no ambiente externo e promove ritmos oscilatórios graças à liberação de hormônios, do sistema nervoso e imunológico (MARTINO et al., 1996; GUADARRAMA-ORTIZ et al., 2014).

A remoção parcial ou supressão do sono em um organismo é conhecida como privação de sono. De Manacéine iniciou estudos sobre o tema em 1984, onde colocou tanto filhotes como cães adultos em situação de privação de sono. Todos iam a óbito apenas alguns dias depois, além de observar lesões no sistema nervoso central. Já em 1986, Patrick e Gilbert iniciaram estudos em humanos, onde indivíduos jovens passaram por situações de privação de sono por cerca de 88 a 90 horas. Analogamente aos estudos em animais, houve prejuízos na habilidade motora voluntária, na memorização e no tempo do sono. Além disso, quando voltaram à sua rotina de sono, dormiram entre 10-12 horas e conseguiram recuperar sua condição basal (BENTIVOGLIO e GRASSI-ZUCCONI, 1997; KRAUSE et al., 2017).

Kleitman em 1920 observou alguns outros fatores, como sujeitos que, ao serem privados de sono, apresentavam mais sono no meio da noite da privação quando comparados à manhã seguinte. Assim, concluiu que poderiam existir outros fatores que influenciassessem o estado de sonolência, já que existiam comportamentos diferentes conforme o horário. Contra o que Patrick e Gilbert apresentaram, ele sugeriu que o tempo de reação a estímulos externos, além de afetar na habilidade motora voluntária e na capacidade em memorizar, pode não variar durante a vigília

prolongada, ou seja, não seria possível causar um efeito deletério na circuitaria neural (ANTUNES et al., 2008; BASNER, 2019).

Além de conhecermos os fatores envolvidos no sono, ele também pode ser subdividido em estágios os quais são concentrados em duas fases: REM (do inglês, *rapid eye movement* - sono com movimento rápido dos olhos) e Não REM (ausência de movimento rápido dos olhos, nREM), que, somadas, duram aproximadamente 90 minutos. Enquanto o ser humano dorme, é possível observar alternância entre as duas fases, constatando variações em relação à frequência cardíaca, pressão arterial, atividade cerebral, movimentos oculares, corporais e tonicidade muscular (ANTUNES et al., 2008; PORTH, 2004).

Durante esses ciclos, eventos fisiológicos específicos ocorrem, tais como a liberação de diversos fatores solúveis, como o hormônio do crescimento (GH) durante o sono delta. As citocinas (proteínas solúveis envolvidas com respostas imunológicas) têm um perfil de secreção noturno similar ao encontrado para o GH. O início do sono está associado ao aumento nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias, e os valores de pico ocorrem 2,5 horas após o início do sono. O ritmo circadiano das citocinas pró-inflamatórias pode explicar, pelo menos parcialmente, as exacerbações noturnas das doenças imunológicas e inflamatórias, tais como a asma e a artrite reumatóide (HAUS e SMOLENSKY, 1999; BORN et al., 2000; PALMA et al, 2007).

A fase nREM é subdividida em quatro estágios (de 1 a 4), sendo que seguem uma sequência, onde há predominância do sono delta durante a primeira metade da noite e eventos mais prolongados e frequentes de sono REM durante o último terço da noite (PALMA et al., 2007; PATEL e ARAUJO, 2018). As fases são classificadas de acordo com a profundidade do sono e a presença de marcadores eletrofísicos específicos, sendo os estágios 3 e 4 também chamados de sono delta ou de ondas lentas (TERZANO et al., 1985; ANTUNES et al., 2008).

Vista a complexidade de todos os mecanismos do sono, e sua importância para o bom funcionamento orgânico, são notados distúrbios no sono na maioria dos transtornos psiquiátricos (BENCA et al., 1992). Na classificação internacional de distúrbios do sono (ICSD), a terceira divisão refere-se a transtornos do sono associados a distúrbios clínicos e psiquiátricos, sendo que os associados a

transtornos mentais subdividem-se em: psicosis, distúrbios do humor, distúrbios ansiosos, transtornos do pânico e alcoolismo. Dentre esses, existem critérios diagnósticos baseados também nas mudanças dos padrões de sono, tais como depressão maior, transtorno de estresse pós-traumático e de ansiedade generalizada (LUCCHESI, 2005; SOLDATOS e PAPARRIGOPOULOS, 2005).

Dement, em 1995, foi o primeiro a iniciar conexões entre anormalidades do sono REM e esquizofrenia. Logo após, estudos apresentaram a redução da latência para o sono REM (MENDONÇA, 2005; BENSON, 2008), o que pode ser explicado pelo fato de a doença possuir diferentes fases, pelo grau do desequilíbrio de neurotransmissores, além do tempo de uso de medicações (MEDINA et al., 2007). Porém, mesmo dados discrepantes, há uma semelhança entre o que ocorre no sono REM de forma natural e as alucinações que ocorrem em quadros esquizofrênicos. Em estado de agitação psicótica, há períodos prolongados de total falta de sono e quando a agitação melhora, uma insônia expressiva (onde inicia-se o ciclo do sono, porém sem a fase REM) toma o lugar, o que também pode se apresentar como uma precedência ao aparecimento de outros sintomas e recaídas (MONTI e MONTI, 2005; CHAN et al., 2017). Além disso, os pacientes esquizofrênicos podem vivenciar alucinações hipnagógicas aterrorizantes, pesadelos, higiene de sono inadequada e aumento de movimentos periódicos de membros inferiores (MONTI e MONTI, 2005; MEDINA et al., 2007).

Os antipsicóticos atípicos (olanzapina, risperidona e clozapina) tiveram um importante aumento no tempo total e no estágio 2 do sono (ROCHA et al., 2004). O sono de ondas lentas foram amplificadas pela olanzapina e risperidona, já os antipsicóticos típicos haloperidol, thioxitene e flupentixol reduzem o estágio 2 e aumentam a eficácia do sono (MIYAMOTO et al., 2005). Além disso, foram relatados distúrbios da continuidade do sono, diminuição no sono de ondas lentas e na latência do REM, aumento de porcentagem REM e redução na quantidade do sono nREM em minutos (BENCA et al., 1992).

Falando mais especificamente da esquizofrenia, a primeira descrição de demência precoce foi feita por Emil Kraepelin (1893), que classificou transtornos mentais com o uso de modelos médicos, com etiologia, sintomatologia, curso e resultados comuns (HENRINKSEN e NORDGAARD, 2016). Um desses transtornos

foi chamado por ele de demência precoce, porque começava no início da vida e quase invariavelmente levava a problemas psíquicos (KRAAM e PHILLIPS, 2012).

Outro importante estudioso foi Bleuler (1857-1939), responsável pela criação do termo “esquizofrenia” (esquizo = divisão, phrenia = mente) que substituiu o termo demência precoce na literatura (SHEPHERD et al., 1989; UNGVARI et al., 2018). Bleuler escolheu o termo para indicar a presença de separações entre pensamento, emoção e comportamento nos pacientes afetados. Para explicar melhor essa teoria referente aos cismas mentais internos, ele descreveu sintomas fundamentais (ou primários) específicos da esquizofrenia, que tornaram-se conhecidos como os quatro “As”: associação frouxa de idéias, ambivalência, autismo e alterações de afeto. Bleuler também descreveu os sintomas acessórios (ou secundários) que incluíam alucinações e delírios (BLEURLER, 1911; Ey et al., 1985; BERRIOS e MARKOVÁ, 2018).

Além da sintomatologia, já se conhece um pouco do mecanismo da doença, onde inúmeros trabalhos vêm apresentando esquizofrenia como uma doença autoimune, com processos de inflamação/neuroinflamação, além de apresentar aumento de estresse oxidativo (GANZINELLI et al., 2010; BOSKOVIC et al., 2011; STROUS e SHOENFELD, 2006).

Dito isso, estudar a interação das funções neurais, endócrinas e imunológicas, além de comportamentos, mostra-se um caminho importante para entender a esquizofrenia (KOENIG et al., 2002; CHASE et al., 2016). A ciência que estuda esta interação é conhecida pelo nome de psiconeuroimunologia, termo criado em 1981, por Robert Ader (ADER, 2016).

Muitos estudos revelam as comunicações bidirecionais entre os sistemas neuroendócrino, neurológico e o sistema imunológico. Além disso, também vem sendo demonstrado que a resposta imune pode ser alterada por diversos estressores físicos e psicossociais relacionados (MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

Estudos mostram que o sistema imunológico controla funções nervosas superiores e o sistema nervoso tem controle sobre o sistema imunológico, mostrando sua importante relação (MAIER et al., 1994). Sabendo de tal interação, é plausível correlacionar mudanças no sistema imunológico (positivas ou negativas) a

fatores psicológicos, já que ambos estão relacionados e regulados pelo sistema nervoso central. Além disso, também cabe a possibilidade de mudanças comportamentais devidas a influências de alterações imunológicas sobre o funcionamento do sistema nervoso. Sendo assim, torna-se importante o estudo desses três aspectos de forma correlacionada, a fim de entender melhor a esquizofrenia, assim como sua relação com o sistema imune e mudanças comportamentais (sono).

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática quanto aos efeitos da privação de sono frente às alterações psiconeuroimunológicas e, se há correlação, com quadros de esquizofrenia.

2.1 Objetivos específicos

- I. Buscar por trabalhos atuais na literatura que correlacionam psiconeuroimunologia, privação de sono e esquizofrenia.
- II. Relatar as alterações psiconeuroimunológicas desencadeadas pela privação de sono.
- III. Apresentar as alterações psiconeuroimunológicas em pacientes esquizofrênicos.

3 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão exploratória em artigos científicos pesquisados nas bases SciELO, PubMed e LILACS, e em sites de busca mais amplos, como o Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores sono, privação de sono, Esquizofrenia, fatores ambientais, psiconeuroimunologia e antipsicóticos. Houve também o cruzamento dos descritores Esquizofrenia e psiconeuroimunologia, Esquizofrenia e distúrbio do sono, Esquizofrenia e sono REM e nREM, psiconeuroimunologia e privação de sono, antipsicóticos e alterações imunológicas, antipsicóticos e alterações no sono. Foram selecionados artigos científicos publicados nos idiomas Português, Inglês e Espanhol.

Deu-se preferência à artigos de ensaio clínico e revisões atuais, todavia também foram consultados trabalhos bem estabelecidos na literatura. Além disso, foram utilizados livros didáticos, físicos e digitais, do Sistema integrado de Bibliotecas Pe. Inocente Radrizzani do Centro Universitário São Camilo, envolvendo os temas psiquiatria, fisiologia, imunologia e psicoimunologia.

4 DESENVOLVIMENTO

4.1 Aspectos Biológicos do Sono

O sono é um estado comportamental presente em todos mamíferos, caracterizado como complexo, reversível quanto à sua imobilidade e sensibilidade sensorial reduzida, além de ser fundamental para a preservação da saúde física e mental (HARRIS, 2005). Estudos mostram as relações do sono com o sistema imunológico (IRWIN e OPP, 2017), em doenças como aumento na incidência de diabetes (SALTIEL e KAHN, 2001), doenças cardiovasculares, e mortalidade (por diversas causas) (SMITH et al., 1972; BEI et al., 2017). Um estudo experimental mostrou que a privação do sono altera processos fisiológicos, já que foram observados níveis mais altos de cortisol matinal. Além disso, o desalinhamento circadiano estava associado a níveis mais baixos de cortisol matinal (YAMANAKA et al., 2019), maiores quantidades de TNF- α (ERTOSUN et al., 2019), IL-10 e proteína C-reativa (PCR) (WRIGHT et al., 2017).

Muitas funções do sono já estão estabelecidas, sendo divididas em i) as que se concentram em tarefas domésticas; ii) relacionadas a processos restaurativos, manutenção do metabolismo energético cerebral (BENINGTON e HELLER, 1995; FALKOWSKA et al., 2015), biossíntese macromolecular (MACKIEWICZ et al., 2007) e a remoção de resíduos metabólicos (XIE et al., 2013); iii) as imprescindíveis na aprendizagem e memória (CAI et al., 2009) e iv) contribuem com a plasticidade sináptica (DIEKELMANN e BORN, 2010; ATON et al., 2013). Acredita-se que cada uma delas pode regular componentes importantes para a função básica do sono.

Os estados de sono e vigília diferem quanto aos padrões comportamentais e fisiológicos, além de mecanismos neurofisiológicos específicos associados à geração e controle de cada estado (KHAN et al., 2009; HARRIS, 2005). Durante a vigília, por exemplo, observamos um aumento do tônus simpático (mecanismo que mantém a maioria dos sistemas orgânicos em estado de ação ou prontidão) e diminuição do tônus parassimpático (mecanismo oposto, que proporciona relaxamento) (GONZALES, 2017).

No sono, não há interação com o ambiente. O indivíduo permanece com os olhos fechados ou entreabertos, além de ficar imóvel ou com apenas alguns

movimentos involuntários (SIEGEL, 2009), o que sugere uma menor atividade cerebral quanto ao seu sistema motor/sensorial (BURGESS et al., 2008; VELLUTI, 1997). Sendo assim, de certa forma, é possível a comparação entre o sono e o estado de coma (casos menos profundos) (CHATRIAN et al., 1963; PHILLIPSON, 1978). O que diferencia os dois estados é a capacidade do indivíduo que dorme de reverter espontaneamente tal estado para a vigília (MUNARI e CALBUCCI, 1981). Além disso, a reação à estímulos externos (visuais, tácteis, auditivos) é completamente reduzida no coma quando comparada ao estado de vigília. Quando em situação de sono mais profundo, somente estímulos mais intensos conseguem trazer os indivíduos para a vigília, principalmente crianças (SHAHANI, 1968; SANDRINI et al., 2001; ALLADA e SIEGEL, 2008).

A homeostase do sono é essencial ao organismo (ALLADA e SIEGEL, 2008) e ao se perder uma noite de sono, o indivíduo buscará a recuperação do mesmo. Ou seja, até mesmo em situações em que normalmente o indivíduo estaria acordado, a busca pelo sono será maior e intensa (FRANKEN et al., 1991; KAPFHAMER et al., 2002). A quantidade de sono para que haja manutenção da homeostase varia de acordo com cada indivíduo e sua idade. Essa regulação do sono faz parte de um "modelo de dois processos", onde o "processo S", um processo neuroquímico, proporciona a entrada do "processo C", o qual só permitirá o sono se estiver em sua fase circadiana correta (SCHWARTZ e KILDUFF, 2015).

O recém-nascido prematuro, até a idade pós-concepcional de 32 semanas, apresenta apenas o sono de ondas lentas. Ao nascer, este ainda predomina sobre o sono ausente de movimentos dos olhos, que aumenta progressivamente, em porcentagem, no decorrer dos primeiros meses de vida, até atingir as proporções do adulto, por volta do segundo ano. O recém nascido dorme cerca de 80% do dia, sendo que a cada 3-4 horas ou de acordo com sua alimentação, volta para a vigília (PARMELEE et al., 1961; KOROTCHIKOVA et al., 2016). Já no primeiro ano de vida, o tempo de vigília aumenta. Indivíduos no período de amamentação dormem entre 13-15 horas, e, ao longo do tempo, tem o tempo de sono reduzido em cerca de 2 horas (DAVIS et al., 2004; GAULTIER, 1995). Quando na escola, as crianças têm grande afinidade ao período de vigília durante o dia, e possuem uma necessidade de 10-12 horas de sono, a noite (KLEITMAN e ENGELMANN, 1953). Nessa época,

algumas crianças podem ter distúrbios de sono, apresentando comumente sinais como irritabilidade, déficit de atenção e aprendizado (SADEHI et al., 2015; ZUCKERMAN et al., 1987; BOWERS e MOYER, 2017).

Na adolescência o tempo de sono necessário é em torno de 8-10 horas diárias, além de, nessa fase, haver maior facilidade de dormir no período matutino (BRYANT e GÓMEZ, 2015; TAYLOR et al., 2005). Nos adultos a necessidade diária de sono varia de 5 a 8 horas (HIRSHKOWITZ et al., 2015). Grande parte dos adultos sentem necessidade de mais sono quando dormem menos que 7 horas; porém, a rotina familiar de trabalho e estudo leva à redução no período de sono necessário ao indivíduo (ZHAI et al., 2015). Quando o sono é muito reduzido, acarreta em comprometimento físico, mental e intelectual (ZHAI et al., 2015; RICHARDSON et al., 1982).

A evolução do conhecimento sobre o sono, tanto em âmbito experimental, quanto na prática clínica, foi possível a partir do domínio sobre o registro das ondas cerebrais por meio do EEG, que permitiu a discriminação objetiva entre vigília relaxada e sono, bem como entre os seus diferentes estágios (SWARTZ e GOLDENSOHN, 1998). Tal conhecimento culminou, ao longo do século XX, no desenvolvimento de registros poligráficos, valendo-se de outras variáveis funcionais, além do EEG, para a documentação da fisiologia do sono e a melhor caracterização dos seus distúrbios, com o surgimento da Medicina do Sono (ALDRICH, 1999; CARSKADON et al., 2005; DEMENT, 2005).

Em 1929, iniciou-se o uso do EEG para estudar os ciclos do sono, e por ser o único recurso utilizado, somente após 20 anos, com o uso do eletro-oculograma (EOG), foi possível se conhecer o sono com rápido movimento dos olhos (REM) (DEMENT, 2005).

4.1.1 Fases do sono

O sono é dividido em 5 fases: vigília, estágios I, II, III e IV e REM. Os estágios I a III compreendem o sono mais leve, com movimento ocular lento, sendo, que a cada fase, o sono torna-se mais profundo (PATEL e ARAÚJO, 2018). Em condições normais de sono os indivíduos passam de 5-10% do tempo no estágio I; 50-60% no estágio II; 20-25% nos estágio III-IV e, por fim, 20-25% em sono REM. A eficiência

do sono, proporção do tempo em que se dorme de fato em relação ao tempo que o indivíduo permanece na cama, é ótima quando fica acima de 85%, sendo 100% muito raro devido a despertares durante o sono (NUNES et al., 2012; CAVALLERO e VERSACE, 2003).

No primeiro estágio, também chamado de vigília ou estágio W, inicia-se o sono após 10 minutos de espera e divide-se em vigília com os olhos abertos, onde há predominância de ondas beta e vigília com olhos fechados, onde há predominância de ondas alfa (STERIADE e MCCARLEY, 2013). Os 10 minutos de latência podem diferir de indivíduo para indivíduo, sendo o cansaço ou distúrbios de sono podem apresentar um período de latência muito menor (AGNEW JR et al., 1967).

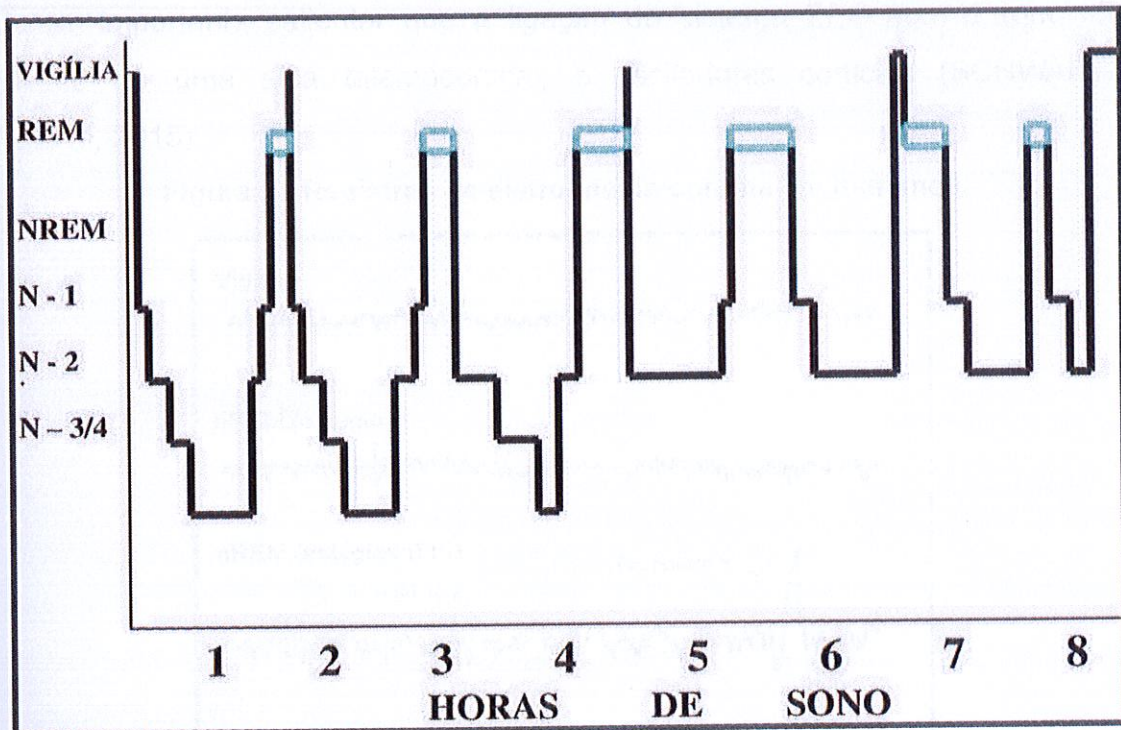
Após uns poucos minutos em sono I, há o aprofundamento para o sono II, onde podem-se observar mudanças respiratórias, cardíacas e corporal, além de mudanças para as ondas tipo delta (que duram apenas um segundo) (ROEHRS et al., 1996). Nessa fase observamos os fusos de sono, definidos como aparecimento e desaparecimento de ondas fusiformes em período de 1-2 segundos e/ou os complexos K, que demonstram a mudança de profundidade do sono (Figura 2) (MENDONÇA e AZEVEDO, 2007; HALÁSZ et al., 1985). Nesta fase, já há maior dificuldade para o indivíduo ser despertado (FOGEL e SMITH, 2006).

Ondas lentas de alta amplitude marcam a presença do próximo estágio do sono (III), o mais profundo (TERZANO et al., 1985), onde o indivíduo permanece dormindo até na presença de ruídos mais altos (acima de 100 decibéis) (RECHTSCHAFFEN et al., 1966). Porém, se despertado, apresenta um déficit na capacidade mental por cerca de 30 minutos a uma hora, fato conhecido como inércia do sono (TASSI e MUZET, 2000; SILVA e DUFFY, 2008; CAVALLERO e VERSACE, 2003). Tal atraso dá-se pelo fato de este estágio do sono ser essencial para diversos processos fisiológicos, como reparação/reagrupamento de seus tecidos, construção de ossos e músculos, além de fortalecer o sistema imunológico (DEMENT e KLEITMAN, 1957).

A transição entre o sono nREM e o sono REM é controlada por neurônios noradrenérgicos, neurônios serotoninérgicos (células REM-off) e neurônios colinérgicos (células REM-on) (HARRIS, 2005). O sono REM é o estágio dos

sonhos. O primeiro episódio de sono REM tem duração de cerca de 5-10 minutos, porém, fazem-se vários ciclos de sono durante a noite, cujos ciclos vão ganhando maior duração (CARSKADON et al., 2005). Diferente do sono nREM, onde há aumento da atividade parassimpática e diminuição da atividade simpática, no sono REM há aumento em ambas atividades (parassimpática e simpática), já que há aumento da ativação de certas funções cerebrais (HARRIS, 2005). Curiosamente, no REM, quase todos os músculos esqueléticos permanecem sem ação, exceto os músculos respiratórios, oculares e diafragmáticos, que, ainda assim, possuem ação e respostas diferentes daquelas de quando o indivíduo está acordado (JACOBSON et al., 1964; HERMANN et al., 2018).

Figura 1 - Hipnograma em adulto.



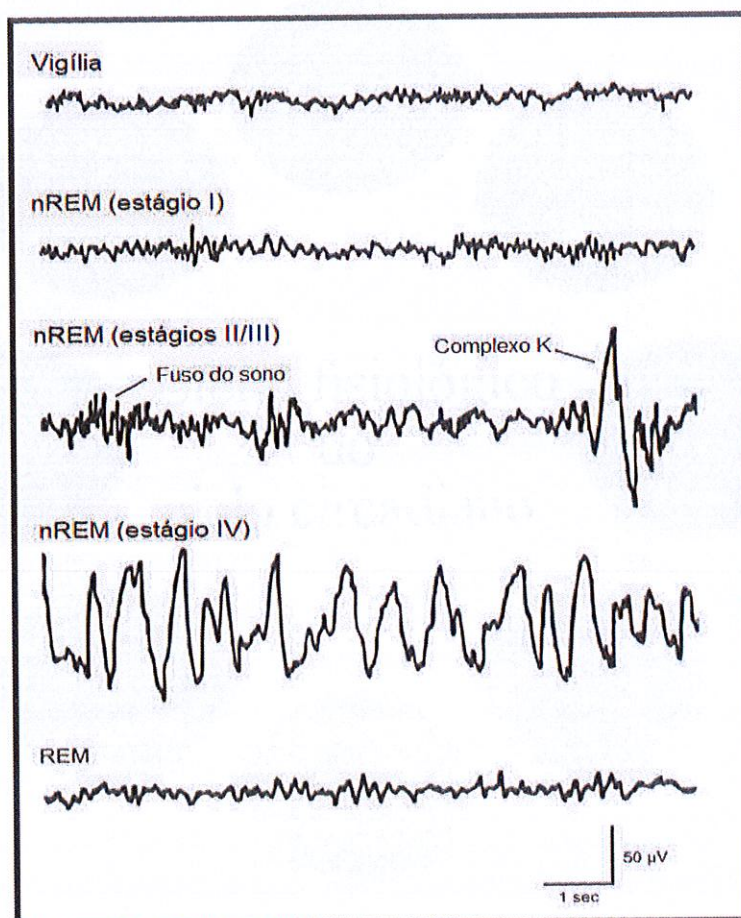
Fonte: (FERNANDES, 2006)

A saída do sono REM não tem um único caminho, podendo haver microdespertares (3 a 15 segundos de duração), porém sem o despertar total. Ao invés disso, o indivíduo pode mudar para o estágio I e, em seguida, o estágio II do sono nREM. Além disso, pode passar diretamente para este último estágio, o que leva ao aprofundamento novamente nos estágios III e IV (MARZANO et al., 2011; CAVALLERO e VERSACE, 2003).

Dentro da faixa normal de 8 horas de sono, ocorrem cerca de 5 a 6 ciclos de sono nREM-REM (Figura 1) (MCCARLEY, 2007). Muitos dos microdespertares são inconscientes, a não ser quando há incidentes, como a ocorrência de pesadelos (CAVALLERO e VERSACE, 2003).

O EEG é muito utilizado para avaliar a atividade cortical durante sono, para se distinguir corretamente os momentos de sono e vigília (WILLIAMS et al., 1964; CANTERO e ATIENZA, 2000). O EEG mostra os disparos agregados de conjuntos neuronais, pelo registro das frequências alfa (9-12 Hz), beta (12-30 Hz), delta (0.5-4.0 Hz), baixa (30-60 Hz) e alta (60-100 Hz) gama e teta (5-9 Hz). Sendo assim, foi possível observar que, geralmente, os neurônios corticais têm menor atividade durante o sono nREM em relação tanto ao REM como à vigília (BRIDI et al., 2015). Por fim, importante salientar que a ligação do sistema EEG com o sono nREM depende de uma alça talamocortical, e osciladores corticais (SCHWARTZ e KILDUFF, 2015).

Figura 2 - Registros de eletroencefalograma em humanos.

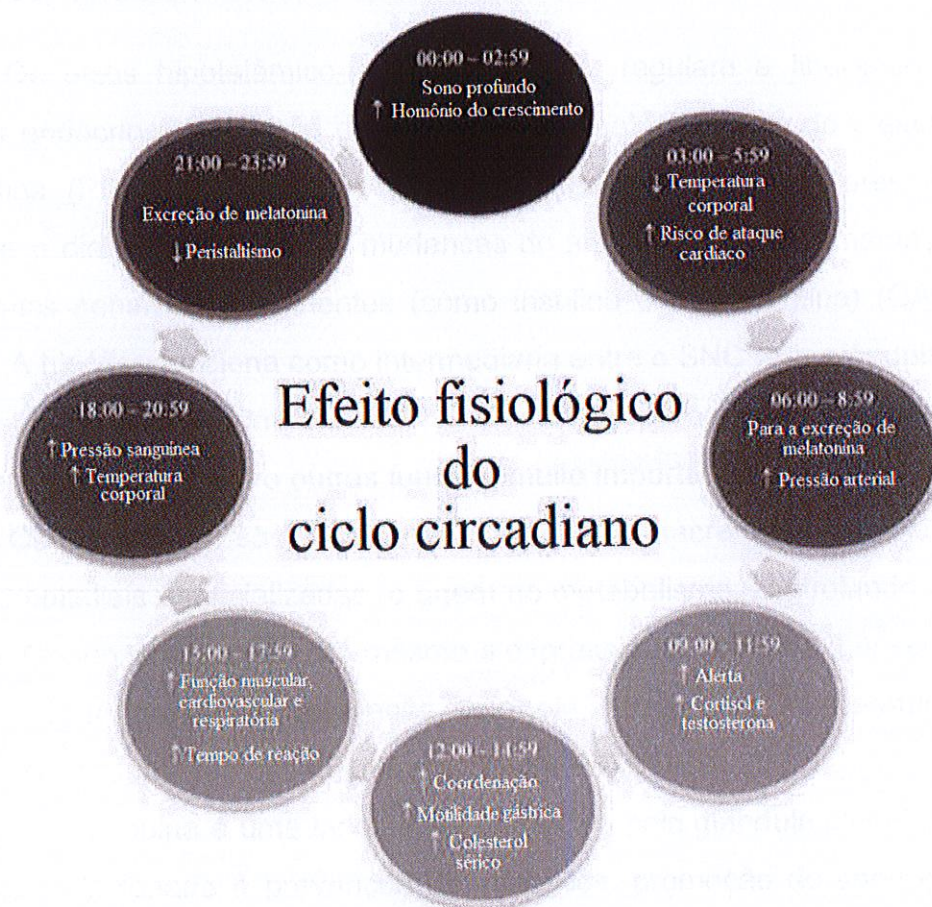


Fonte: Modificada (BROWN et al., 2012).

4.1.2 Ciclo Circadiano

A etiologia da palavra “circadiano” é derivada do latim, em que “circa” significa “ao redor” e “dian” significa “dia”, o que nos leva ao entendimento de “ao redor do dia”. O ritmo circadiano (RC) demonstra todas as alterações que ocorrem durante o dia em nosso organismo (Figura 3). O RC interno é capaz de se adaptar ao ambiente externo, já que o relógio interno do humano dura um pouco mais de 24 horas, o que coincide com as 24 horas do ciclo da Terra (SEIFALIANA e HART, 2019; FERNANDES e KYRIACOU, 2002). Isso é possível já que o regulador circadiano é endógeno, ou seja, origina-se dentro de cada célula do nosso corpo, que se adaptaram a estímulos externos (SPIEGEL et al., 1999; BLUM et al., 2018.). As mudanças fisiológicas ocorrem como resultado de genes específicos, que produzem proteínas que alimentam o relógio biológico interno (SEIFALIANA e HART, 2019; LOROS e DUNLAP, 1991).

Figura 3 - Efeitos fisiológicos do ciclo circadiano.



Fonte: Modificada (SEIFALIAN e HART, 2019).

O sono homeostático aumenta conforme o tempo desperto. O processo circadiano é sincronizado com os ciclos de luz negra (ALLADA et al., 2001), rotinas de trabalho (JAMES et al., 2007), personalidade (NEUBAUER, 1992; TUDORACHE et al., 2018), doenças físicas ou qualquer outro fator que contribua para as variações do dia-a-dia (BEI et al., 2017; GOEL et al., 2013).

Além do sono, a regulação circadiana também influencia os níveis de epinefrina e norepinefrina do SNS (LINSELL et al., 1985), nas variações da frequência cardíaca (FC) (GUO e STEIN, 2003), mudanças no sistema nervoso parassimpático (SNP), níveis de cortisol e dehidroepiandrosterona (DHEA) do eixo HPA e IL-6 do sistema imunológico. Além disso, influencia na pressão arterial, regulação da glicose/insulina e colesterolis (MORRIS et al., 2012; IRWIN, 1996). O desalinhamento circadiano é um sinal comumente visto em padrões variáveis de sono / vigília, o que conseqüentemente leva as alterações citadas (BEI et al., 2017).

4.1.3 Aspectos hormonais

Os eixos hipotalâmico-hipofisários (HP), regulam a liberação de diversos fatores endócrinos ao longo do dia como cortisol, hormônio do crescimento (GH), prolactina (PRL), hormônio tireoidiano e gonadais. Alguns fatores têm variação durante o dia, em resposta às mudanças do ambiente ou de alimentação, como os hormônios sensíveis a nutrientes (como insulina e adiponectina) (GAMBLE et al., 2014). A hipófise funciona como intermediária entre o SNC e as glândulas periféricas que agem no alvo. Assim, ela está relacionada à reprodução, crescimento, energia, resposta adaptativa, entre outras funções muito importantes (SILVERTHORN, 2010).

Os hormônios são mensageiros químicos secretados para o sangue por células epiteliais especializadas, e agem no metabolismo, controlando, por exemplo, as reações enzimáticas ou até mesmo a expressão de genes e, conseqüentemente, a síntese de proteínas, regulação do meio intracelular, temperatura e balanço hídrico/de íons através das membranas (SILVERTHORN, 2010).

A melatonina é uma indolamina produzida pela glândula pineal (CARLA et al., 2008) já relacionada à prevenção de infecções, promoção do sono e aumento de disposição (GUYTON, 2006). Os ciclos claro-escuro têm importância na regulação

da melatonina, sendo que a luz inibe a glândula pineal, por meio da excitação dos neurônios da retina (NETO et al., 2008). Os corticosteróides podem diminuir os níveis plasmáticos deste hormônio; entretanto, a produção de melatonina parece estar fora do controle por *feedback*. As consequências dos picos de secreção não são ainda conhecidos (CAMPINO et al., 2011).

Existem outros hormônios que regulam o ciclo circadiano do sono, entre eles, hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e o hormônio liberador de corticotropina (CRH), sendo o primeiro a favor do sono e, o último, seu oposto. Acredita-se que distúrbios do sono durante a senescência e na depressão têm relação com a mudança nessa interação, sendo a favor do CRH (STEIGER, 2003).

O hormônio do crescimento (GH) é produzido na pituitária anterior (GARDI et al., 1999; DIMARAKI et al., 2003) e tem efeitos específicos em oposição à ação da insulina, como diminuir a glicose circulante (TAKAHASHI, 2012). Os níveis séricos de GH exibem variações circadianas, além de variar conforme o sexo. As fêmeas secretam em pulsos não discretos e uniformes ao longo do dia e ampliação média durante o sono. Os machos apresentam menos pulsos discretos ao longo do dia, novamente com aumento da amplitude do pico à noite (AVRAM et al., 2005; JAFFE et al., 1998). Esse dimorfismo também é observado em crianças, com picos em cada caso maiores que em adultos (GOJI, 1993). O aumento deste hormônio no período de sono pode ser devido à promoção de resistência à insulina, mobilização de triglicérides e/ou síntese/reparo de proteínas

Como já dito anteriormente, o HPA regula a liberação de cortisol pelo córtex adrenal (DICKMEIS, 2009). O hormônio liberador de corticotrofina (CRH) compõe esse eixo, sendo destinado para a glândula pituitária anterior. Quando a glândula libera o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na circulação, estimula a liberação de cortisol pela glândula supra renal. Esse hormônio prepara o corpo para qualquer tipo de situação que possa acontecer no estado de vigília (por exemplo, aumento da demanda energética) (DICKMEIS, 2009; KALSBECK et al., 1996).

A insulina é secretada em resposta ao aumento de glicemia e nutrientes circulantes (BEGG e WOODS, 2013). Sabe-se que esta induz a captação de glicose e a síntese de proteínas no fígado, gordura, entre outros, além de canalizar os ácidos graxos para a produção de triglicérides (SALTIEL e KAHN, 2001). A

secreção de insulina possui seu ritmo relacionado tanto à quantidade de nutrientes absorvida pelo dia como ao período de jejum no sono (GOEL et al., 2009).

Os níveis de prolactina aumentam logo após o início do sono e permanecem elevados, independentemente da hora do dia em que o sono ocorre (LOGUE et al., 1992; SASSIN et al., 1973). Os homens apresentam um ritmo circadiano nos níveis de prolactina, com um nadir no final da manhã biológica/início da tarde e um patamar durante a tarde biológica tardia e noite. Já as mulheres, também possuem tal variação, porém ela acompanha o ritmo da fase menstrual, na fase folicular as concentrações são muito altas pela tarde e só diminuem um pouco no final da manhã; já na fase lútea, as concentrações têm picos na tarde e início da noite (WALDSTREICHER et al., 1996). Existem diferentes informações sobre os níveis de prolactina no sono, como i) No sono REM os níveis são positivamente relacionados, ii) No estágio III - IV são negativamente relacionados (VAUGHAN et al., 1978; SPIEGEL et al., 1994), iii) prolactina está positivamente correlacionadas ao repouso (SPIEGEL et al. 1995), entre outras. Claramente, mais estudos são necessários para esclarecer a relação entre a estrutura do sono e os níveis de prolactina.

A grelina promove a ingestão de alimentos, enquanto a leptina suprime (CLEMENT et al., 1998; WREN et al., 2001; ESLER et al., 2007). Estudos já relacionaram o ritmo circadiano e os níveis de grelina em humanos, notando assim um efeito inibitório do sono sobre a grelina, sendo consistentes quando associados ao jejum noturno e (inversamente proporcionais) a alimentação durante a vigília (SPIEGEL et al., 2011; QIAN et al., 2018). Considerando que a grelina aumenta os níveis de hormônio do crescimento, é possível que sua ação nas fases do sono sejam devido à estimulação da secreção de hormônio liberador de hormônio de crescimento (STEIGER et al., 1992; QIAN et al., 2018).

Quanto à leptina, há aumento durante a noite e picos pela manhã (SHEA et al., 2005). Uma projeção do SNC para o tecido adiposo (principal local de secreção deste hormônio) foi identificada em roedores, que poderiam estar envolvidos nos ritmos circadianos de controle do nível sérico de leptina (KALSBEEK et al., 2001; KREIER et al., 2006). Resumindo, a administração deste hormônio aumenta o SWS e diminui o sono REM (SINTON et al., 1999).

4.2 Relação Psiconeuroimunologia e ciclo Sono-Vigília

O sono tem grande influência sobre o sistema imune, tanto inato como o adaptativo, já que tem relação com os dois sistemas efetores primários; o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS) (VAN DALFSEN e MARKUS, 2018). Além disso, distúrbios de sono geram ativação de ambos sistemas (VGONTZAS et al., 2013; VAN DALFSEN e MARKUS, 2018).

O cortisol tem ação sobre o sistema imune, suprimindo sua capacidade de resposta quando liberado. Sabe-se que o eixo HPA, quando ativado, proporciona a liberação do cortisol (VAN DALFSEN e MARKUS, 2018; NOLLET et al., 2019) que age por meio de 3 mecanismos; i) a transcrição dos genes pró-inflamatórios é impedida, pela ligação dos glicocorticóides às regiões promotoras de tais genes, ii) os glicocorticóides também levam à transcrição de alguns genes anti-inflamatórios, o que impede a continuação da cascata pró-inflamatória e iii) as próprias interações entre as proteínas também interferem na transcrição de genes a favor da ação inflamatória, como o fator de transcrição NF- κ B (IRWIN e COLE, 2011; NOLLET et al., 2019). Sabe-se que, o cortisol, além de epinefrina e norepinefrina, também se relacionam com o sono, onde seu níveis sanguíneos caem (BESEDOVSKY et al., 2012). Já promotores de crescimento celular, como prolactina, mostram aumento nos níveis sanguíneos. A inibição da resposta imune por glicocorticóides protege contra doenças que envolvem inflamação excessiva (NOLAN et al., 2018; RAO e ANDROULAKIS, 2019).

Apesar disso, pode-se haver um tipo de resposta não esperado, devido a padrões diferentes que relacionam-se com o aumento do eixo HPA (em oposição a diminuição) na inflamação (STARK et al., 2001; MILLER et al., 2002; AVITSUR et al., 2003). Este processo, conhecido "resistência aos glicocorticóides" ou "insensibilidade aos glicocorticóides", ocorre devido a uma insistente ativação do eixo HPA, o que leva à menor sensibilidade aos efeitos dos glicocorticóides. Não se sabe se a falta de sono pode levar à resistência aos glicocorticóides, porém tal relação já foi apontada para a depressão, já que indivíduos com esse transtorno mostram declives mais planos de cortisol durante o dia (PACE et al., 2007; JARCHO et al., 2013). Curiosamente, já foi apontada a relação entre distúrbios no sono e

depressão (CHO et al., 2016; LEE et al., 2013), (possivelmente devido ao aumento relacionado à inflamação), como a insônia que aumenta a possibilidade de desenvolver depressão (BAGLIONI et al., 2011).

Falando da via SNS, esta age de forma oposta, levando à ação da atividade imune, permitindo que o SNC conduza as respostas (IRWIN e COLE, 2011; COLLADO-HIDALGO et al., 2006; COLE, 2010) A norepinefrina, já mencionada, estimula transcrição de genes de resposta imune nos tecidos periféricos, órgãos linfóides primários e secundários, e todos os outros sistemas de órgãos principais (IRWIN e COLE, 2011). Esta cascata de sinalização adrenérgica leva ao aumento na atividade inflamatória, e regula positivamente a transcrição dos genes da resposta imune pró-inflamatória como IL-1 β , TNF- α e IL-6a (COLE et al., 2010).

O sono tem um papel homeostático na regulação da imunidade, enquanto outros aspectos são regulados pelo ciclo circadiano (NOBIS et al., 2018; BORN et al., 1997; LANGE et al., 2006).

Os fatores circadianos regulam a distribuição das células imunes, independentemente do sono (NOBIS et al., 2018). Leucócitos, granulócitos e monócitos, bem como os principais subgrupos de linfócitos, têm seu máximo na corrente sanguínea no início da noite e vão diminuindo até chegar ao mínimo pela manhã (BORN et al., 1997; LANGE et al., 2006).

O sono desempenha um papel predominante na regulação das respostas imunes adaptativas. Durante o sono a produção de IL-2 (LISSONI et al., 1998) e de IFN- γ (PETROVSKY et al., 1998) por células T, citocinas de resposta Th1 é aumentada, além de pouco sono já conseguir esse efeito (IRWIN et al., 1999; EARLY et al., 2018). A IL-2 também é produzida pelas células dendríticas derivadas de monócitos (LANGE et al., 2006). Finalmente, o sono favorece um pico de citocinas de perfil Th1 em torno de 03:00h (PETROVSKY e HARRISON, 1997) ou mesmo às 06:30 h (REDWINE et al., 2003), juntamente com redução na produção da citocina anti-inflamatória IL-10 por monócitos (LANGE et al., 2006).

Durante o início do sono, há uma enorme liberação de hormônios liberadores de corticotropina (CRH) hipotalâmico, da corticotropina hipofisária (ACTH) e dos corticosteróides adrenais. Já perto do sono REM e durante esta fase, a atividade de HPA atinge o máximo na hora do despertar matinal (RAO e ANDROULAKIS, 2019).

Os mecanismos circadianos e dependentes do sono contribuem para a regulação da atividade do eixo HPA (YAMANAKA et al., 2019). Resumindo, o sono recicla a imunidade adaptativa, especialmente durante a parte inicial da noite e no sono REM (PETROVSKY e HARRISON, 1997; NOBIS et al., 2018).

Já as concentrações de IL-6 dependem tanto do sono, onde a privação total do sono diminui o aumento de IL-6 pela metade (VGONTZAS et al., 1999), como dos fatores circadianos, já que ocorrem picos transitórios mesmo sem o sono (por torno de 1:00-2:00 da manhã) (REDWINE et al., 2000; DIMITROV et al., 2006). Além disso, há uma ação integrada de IL-6 em tecidos cerebrais e não imunes para a libertação de IL-6R, sendo que o sono aumenta cerca de 70% dos níveis de IL-6R solúvel (DIMITROV et al., 2006). Já aumentos noturnos de TNF e seu receptor solúvel tem maior relação com ciclo circadiano do que com o sono em si (BORN et al., 1997; ERTOSUN et al., 2019).

Supõe-se que espécies reativas de oxigênio, nucleotídeos (por exemplo, trifosfato de adenosina) e proteínas de choque térmico sejam estimulantes da produção de tais citocinas pró-inflamatórias durante a vigília (BESEDOVSKY et al., 2012; IRWIN e OPP, 2017). Já a liberação de hormônio de crescimento (GH) e prolactina no início da noite aumentam a atividade de interleucina 1 (LANGE et al., 2006; BESEDOVSKY et al., 2012).

Sabe-se que o sono também tem importante papel sobre aspectos da imunidade inata (NOBIS et al., 2018). As células NK (*natural killer*) são um tipo de linfócito do sistema inato, essencial para o mecanismo de citotoxicidade. Os níveis de NK dependem do sono, tendo um aumento em sua atividade nesse período, principalmente ao chegar pela manhã (DEVULDER et al., 2019). O aumento noturno é atenuado em pessoas que evidenciam distúrbios do sono (IRWIN et al., 1996; REDWINE et al., 2003).

4.2.1 Alterações psiconeuroimunológicas frente à privação de sono

Uma grande variedade de manipulações do sono, como privação total do sono noturno, privação parcial do sono noturno durante o início ou fim da noite e restrição crônica do sono, dada por menor duração de sono todas as noites, já foram usadas para correlacionar o funcionamento do sistema imune com as mudanças na duração

do sono (IRWIN e OPP, 2017). A privação parcial do sono noturno e a restrição crônica do sono são mais comuns em pacientes deprimidos e idosos e são onipresentes em distúrbios da duração do sono (IRWIN, 2015; DEW et al., 1996).

Existem evidências de que a perda prolongada do sono leva a altos níveis de IL-1 e IL-2 (MOLDOFSKY et al., 1989). Conforme diminuem-se as horas de sono ao longo de 4 noites, aumenta a quantidade de proteína C-reativa (PCR), que tem seus níveis elevados em inflamações agudas (MEIER-EWERT et al., 2004). A IL-6 também tem alterações após 4 noites, porém já foi visto que sonecas por cerca de 2 horas conseguem ser protetoras e reverter tal aumento (SHEARER et al., 2001; VGONTZAS et al., 2007; HAACK et al., 2007). Em contraste, o aumento do TNF ocorre em 1 a 2 noites (CHENNAOUI et al., 2011; ERTOSUN et al., 2019). Já uma única noite de perda de sono leva à ativação de E-selectina, molécula responsável pela adesão dos leucócitos, aumentando resposta inflamatória (FREY et al., 2007; SAUVET et al., 2010).

Períodos mais curtos de sono também aumentam a transcrição de IL-17 e IL-1 β (VAN LEEUWEN et al., 2009) e são tão intensos que persistem mesmo após uma noite de recuperação do sono. No mesmo período de privação de sono é notado um aumento de ligação TLR-4 com LPS, sendo este mais comum e duradouro em mulheres (IRWIN et al., 2006).

Em idosos existe uma maior ativação de TLR, receptores do sistema inato, o que leva a maior facilidade de doenças infecciosas relacionadas a perda de sono. Adultos mais jovens tiveram um aumento na produção de citocinas inflamatórias quando comparados aos idosos, mostrando que distúrbios no sono podem trazer maiores riscos em jovens, com aumento de inflamações (CARROLL et al., 2015).

Existe uma variabilidade nas dimensões de efeitos entre os vários estudos, além de muitos contarem com pequenas amostras. Por exemplo, Irwin et al. (2016) não encontrou efeito significativo tanto em relação à privação de sono parcial, como a total, em relação aos marcadores já mencionados aqui (PCR, IL-6 e TNF) em adultos saudáveis (IRWIN et al., 2016). Porém, a alta produção de IL-6 e TNF já foi associada a doenças inflamatórias como Artrite Reumatóide (ANDREAKOS et al., 2004) e insuficiência cardíaca (SATO et al., 2008). Possivelmente os dados

sugerem que talvez distúrbios mais persistentes e graves levem à modificação no sistema imune e seus marcadores.

4.3 Esquizofrenia

Bleuler (1857-1939) criou o termo “esquizofrenia” (esquizo = divisão, phrenia = mente) para indicar ocorrência de devaneios em pensamentos, emoções e comportamento nos pacientes afetados. Foi possível assim a substituição do termo demência precoce, antes utilizado na literatura (SILVA, 2006; VANCAMPFORT et al., 2019).

Definindo mais especificamente, a esquizofrenia é um distúrbio psicótico funcional marcado por cismas, delírios e perturbações no pensamento, e, conseqüentemente, na forma de perceber seu redor e suas ações de resposta. A sua prevalência, há uma variação, porém estima-se que afeta aproximadamente 1% da população mundial (PATEL et al., 2014).

Os primeiros sinais ocorrem no período da adolescência / início da fase adulta (SILVA, 2006). Muitas vezes não há discernimento, nesse estágio, para procura de ajuda. Geralmente, um parente percebe retraimento social, mudanças de personalidade ou comportamentos destrutivos como tentativas de suicídio; e quando acionam a polícia para relatar, há o uso de ferramentas de triagem como COPS (Criteria of Prodromal Syndromes) para melhor identificação (JABLENSKY, 2010; TENÓRIO, 2016).

Os sintomas variam entre os pacientes e dependem da fase de desenvolvimento da doença; mas, geralmente, começam com sintomas negativos (como anedonia, alogia, embotamento afetivo entre outros) (CROW et al., 1980; ANDREASEN et al., 1995; FORD et al., 2018) e cognitivos inespecíficos (funcionalidade, atenção e memória episódica comprometidos) (ALBUS et al., 2006; FORD et al., 2018), e são seguidos por sintomas positivos (como alucinações, delusões e fala desorganizada) (CROW et al., 1980; ANDREASEN et al., 1995; BLIKSTED et al., 2017).

Existem três hipóteses principais sobre o desenvolvimento da esquizofrenia:

1) A hipótese da anormalidade neuroquímica, que aponta que desregulações em níveis de importantes neurotransmissores, como dopamina, serotonina, glutamato e

GABA levam ao surgimento desta doença. A dopamina estaria envolvida com os sintomas positivos da doença devido à ativação excessiva de receptores D2, por meio da via mesolímbica, e menor sinalização de dopamina na via nigroestriatal, relacionada aos sintomas motores, além dos sintomas negativos (CARLSSON, 1988; WEINSTEIN et al., 2017). Já níveis altos de prolactina estariam relacionados a alguns sintomas como perda de libido, devido a diminuição da disponibilidade de dopamina tuberoinfundibular. Podemos ver o papel da hipoatividade glutamatérgica quando relaciona-se aumento de sintomas positivos e negativos à ligação de antagonistas do receptor de NMDA (N-metil D-aspartato, agonista de neurotransmissores) (KANTROWITZ e JAVITT, 2010). Já a hiperatividade serotoninérgica também demonstrou desempenhar um papel no desenvolvimento da esquizofrenia (PATEL et al., 2014; CARLSSON et al., 1999).

2) Distúrbio do neurodesenvolvimento. Esta hipótese baseia-se em deficiências motoras que precedem o início da doença, além da presença de diversas anormalidades na estrutura cerebral, e observações de mudanças intra útero (MURRAY e LEWIS, 1987; OWEN e O'DONOVAN, 2017).

3) Alteração estrutural. Nesta, observam-se as mudanças neuroanatômicas em PET (tomografia por emissão de pósitron) e FMRI (*Functional magnetic resonance imaging*) como: redução no volume de substância cinzenta no lobo temporal, lobos parietais, lobos frontais e no hipocampo. Estas mudanças trazem diversas deficiências cognitivas e de memória associadas à doença (FRISTON et al., 2016; ELKIS, 2000).

Existem variações nos critérios diagnósticos da esquizofrenia, dependendo do sistema de classificação utilizado, conforme descrito no Quadro 1.

Quadro 1: CID-10 e DSM-V segundo sinais e sintomas no período maior ou igual a um mês

período \geq 1 mês		
CID-10	mínimo de 1 sintoma	mínimo de 2 sintomas
DSM-V	-	
	Inserção de pensamento, eco, transmissão ou retirada	Alucinações persistentes em qualquer modalidade quando acompanhadas por delírios fugazes
	Delírios de controle, influência ou passividade	Quebras de interpolações no pensamento resultando em incoerência ou neologismos
	Vozes alucinatórias fornecendo um comentário em andamento do paciente	Comportamento Catatônico e ou extremamente desorganizado
	Delírios persistentes que são culturalmente inadequados ou implausíveis	Sintomas negativos
		Transformação significativa e consistente na qualidade geral do comportamento, manifestando-se como anedonia e retraimento social

Fonte: (GOSSMAN et al., 2019)

Como tratamentos propostos, recomenda-se que, no início de psicose aguda, sejam usados antipsicóticos como aripiprazol, olanzapina, risperidona, quetiapina,

asenapina, lurasidona, sertindol, ziprasidona, brexpiprazol, molindona e iloperidona. Benzodiazepínicos como diazepam, clonazepam ou lorazepam (todos de segunda geração, para controle de distúrbios comportamentais e ansiedade não aguda). Os antipsicóticos de primeira geração, como trifluoperazina, zuclopentixol, haloperidol, pimozida, sulpirida, flupentixol, clorpromazin podem ser usados como primeiro tratamento, mas geralmente são indicados para outros níveis da doença, e sua principal ação consiste no bloqueio de receptores dopaminérgicos D2 no sistema nervoso central (VANCAMPFORT et al., 2019; GRÜNDER et al., 2016; TISSOT et al., 2003).

Se controlada a fase aguda, já são recomendados outros remédios, com a intenção de aumentar a adesão à medicação e assim diminuir número de surtos. Algumas indicações farmacológicas são paliperidona, zuclopentixol, flufenazina, haloperidol, pipotiazina ou risperidona (VANCAMPFORT et al., 2019; MELNIK et al., 2010).

A clozapina é usada em caso de resistência a dois ou mais tratamentos; porém, eleva o risco de agranulocitose, e portanto, deve ser monitorado regularmente por meio de exames de sangue semanais (FAROOQ et al., 2019; KANE et al., 1988). Outra opção é a combinação de antipsicóticos, adição de lamotrigina, mirtazapina, donepezil, D-alanina, D-serina, estradiol, memantina ou alopurinol a um antipsicótico. Cerca de 30% dos pacientes apresentam respostas ruins aos tratamentos, e 7% tendem a recusar qualquer tipo (LALLY et al., 2016; CARVALHO et al., 2015).

Durante a fase de manutenção, deve haver a reabilitação de volta à comunidade, além de um estabelecimento da dose efetiva mínima das medicações. A depressão pós-esquizofrênica ocorre em até 30% dos pacientes, com humor disfórico, e é recomendada a redução da dose de antipsicóticos, além de uso de antidepressivos ou ansiolíticos ou até mesmo uma mudança para um antipsicótico de segunda geração. Portanto, é importante a observação das doses e tipo de medicamento (BERENBAUM e OLTMANN, 1992; UPTHEGROVE et al., 2017). Além disso, é importante mencionar que há uso significativo de substâncias de abuso por pacientes com esquizofrenia, e isso piora todos os tipos de sintomas da

doença. Terapias sociais, psicológicas e farmacológicas devem ser incluídas em casos assim (MENEZES, 2000; CATTS e O'TOOLE, 2016).

Não existem evidências de longo prazo sobre a prevenção eficiente pela identificação de risco em se desenvolver psicoses. Na esquizofrenia, o prognóstico depende de vários fatores, o que torna mais complicado. Início insidioso, na infância ou adolescência, baixo ajuste pré-mórbido e comprometimento cognitivo são indicativos de um mau prognóstico. Melhores fatores são aqueles de início agudo que atinge mais o sexo feminino e a vida em um país desenvolvido (MENEZES, 2000; COFFEY et al., 2016).

4.3.1 Neurotransmissores

A neurotransmissão da dopamina (DA) é reduzida no córtex e elevada no corpo estriado em pacientes esquizofrênicos (ABI-DARGHAM et al., 2012; FUSAR-POLI e MEYER-LINDENBERG, 2013; HOWES et al., 2017). Os circuitos dopaminérgicos regulam a neuroplasticidade e os ciclos de sono e vigília (suprimem sono REM e nREM), como já explicado anteriormente. O impacto de disfunções dopaminérgicas não foi examinado na esquizofrenia, mas há evidência de que i) A eficácia do sono é modulada pela presença de um polimorfismo no gene da catecol-o-metiltransferase (COMT - enzima responsável pela degradação de catecolaminas), sendo comum o prejuízo no desempenho cognitivo em pacientes esquizofrênicos quando comparados com a população em geral (BODENMANN et al., 2009; BODENMANN e LANDOLT, 2010); ii) O aumento de receptores D4 na glândula pineal, que resulta na diminuição da liberação de melatonina e contribui para os padrões irregulares de sono e vigília na esquizofrenia (SEEMAN et al., 1993; GONZÁLEZ-CASTRO et al., 2012); iii) A perda da regulação do núcleo reticular talâmico (NRT), via receptores D4, que diminuem a liberação de GABA e resulta na ausência dos fusos do sono (GASCA-MARTINEZ et al., 2010; CHEN et al., 2014; GOVINDAIAH et al., 2010).

Atividade colinérgica reduzida e transmissão colinérgica anormal têm sido consistentemente encontradas na esquizofrenia e relacionada a sintomas cognitivos em modelos animais (CROOK et al., 2000; RAEDLER et al., 2007; SARTER et al., 2012). A acetilcolina (ACh) é excitatória, presentes tanto em fendas pré como

pós-sinápticas (DREVER et al., 2011). A ACh pode tanto induzir quanto inibir ações relacionadas ao hipocampo, as quais medeiam a formação de memória, enquanto nos neurônios DA, na área ventral tegumentar, permeiam as áreas de recompensa e dependência (DREVER et al., 2011). A ACh também induz a plasticidade a longo prazo (PICCIOTTO et al., 2012). A transmissão colinérgica no tronco encefálico é essencial para o início e manutenção do sono REM e seus agonistas muscarínicos que tornam as latências mais curtas em pessoas saudáveis (JONES, 2005; MARKS e BIRABIL, 1998). Quando analisados, os pacientes com esquizofrenia demonstram evidenciando uma sensibilidade mais intensa aos tais agonistas (RIEMANN et al., 1994). O tônus colinérgico é normalmente elevado durante o sono REM e baixo durante o sono nREM, quando tem seus níveis alterados, apresentam dificultar a consolidação de memória (RASCH et al., 2009; GAIS e BORN, 2004).

O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais prevalente no sistema nervoso central, o que determina a sua importância na esquizofrenia (MARSMAN et al., 2014). Acredita-se que anormalidades no receptor de N-metil-D-aspartato (NMDR) altere a plasticidade sináptica, que é interrompida no distúrbio (MARSMAN et al., 2014). Vias moduladoras do sono envolvem o NMDA, como agonistas D1 e antagonistas D2 que aumentam a potenciação de longo termo (LTP), sendo este um aumento persistente da força sináptica após a estimulação de alta frequência de uma sinapse neoquímica (CENTONZE et al., 2004; TSENG e O'DONNELL, 2004), já a acetilcolina modula LTP e depressão de longa duração (LTD) no córtex e hipocampo (KIRKWOOD et al., 1999; KOPP et al., 2006).

4.3.2 Perfil psiconeuroimunológico na esquizofrenia

A psiconeuroimunologia tenta decifrar as interações entre o comportamento, as funções neurais, endócrinas e os processos imunes, entendendo melhor como esses sistemas influenciam-se mutuamente (ADER, 2000). Estudos mostram uma relação direta e recíproca entre o SNC e o sistema imune (YOUNG et al., 2007). Uma prova desta correlação é a psicose ser um resultado da ação de autoanticorpos contra o neuropil, fato que ocorre de forma espontânea tanto em doenças neoplásicas, como infecções causadas por vírus (BIEN et al., 2012).

Falando mais especificamente do sistema imune, os componentes celulares e humorais compõem a defesa do corpo humano, que se dividem em inata (primeira resposta, como monócitos, células *natural killer*, proteínas de fase aguda, entre outras) e adaptativa (linfócitos T e B e seus anticorpos, além de T auxiliares, produtores de importantes interleucinas como IL-2, IL-6) (MULLER et al., 1999; STROUS e SHOENFELD, 2006).

Pacientes com esquizofrenia apresentam um estado pró-inflamatório (níveis altos de citocinas pró-inflamatórias) relacionado ao estresse oxidativo (menor defesa antioxidante e aumento da peroxidação lipídica)(MULLER et al., 1999; GARCIA et al., 2016). O estado inflamatório é inferior aos encontrado em algumas doenças inflamatórias mais graves; porém, relaciona-se à piora no quadro esquizofrênico e à perda do volume cerebral já nos estágios iniciais da doença (CABRERA et al., 2016). Algumas citocinas funcionam como marcadores de estado (IL-1, IL-6 ou TGF- β) já que encontram-se níveis altos em estados de psicose por exemplo, porém diminuem com tratamento antipsicótico (MILLER et al., 2011). Outra característica que pode ser usada como marcador são as citocinas IL-12, IFN-, TNF- e sIL-2R, pois os níveis se são altos mesmo após o tratamento (MILLER et al., 2011). Além disso, há aumento de células Th1 e Th2 bem como de proteína C reativa, que é marcadora de inflamações crônicas. E o aumento da PCR encontra-se associado a prejuízos cognitivos, mas não aos sintomas psiquiátricos (FOURRIER et al., 2019; PATTERSON, 2009).

Estudos mostram conexões entre inflamação, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, agregação proteica anormal e a regulação de cortisol induzindo neurodegeneração e redução de certas regiões como o hipocampo (importante na memória de trabalho e aspectos cognitivos, muito afetados em esquizofrenia) (MONDELLI et al., 2010). Há um papel importante da neuroinflamação (ativação de células do sistema imune no cérebro, além de células linfóides que infiltram no cérebro), principalmente em pacientes psicóticos (DOORDUIN et al., 2009). Além disso anticorpos interagem com receptores colinérgicos muscarínicos M1 , o que leva à indução da expressão de RNAm para ciclo-oxigenase 1 e óxido nítrico sintase induzível no córtex frontal de ratos (GANZINELLI et al., 2010).

Quanto à hipótese de autoimunidade relacionada à esquizofrenia, tal ideia vem de uma maior quantidade de parentes de esquizofrênicos apresentarem doenças autoimunes, além de haver uma relação inversa entre esquizofrenia e artrite reumatoide, doenças que compartilham a etiologia imune (GANDGADIN et al., 2019; GORWOOD et al., 2004). Sendo assim, as evidências de que as alterações no sistema imunológico fazem parte da fisiopatologia da esquizofrenia crescem, o que pede por mais estudos a fim de um possível tratamento baseado em modulações imunológicas (TORREY e YOLKEN, 2001).

Falando da relação da inflamação com o estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos, alguns estudos mostram redução em importantes enzimas antioxidantes – SOD, CAT e GSH, enquanto que outros relatam níveis inalterados dessas três enzimas, ou apenas em alguma delas (OTHMEN et al., 2008; SRIVASTAVA et al., 2001). Young et al. (2007) não identificou alterações em marcadores de estresse oxidativo em pacientes esquizofrênicos, embora esse resultado possa ser devido à amostra reduzida. Já os resultados obtidos por meio de modelos animais, com administração perinatal de fenciclidina (antagonista glutamatérgico NMDA), mostram redução da GSH, na atividade da SOD e aumento da peroxidação lipídica (no tálamo), podendo explicar desconexão cortical-cortical e cortical-subcortical que fazem parte da hipótese “desconexão” da esquizofrenia (KUNZ et al., 2008). Em estudos *post mortem*, diversas áreas corticais e subcorticais tiveram níveis elevados de duas isoenzimas da SOD, além de problemas de transcrição e proteínas de funcionamento mitocondrial, metabolismo energético e oxidativo, com redução de atividades no complexo I, III e IV e aumento da taurina, via da glutathione, via da tioredoxina, vias as quais são ativadas em estados de hipóxia (o que leva a maior produção de espécies reativas de oxigênio)(PRABAKARAN et al., 2004; MICHEL et al., 2004). Portanto, existem fortes indícios de que a disfunção mitocondrial e o estresse oxidativo estejam presentes na fisiopatologia da esquizofrenia, embora os mecanismos ainda não estejam completamente entendidas (PRABAKARAN et al., 2004; MICHEL et al., 2004).

Há evidências de que é possível o uso de antipsicóticos para modular função imune (LIN et al., 1998). Sugino et al. (2009) determinaram que clozapina, olanzapina e risperidona suprimem o TNF- α e IL-6, enquanto aumentam IL-10, induzindo um

estado anti-inflamatório. Hou et al. (2006) mostraram que a olanzapina impede a liberação de óxido nítrico regulada por LPS. Outros autores reportaram que a clozapina e o haloperidol têm ação imunossupressora e a risperidona parece inibir tanto a liberação de óxido nítrico quanto de citocinas pró-inflamatórias (KATO et al., 2007).

Recentemente, foi mostrado o uso do antibiótico minociclina (da família das tetraciclinas) têm atividade neuroprotetora em doença de Huntington e Parkinson, ligado aos resultados benéficos como retardo nas alterações motoras, inflamação e apoptose, enquanto na esquizofrenia, demonstra aumentar o efeito dos antipsicóticos e ainda diminuir possíveis efeitos colaterais (MIYAOKA et al., 2008; DURIS et al., 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo dos anos e com avanços nas pesquisas, tornou-se evidente a importância do sono para a saúde e bem estar. Durante o sono, diversas funções sistêmicas do corpo humano são equilibradas e renovadas, e isso torna-se possível graças ao ciclo sono-vigília.

Porém, sabe-se que as necessidades do corpo costumam ser negligenciadas devido a atividades e tarefas rotineiras, que reduzem o tempo de sono. Com isso, a qualidade de vida tende a cair de forma preocupante, não só devido ao cansaço e sonolência, mas também por alterações fisiológicas e comportamentais que possam vir a ocorrer.

Diversos estudos demonstram que a esquizofrenia, uma desordem psicótica marcada por perturbações no pensamento, também apresenta, frequentemente, distúrbios do sono. Isso pode acarretar em pioras no quadro do paciente, como a perda de memória, aumento de perturbações e pesadelos, dificuldades respiratórias, entre outros fatores que podem levar o esquizofrênico a situações de recaídas/surtos psicóticos.

Portanto, a relação entre sono e esquizofrenia torna um fator estressante, que como consequências apresenta estado pró-inflamatório (aumento de citocinas) e diminuição de resposta ao estresse oxidativo. Além disso, a ativação do HPA é aumentada frente a distúrbios no sono, levando a maior liberação de cortisol, já relacionada a neurodegeneração. Sendo assim pode-se deduzir uma relação de sinergismo entre privação de sono e psiconeuroimunologia resultando na piora dos sinais e sintomas do paciente com esquizofrenia.

6 REFERÊNCIAS

- ABEDELMALEK, Salma et al. Effect of time of day and partial sleep deprivation on plasma concentrations of IL-6 during a short-term maximal performance. **European journal of applied physiology**, v. 113, n. 1, p. 241-248, 2013.
- ABI-DARGHAM, Anissa et al. Increased prefrontal cortical D1 receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [11C] NNC112. **Journal of psychopharmacology**, v. 26, n. 6, p. 794-805, 2012.
- ADER, R. The Central Nervous System and Immune Responses: Conditioned Immuno. In: **Advances in Immunopharmacology: Proceedings of the First International Conference on Immunopharmacology, July 1980, Brighton, England**. Elsevier, 2016. p. 427.
- ADER, Robert. **A historical account of conditioned immunobiologic responses**. Academic Press, New York, 1981.
- ADER, Robert. On the development of psychoneuroimmunology. **European Journal of Pharmacology**, v. 405, n. 1-3, p. 167-176, 2000.
- AGNEW JR, H. W.; WEBB JR, Wilse B.; WILLIAMS JR, Robert L. Comparison of stage four and 1-rem sleep deprivation. **Perceptual and motor skills**, 1967.
- AKPINAR, Sevket. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. **Archives of Neurology**, v. 39, n. 11, p. 739-739, 1982.
- ALBUS, Margot et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. **European archives of psychiatry and clinical neuroscience**, v. 256, n. 7, p. 442, 2006.
- ALDRICH, Michael S. **Sleep medicine**. Oxford University Press, 1999.
- ALLADA, Ravi; SIEGEL, Jerome M. Unearthing the phylogenetic roots of sleep. **Current biology**, v. 18, n. 15, p. R670-R679, 2008.
- ALLADA, Ravi et al. Stopping time: the genetics of fly and mouse circadian clocks. **Annual review of neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 1091-1119, 2001.
- ALÓE, Flávio; DE AZEVEDO, Alexandre Pinto; HASAN, Rosa. Mecanismos do ciclo sono-vigília Sleep-wake cycle mechanisms. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. Supl I, p. 33-9, 2005.
- ALVES, Gláucie Jussilane; PALERMO-NETO, João. Neuroimmunomodulation: the cross-talk between nervous and immune systems. **Revista brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 4, p. 363-369, 2007.
- ALVES, Gláucie Jussilane et al. Cohabitation with a sick cage mate: effects on noradrenaline turnover and neutrophil activity. **Neuroscience research**, v. 56, n. 2, p. 172-179, 2006.

- ANDREAKOS, E. Common and uncommon features of rheumatoid arthritis and chronic obstructive pulmonary disease: clues to a future therapy. **Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders**, v. 4, n. 2, p. 85-92, 2004.
- ANDREASEN, Nancy C. et al. Symptoms of schizophrenia: Methods, meanings, and mechanisms. **Archives of general psychiatry**, v. 52, n. 5, p. 341-351, 1995.
- ANTUNES, Hanna Karen Moreira et al. Privação de sono e exercício físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, 2008.
- ARAÚJO, Álvaro Cabral; NETO, Francisco Lotufo. A nova classificação americana para os transtornos mentais—o DSM-5. **Revista brasileira de terapia comportamental e cognitiva**, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014.
- ATON, Sara J. et al. Mechanisms of sleep-dependent consolidation of cortical plasticity. **Neuron**, v. 61, n. 3, p. 454-466, 2009.
- ATON, Sara J. et al. Visual experience and subsequent sleep induce sequential plastic changes in putative inhibitory and excitatory cortical neurons. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 8, p. 3101-3106, 2013.
- AVITSUR, Ronit et al. Expression of glucocorticoid resistance following social stress requires a second signal. **Journal of leukocyte biology**, v. 74, n. 4, p. 507-513, 2003.
- AVRAM, Anca M. et al. Endogenous circulating ghrelin does not mediate growth hormone rhythmicity or response to fasting. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 5, p. 2982-2987, 2005.
- BAGLIONI, Chiara et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. **Journal of affective disorders**, v. 135, n. 1-3, p. 10-19, 2011.
- BAI, Zhi-Le et al. Serum oxidative stress marker levels in unmedicated and medicated patients with schizophrenia. **Journal of Molecular Neuroscience**, v. 66, n. 3, p. 428-436, 2018.
- BASNER, Mathias. Sleep loss and impaired vigilant attention. In: **Sleep and Health**. Academic Press, 2019. p. 333-338.
- BEGG, Denovan P.; WOODS, Stephen C. Interactions between the central nervous system and pancreatic islet secretions: a historical perspective. **Advances in physiology education**, v. 37, n. 1, p. 53-60, 2013.
- BEHENCK, Andressa et al. A família frente ao processo de tratamento e reinternação do portador de esquizofrenia. **Enfermagem em Foco**, v. 2, n. 4, p. 210-214, 2011.
- BEI, Bei et al. Sleep and physiological dysregulation: a closer look at sleep intraindividual variability. **Sleep**, v. 40, n. 9, 2017.

- BENCA, Ruth M. et al. Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. **Archives of general psychiatry**, v. 49, n. 8, p. 651-668, 1992.
- BENINGTON, Joel H.; HELLER, H. Craig. Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. **Progress in neurobiology**, v. 45, n. 4, p. 347-360, 1995
- BENSON, Kathleen L. Sleep in schizophrenia: impairments, correlates, and treatment. **The Psychiatric Clinics of North America**, v. 29, n. 4, p. 1033-45; abstract ix-x, 2006.
- BENSON, Kathleen L. Sleep in schizophrenia. **Sleep Medicine Clinics**, v. 3, n. 2, p. 251-260, 2008.
- BENSON, Kathleen L. Sleep in schizophrenia: pathology and treatment. **Sleep medicine clinics**, v. 10, n. 1, p. 49-55, 2015.
- BENTIVOGLIO, Marina; GRASSI-ZUCCONI, Gigliola. The pioneering experimental studies on sleep deprivation. **Sleep**, v. 20, n. 7, p. 570-576, 1997.
- BENTSEN, Havard et al. T24. Redox Regulators And Oxidative Stress In Schizophrenia. **Schizophrenia Bulletin**, v. 44, n. suppl_1, p. S122-S122, 2018.
- BERENBAUM, Howard; OLTMANN, Thomas F. Emotional experience and expression in schizophrenia and depression. **Journal of abnormal psychology**, v. 101, n. 1, p. 37, 1992.
- BERKENBOSCH, Frank et al. Neuroendocrine, sympathetic and metabolic responses induced by interleukin-1. **Neuroendocrinology**, v. 50, n. 5, p. 570-576, 1989.
- BERRIOS, German E.; MARKOVÁ, Ivana S. Historical and conceptual aspects of motor disorders in the psychoses. **Schizophrenia research**, v. 200, p. 5-11, 2018.
- BESEDOVSKY, Luciana; LANGE, Tanja; BORN, Jan. Sleep and immune function. **Pflügers Archiv-European Journal of Physiology**, v. 463, n. 1, p. 121-137, 2012.
- BIERWOLF, Claudia et al. Slow Wave Sleep Drives Inhibition of Pituitary-Adrenal Secretion in Humans. **Journal of neuroendocrinology**, v. 9, n. 6, p. 479-484, 1997.
- BIRNBAUM, Rebecca; WEINBERGER, Daniel R. A Genetics Perspective on the Role of the (Neuro) Immune System in Schizophrenia. **Schizophrenia research**, 2019.
- BLEULER, Eugen. **Dementia praecox: oder Gruppe der Schizophrenien**. F. Deuticke, 1911.
- BLIKSTED, Vibeke et al. The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. **Neuropsychology**, v. 31, n. 2, p. 209, 2017.
- BLIWISE, D. L. Dementia In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 2000.

- BLUM, Ian D.; BELL, Benjamin; WU, Mark N. Time for bed: Genetic mechanisms mediating the circadian regulation of sleep. **Trends in Genetics**, v. 34, n. 5, p. 379-388, 2018.
- BODENMANN, Sereina et al. The functional Val158Met polymorphism of COMT predicts interindividual differences in brain α oscillations in young men. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 35, p. 10855-10862, 2009.
- BODENMANN, Sereina; LANDOLT, Hans-Peter. Effects of modafinil on the sleep EEG depend on Val158Met genotype of COMT. **Sleep**, v. 33, n. 8, p. 1027-1035, 2010.
- BONNAVION, Patricia; DE LECEA, Luis. Hypocretins in the control of sleep and wakefulness. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 10, n. 3, p. 174-179, 2010.
- BORN, Jan et al. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. **The Journal of Immunology**, v. 158, n. 9, p. 4454-4464, 1997.
- BORN, Jan et al. The neuroendocrine recovery function of sleep. **Noise and Health**, v. 2, n. 7, p. 25, 2000.
- BORN, Jan; WILHELM, Ines. System consolidation of memory during sleep. **Psychological research**, v. 76, n. 2, p. 192-203, 2012. BOSKOVIC, Marija et al. Oxidative stress in schizophrenia. **Current neuropharmacology**, v. 9, n. 2, p. 301-312, 2011.
- BOWERS, Jennifer M.; MOYER, Anne. Effects of school start time on students' sleep duration, daytime sleepiness, and attendance: a meta-analysis. **Sleep Health**, v. 3, n. 6, p. 423-431, 2017.
- BRIDI, Michelle C. Dumoulin et al. Rapid eye movement sleep promotes cortical plasticity in the developing brain. **Science Advances**, v. 1, n. 6, p. e1500105, 2015.
- BROWN, Ritchie E. et al. Control of sleep and wakefulness. **Physiological reviews**, v. 92, n. 3, p. 1087-1187, 2012.
- BRUNDTLAND, Gro Harlem. Mental health in the 21st century. **Bulletin of the world Health Organization**, v. 78, p. 411-411, 2000.
- BRYANT, Natalie B.; GÓMEZ, Rebecca L. The teen sleep loss epidemic: What can be done?. **Translational Issues in Psychological Science**, v. 1, n. 1, p. 116, 2015.
- BURGESS, Christian et al. An endogenous glutamatergic drive onto somatic motoneurons contributes to the stereotypical pattern of muscle tone across the sleep-wake cycle. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 18, p. 4649-4660, 2008.
- CABRERA, B. et al. Cognition and psychopathology in first-episode psychosis: are they related to inflammation?. **Psychological medicine**, v. 46, n. 10, p. 2133-2144, 2016.
- CAI, Denise J. et al. Sleep selectively enhances hippocampus-dependent memory in mice. **Behavioral neuroscience**, v. 123, n. 4, p. 713, 2009.

- CAMPINO, C. et al. Melatonin exerts direct inhibitory actions on ACTH responses in the human adrenal gland. **Hormone and Metabolic Research**, v. 43, n. 05, p. 337-342, 2011.
- CANTERO, José Luis; ATIENZA, Mercedes. Alpha burst activity during human REM sleep: descriptive study and functional hypotheses. **Clinical neurophysiology**, v. 111, n. 5, p. 909-915, 2000.
- CARLA, C. MAGANHIN et al. Efeitos da melatonina no sistema genital feminino: breve revisão. **Rev Assoc Med Bras**, v. 54, n. 3, p. 267-71, 2008.
- CARLSSON, Arvid. The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, 1988.
- CARLSSON, Arvid; WATERS, Nicholas; CARLSSON, Maria L. Neurotransmitter interactions in schizophrenia—therapeutic implications. **Biological psychiatry**, v. 46, n. 10, p. 1388-1395, 1999.
- CARROLL, Judith E. et al. Improved sleep quality in older adults with insomnia reduces biomarkers of disease risk: pilot results from a randomized controlled comparative efficacy trial. **Psychoneuroendocrinology**, v. 55, p. 184-192, 2015.
- CARSKADON, Mary A. et al. Normal human sleep: an overview. **Principles and practice of sleep medicine**, v. 4, p. 13-23, 2005.
- CARVALHO, André Ferrer; NARDI, Antonio Egidio; QUEVEDO, João. **Transtornos psiquiátricos resistentes ao tratamento: diagnóstico e manejo**. Artmed Editora, 2015.
- CATTS, Stanley Victor; O'TOOLE, Brian Ignatius. The treatment of schizophrenia: Can we raise the standard of care?. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 50, n. 12, p. 1128-1138, 2016.
- CAVALLERO, Corrado; VERSACE, Francesco. Stage at awakening, sleep inertia and performance. **Sleep Research Online**, v. 5, n. 3, p. 89-97, 2003.
- CENTONZE, D. et al. Differential contribution of dopamine D2S and D2L receptors in the modulation of glutamate and GABA transmission in the striatum. **Neuroscience**, v. 129, n. 1, p. 157-166, 2004.
- CHAN, Man-Sum et al. Sleep in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies. **Sleep medicine reviews**, v. 32, p. 69-84, 2017.
- CHASE, Kayla A. et al. The value of interleukin 6 as a peripheral diagnostic marker in schizophrenia. **BMC psychiatry**, v. 16, n. 1, p. 152, 2016.
- CHATRIAN, Gian Emilio; WHITE JR, Lowell E.; DALY, David. Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 15, n. 2, p. 272-280, 1963.

- CHEN, Chi-Ming A. et al. GABA level, gamma oscillation, and working memory performance in schizophrenia. **NeuroImage: Clinical**, v. 4, p. 531-539, 2014.
- CHENNAOUI, M. et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF- α) levels in healthy men. **Cytokine**, v. 56, n. 2, p. 318-324, 2011.
- CHITTIPROL, Seetharamaiah et al. Oxidative stress and neopterin abnormalities in schizophrenia: a longitudinal study. **Journal of psychiatric research**, v. 44, n. 5, p. 310-313, 2010.
- CHO, H. J. et al. Preexisting mild sleep disturbance as a vulnerability factor for inflammation-induced depressed mood: a human experimental study. **Translational psychiatry**, v. 6, n. 3, p. e750, 2016.
- CLEMENT, Karine et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, v. 392, n. 6674, p. 398, 1998.
- COHRS, Stefan. Sleep disturbances in patients with schizophrenia. **CNS drugs**, v. 22, n. 11, p. 939-962, 2008.
- COFFEY, M. Justin et al. Catatonia: treatment and prognosis. **Uptodate**, v. 11, p. 1-11, 2016.
- COLE, Steve W. et al. Norepinephrine accelerates HIV replication via protein kinase A-dependent effects on cytokine production. **The Journal of Immunology**, v. 161, n. 2, p. 610-616, 1998.
- COLLADO-HIDALGO, Alicia; SUNG, Caroline; COLE, Steve. Adrenergic inhibition of innate anti-viral response: PKA blockade of Type I interferon gene transcription mediates catecholamine support for HIV-1 replication. **Brain, behavior, and immunity**, v. 20, n. 6, p. 552-563, 2006.
- CORSI-CABRERA, M. et al. Power and coherent oscillations distinguish REM sleep, stage 1 and wakefulness. **International Journal of Psychophysiology**, v. 60, n. 1, p. 59-66, 2006.
- COLE, Steve W. Elevating the perspective on human stress genomics. **Psychoneuroendocrinology**, v. 35, n. 7, p. 955-962, 2010.
- CROOK, Jeremy M. et al. Decreased muscarinic receptor binding in subjects with schizophrenia: a study of the human hippocampal formation. **Biological psychiatry**, v. 48, n. 5, p. 381-388, 2000.
- CROW, T. J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. **The British Journal of Psychiatry**, v. 137, n. 4, p. 383-386, 1980.
- DAVIS, Justin et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 65, p. 185-194, 2016.
- DAVIS, Katherine Finn; PARKER, Kathy P.; MONTGOMERY, Gary L. Sleep in infants and young children: Part one: normal sleep. **Journal of Pediatric Health Care**, v. 18, n. 2, p. 65-71, 2004.

DAVISON, Jennifer et al. A systematic review of metabolite biomarkers of schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 195, p. 32-50, 2018.

DE KLOET, E. Ronald; OITZL, Melly S.; SCHÖBITZ, Bernd. Cytokines and the brain corticosteroid receptor balance: relevance to pathophysiology of neuroendocrine-immune communication. **Psychoneuroendocrinology**, v. 19, n. 2, p. 121-134, 1994.

DE MANACÉÏNE, Marie. Quelques observations experimentales sur l'influence de l'insomnie absolue. **Arch Ital. Biol.**, v. 21, p. 322-325, 1894.

DEMENT, William C. History of sleep medicine. **Neurologic clinics**, v. 23, n. 4, p. 945-965, 2005.

DEMENT, William. Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. **Journal of Nervous and Mental Disease**, 1955.

DEMENT, William; KLEITMAN, Nathaniel. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 9, n. 4, p. 673-690, 1957.

DEVULDER, Justine; TSICOPOULOS, Anne; DUEZ, Catherine. Neuroendocrine control of natural killer cell function through the checkpoint molecule PD-1. **Cellular & molecular immunology**, v. 16, n. 2, p. 109, 2019.

DEW, Mary Amanda et al. Electroencephalographic sleep profiles during depression: effects of episode duration and other clinical and psychosocial factors in older adults. **Archives of general psychiatry**, v. 53, n. 2, p. 148-156, 1996.

DICKERSON, Faith et al. C-reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. **Schizophrenia research**, v. 93, n. 1-3, p. 261-265, 2007

DICKMEIS, Thomas. Glucocorticoids and the circadian clock. **Journal of Endocrinology**, v. 200, n. 1, p. 3, 2009.

DIEKELMANN, Susanne; BORN, Jan. The memory function of sleep. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 114, 2010.

DIMARAKI, Eleni V. et al. Pulsatile and nocturnal growth hormone secretions in men do not require periodic declines of somatostatin. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 285, n. 1, p. E163-E170, 2003.

DIMITROV, Stoyan et al. Sleep enhances IL-6 trans-signaling in humans. **The FASEB journal**, v. 20, n. 12, p. 2174-2176, 2006.

DOORDUIN, Janine et al. Neuroinflammation in schizophrenia-related psychosis: a PET study. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 50, n. 11, p. 1801-1807, 2009.

DREVER, Benjamin D.; RIEDEL, Gernot; PLATT, Bettina. The cholinergic system and hippocampal plasticity. **Behavioural brain research**, v. 221, n. 2, p. 505-514, 2011.

- DURIS, K.; SPLICHAL, Z.; JURAJDA, M. The Role of Inflammatory Response in Stroke Associated Programmed Cell Death. **Current neuropharmacology**, v. 16, n. 9, p. 1365-1374, 2018.
- EARLY, James O. et al. Circadian clock protein BMAL1 regulates IL-1 β in macrophages via NRF2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 36, p. E8460-E8468, 2018.
- ELKIS, Helio. A evolução do conceito de esquizofrenia neste século. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, p. 23-26, 2000.
- ERTOSUN, Mustafa Gokhan; KOCAK, Gamze; OZES, Osman Nidai. The Regulation of Circadian Clock by Tumor Necrosis Factor Alpha. **Cytokine & growth factor reviews**, 2019.
- ESLER, William P. et al. Small-molecule ghrelin receptor antagonists improve glucose tolerance, suppress appetite, and promote weight loss. **Endocrinology**, v. 148, n. 11, p. 5175-5185, 2007.
- FALKOWSKA, Anna et al. Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. **International journal of molecular sciences**, v. 16, n. 11, p. 25959-25981, 2015.
- FARAUT, Brice et al. Benefits of napping and an extended duration of recovery sleep on alertness and immune cells after acute sleep restriction. **Brain, behavior, and immunity**, v. 25, n. 1, p. 16-24, 2011.
- FAROOQ, Saeed et al. Barriers to using clozapine in treatment-resistant schizophrenia: systematic review. **BJPsych bulletin**, v. 43, n. 1, p. 8-16, 2019.
- FEINBERG, I. et al. Stage 4 sleep in schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, v. 21, n. 3, p. 262-266, 1969.
- FLORIAN, Cédric et al. Astrocyte-derived adenosine and A1 receptor activity contribute to sleep loss-induced deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory in mice. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 19, p. 6956-6962, 2011.
- FOGEL, Stuart M.; SMITH, Carlyle T. Learning-dependent changes in sleep spindles and stage 2 sleep. **Journal of sleep research**, v. 15, n. 3, p. 250-255, 2006.
- FOLKARD, S. Circadian performance rhythms: some practical and theoretical implications. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences**, v. 327, n. 1241, p. 543-553, 1990.
- FORD, Talitha C. et al. Cluster analysis reveals subclinical subgroups with shared autistic and schizotypal traits. **Psychiatry Research**, v. 265, p. 111-117, 2018.
- FOURRIER, Célia; SINGHAL, Gaurav; BAUNE, Bernhard T. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. **CNS spectrums**, p. 1-12, 2019.

- FRANKEN, P. A. U. L. et al. Sleep deprivation in rats: effects on EEG power spectra, vigilance states, and cortical temperature. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 261, n. 1, p. R198-R208, 1991.
- FREY, Brendan J.; DUECK, Delbert. Clustering by passing messages between data points. **science**, v. 315, n. 5814, p. 972-976, 2007.
- FRISTON, Karl et al. The dysconnection hypothesis (2016). **Schizophrenia research**, v. 176, n. 2-3, p. 83-94, 2016.
- FULLER, Patrick M.; GOOLEY, Joshua J.; SAPER, Clifford B. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. **Journal of biological rhythms**, v. 21, n. 6, p. 482-493, 2006.
- FUSAR-POLI, Paolo; MEYER-LINDENBERG, Andreas. Striatal presynaptic dopamine in schizophrenia, part I: meta-analysis of dopamine active transporter (DAT) density. **Schizophrenia bulletin**, v. 39, n. 1, p. 22-32, 2012.
- GAILLARD, J.-M.; BLOIS, R. Spindle density in sleep of normal subjects. **Sleep**, v. 4, n. 4, p. 385-391, 1981.
- GAIS, Steffen; BORN, Jan. Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. **Learning & Memory**, v. 11, n. 6, p. 679-685, 2004.
- GAMBLE, Karen L. et al. Circadian clock control of endocrine factors. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 8, p. 466, 2014.
- GANGADIN, Shiral S. et al. MRI investigation of immune dysregulation in schizophrenia. **Current opinion in psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 164-169, 2019.
- GANZINELLI, Sabrina; BORDA, Enri; STERIN-BORDA, Leonor. Autoantibodies from schizophrenia patients induce cerebral cox-1/iNOS mRNA expression with NO/PGE2/MMP-3 production. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 13, n. 3, p. 293-303, 2010.
- GARDI, J. et al. Diurnal variations and sleep deprivation-induced changes in rat hypothalamic GHRH and somatostatin contents. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 277, n. 5, p. R1339-R1344, 1999.
- GARCIA-ALVAREZ, Leticia et al. Differential blood-based biomarkers of psychopathological dimensions of schizophrenia. **Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)**, v. 9, n. 4, p. 219-227, 2016.
- GASCA-MARTINEZ, D. et al. Dopamine inhibits GABA transmission from the globus pallidus to the thalamic reticular nucleus via presynaptic D4 receptors. **Neuroscience**, v. 169, n. 4, p. 1672-1681, 2010.

- GAULTIER, Claude. Cardiorespiratory adaptation during sleep in infants and children. **Pediatric pulmonology**, v. 19, n. 2, p. 105-117, 1995.
- GENT, Thomas C.; BASSETTI, Claudio LA; ADAMANTIDIS, Antoine R. Sleep-wake control and the thalamus. **Current opinion in neurobiology**, v. 52, p. 188-197, 2018.
- GILVARRY, Catherine M. et al. Family history of autoimmune diseases in psychosis. **Schizophrenia Research**, v. 19, n. 1, p. 33-40, 1996.
- GODER, Robert et al. Delta power in sleep in relation to neuropsychological performance in healthy subjects and schizophrenia patients. **The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences**, v. 18, n. 4, p. 529-535, 2006.
- GOEL, Namni et al. Circadian rhythm profiles in women with night eating syndrome. **Journal of biological rhythms**, v. 24, n. 1, p. 85-94, 2009.
- GOEL, Namni et al. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. In: **Progress in molecular biology and translational science**. Academic Press, 2013. p. 155-190.
- GOJI, Katsumi. Pulsatile characteristics of spontaneous growth hormone (GH) concentration profiles in boys evaluated by an ultrasensitive immunoradiometric assay: evidence for ultradian periodicity of GH secretion. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 76, n. 3, p. 667-670, 1993.
- GONZALEZ, Nicholas J. **Nutrition and the Autonomic Nervous System: The Scientific Foundations of the Gonzalez Protocol**. New Spring Press, 2017.
- GONZÁLEZ-CASTRO, Thelma Beatriz et al. The role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met genetic polymorphism in schizophrenia: a systematic review and updated meta-analysis on 32,816 subjects. **Neuromolecular medicine**, v. 18, n. 2, p. 216-231, 2016.
- GORWOOD, P. et al. Rheumatoid arthritis and schizophrenia: a negative association at a dimensional level. **Schizophrenia research**, v. 66, n. 1, p. 21-29, 2004.
- GOVINDAIAH, Gubbi et al. Regulation of inhibitory synapses by presynaptic D4 dopamine receptors in thalamus. **Journal of neurophysiology**, v. 104, n. 5, p. 2757-2765, 2010.
- GOSSMAN, William G.; REHMAN, Baryiah; CHAPMAN, Jennifer. Schizophrenia. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2019.
- GRÜNDER, Gerhard et al. Effects of first-generation antipsychotics versus second-generation antipsychotics on quality of life in schizophrenia: a double-blind, randomised study. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 8, p. 717-729, 2016.
- GUADARRAMA-ORTIZ, Parménides et al. Controladores del tiempo y el envejecimiento: núcleo Supraquiasmático y glándula pineal. **International Journal of Morphology**, v. 32, n. 2, p. 409-414, 2014.

GUERRERO, Fructuoso A; MEXICANO, Graciela. Filogenia del sueño: de invertebrados a vertebrados. **Revista Médica de la Universidad Veracruzana**, v. 8, n. S2, p. 37-45, 2008.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E.; GUYTON, Arthur C. **Tratado de fisiología médica**. Elsevier Brasil, 2006.

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

HALÁSZ, P.; PAL, I.; RAJNA, P. K-complex formation of the EEG in sleep. A survey and new examinations. **Acta Physiologica Hungarica**, v. 65, n. 1, p. 3-35, 1985.

HARRIS, Cameron D. Neurophysiology of sleep and wakefulness. **Respiratory care clinics of North America**, v. 11, n. 4, p. 567-586, 2005.

HAUS, Erhard; SMOLENSKY, Michael H. Biologic rhythms in the immune system. **Chronobiology international**, v. 16, n. 5, p. 581-622, 1999.

HENRIKSEN, Mads Gram; NORDGAARD, Julie. Self-disorders in schizophrenia. In: **An experiential approach to psychopathology**. Springer, Cham, 2016. p. 265-280.

HERMANN, Ernst; HERMANN, Rebecca; GASSMANN, Daniel. Schlaf-Wach-Störungen. In: **Lehrbuch der Verhaltenstherapie, Band 2**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2018. p. 185-225.

HERKEN, H. et al. Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. **Molecular psychiatry**, v. 6, n. 1, p. 66, 2001.

HIATT, John F. et al. Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movement sleep in schizophrenia. **Archives of General Psychiatry**, v. 42, n. 8, p. 797-802, 1985.

HIRSHKOWITZ, Max et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. **Sleep health**, v. 1, n. 1, p. 40-43, 2015.

HOFSTETTER, John R.; LYSAKER, Paul H.; MAYEDA, Aimee R. Quality of sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. **BMC psychiatry**, v. 5, n. 1, p. 13, 2005.

HOU, Yue et al. Effects of clozapine, olanzapine and haloperidol on nitric oxide production by lipopolysaccharide-activated N9 cells. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 30, n. 8, p. 1523-1528, 2006.

HOWES, Oliver D. et al. The role of genes, stress, and dopamine in the development of schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 81, n. 1, p. 9-20, 2017.

IRWIN, Michael R. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. **Annual review of psychology**, v. 66, p. 143-172, 2015.

IRWIN, Michael R.; COLE, Steven W. Reciprocal regulation of the neural and innate immune systems. **Nature Reviews Immunology**, v. 11, n. 9, p. 625, 2011.

IRWIN, Michael R.; OLMSTEAD, Richard; CARROLL, Judith E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation. **Biological psychiatry**, v. 80, n. 1, p. 40-52, 2016.

IRWIN, Michael R.; OPP, Mark R. Sleep health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 1, p. 129, 2017.

IRWIN, Michael et al. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. **The FASEB journal**, v. 10, n. 5, p. 643-653, 1996.

IRWIN, Michael et al. Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 6, p. 1979-1985, 1999.

IRWIN, Michael R. et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. **Archives of internal medicine**, v. 166, n. 16, p. 1756-1762, 2006.

JABLENSKY, Assen. The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 271, 2010.

JACOBSON, A. et al. Muscle tonus in human subjects during sleep and dreaming. **Experimental Neurology**, v. 10, n. 5, p. 418-424, 1964.

JAFFE, Craig A. et al. Regulatory mechanisms of growth hormone secretion are sexually dimorphic. **The Journal of clinical investigation**, v. 102, n. 1, p. 153-164, 1998.

JAMES, Francine O.; CERMAKIAN, Nicolas; BOIVIN, Diane B. Circadian rhythms of melatonin, cortisol, and clock gene expression during simulated night shift work. **Sleep**, v. 30, n. 11, p. 1427-1436, 2007.

JANSEN, José Manoel et al. **Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2007.

JARCHO, Michael R. et al. Dysregulated diurnal cortisol pattern is associated with glucocorticoid resistance in women with major depressive disorder. **Biological psychology**, v. 93, n. 1, p. 150-158, 2013.

JONES, Barbara E. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. **Trends in pharmacological sciences**, v. 26, n. 11, p. 578-586, 2005.

KALSBECK, A. et al. A Diurnal Rhythm of Stimulatory Input to the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal System as Revealed by Timed Intrahypothalamic Administration of the Vasopressin V1Antagonist. **Journal of Neuroscience**, v. 16, n. 17, p. 5555-5565, 1996.

KALSBEEK, A. et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. **Endocrinology**, v. 142, n. 6, p. 2677-2685, 2001.

KANE, John et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. **Archives of general psychiatry**, v. 45, n. 9, p. 789-796, 1988. KANTROWITZ, Joshua T.; JAVITT, Daniel C. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia?. **Brain research bulletin**, v. 83, n. 3-4, p. 108-121, 2010.

KAPFHAMER, David et al. Mutations in Rab3a alter circadian period and homeostatic response to sleep loss in the mouse. **Nature genetics**, v. 32, n. 2, p. 290, 2002.

KARACAN, Ismet et al. Changes in stage 1-REM and stage 4 sleep during naps. **Biological psychiatry**, 1970.

KATO, Takahiro et al. Risperidone significantly inhibits interferon- γ -induced microglial activation in vitro. **Schizophrenia research**, v. 92, n. 1-3, p. 108-115, 2007.

KAYAMA, Yukihiro; KOYAMA, Y. Control of sleep and wakefulness by brainstem monoaminergic and cholinergic neurons. In: **Neurosurgical Re-Engineering of the Damaged Brain and Spinal Cord**. Springer, Vienna, 2003. p. 3-6.

KESHAVAN, Matcheri S. et al. Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. **Archives of general psychiatry**, v. 55, n. 5, p. 443-448, 1998.

KHAN, Richard Lester; RAYA, Júlia de la Puerta; NUNES, Magda Lahorgue. Avaliação do estado comportamental durante o sono em recém-nascidos. **J Epilepsy Clin Neurophysiol**, v. 15, n. 1, p. 25-29, 2009.

KIRKWOOD, Alfredo et al. Modulation of long-term synaptic depression in visual cortex by acetylcholine and norepinephrine. **Journal of Neuroscience**, v. 19, n. 5, p. 1599-1609, 1999.

KLEITMAN, Nathaniel. Studies on the physiology of sleep: V. Some experiments on puppies. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 84, n. 2, p. 386-395, 1928.

KLEITMAN, Nathaniel; ENGELMANN, Theodore G. Sleep characteristics of infants. **Journal of applied physiology**, v. 6, n. 5, p. 269-282, 1953.

KOENIG, James I.; KIRKPATRICK, Brian; LEE, Paul. Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, v. 27, n. 2, p. 309, 2002.

KOPP, Caroline et al. Insufficient sleep reversibly alters bidirectional synaptic plasticity and NMDA receptor function. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 48, p. 12456-12465, 2006.

KOROTCHIKOVA, Irina et al. Sleep-wake cycle of the healthy term newborn infant in the immediate postnatal period. **Clinical Neurophysiology**, v. 127, n. 4, p. 2095-2101, 2016.

KRAAM, Abdullah; PHILLIPS, Paula. Hebephrenia: a conceptual history. **History of Psychiatry**, v. 23, n. 4, p. 387-403, 2012.

KRAEPELIN, Emil. **Psychiatrie: ein kurzes Lehrbuch für Studierende und Aerzte**. Abel, 1893.

KRAUSE, Adam J. et al. The sleep-deprived human brain. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 18, n. 7, p. 404, 2017.

KREIER, Felix et al. Tracing from fat tissue, liver, and pancreas: a neuroanatomical framework for the role of the brain in type 2 diabetes. **Endocrinology**, v. 147, n. 3, p. 1140-1147, 2006.

KRONFELD-SCHOR, Noga; EINAT, Haim. Circadian rhythms and depression: human psychopathology and animal models. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 1, p. 101-114, 2012.

KRONFOL, Ziad et al. Circadian immune measures in healthy volunteers: relationship to hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones and sympathetic neurotransmitters. **Psychosomatic medicine**, v. 59, n. 1, p. 42-50, 1997.

KUNZ, Mauricio et al. Elevated serum superoxide dismutase and thiobarbituric acid reactive substances in different phases of bipolar disorder and in schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 32, n. 7, p. 1677-1681, 2008.

KÜNZEL, Heike et al. Sleep-endocrine effects of growth hormone-releasing hormone (GHRH) in patients with schizophrenia. **Journal of psychiatric research**, v. 101, p. 1-4, 2018.

KUPFER, David J. et al. Sleep disturbance in acute schizophrenic patients. **American Journal of Psychiatry**, v. 126, n. 9, p. 1213-1223, 1970

LALLY, John et al. Two distinct patterns of treatment resistance: clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. **Psychological medicine**, v. 46, n. 15, p. 3231-3240, 2016.

LANGE, Tanja et al. Sleep-like concentrations of growth hormone and cortisol modulate type1 and type2 in-vitro cytokine production in human T cells. **International immunopharmacology**, v. 6, n. 2, p. 216-225, 2006.

LEE, Eun et al. Persistent sleep disturbance: a risk factor for recurrent depression in community-dwelling older adults. **Sleep**, v. 36, n. 11, p. 1685-1691, 2013.

LIN, A. et al. The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6. **Schizophrenia research**, v. 32, n. 1, p. 9-15, 1998.

LINSELL, C. R. et al. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 60, n. 6, p. 1210-1215, 1985.

LISSONI, Paolo et al. Circadian secretions of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light/dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans. **Natural immunity**, v. 16, n. 1, p. 1-5, 1998.

LOGUE, F. C. et al. Sleep shift dissociates the nocturnal peaks of parathyroid hormone (1-84), nephrogenous cyclic adenosine monophosphate, and prolactin in normal men. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 75, n. 1, p. 25-29, 1992.

LOROS, JENNIFER J.; DUNLAP, J. C. Neurospora crassa clock-controlled genes are regulated at the level of transcription. **Molecular and cellular biology**, v. 11, n. 1, p. 558-563, 1991.

LUCCHESI, Ligia Mendonça et al. O sono em transtornos psiquiátricos Sleep in psychiatric disorders. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. Supl I, p. 27-32, 2005.

MACKIEWICZ, Mirosław et al. Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. **Physiological genomics**, v. 31, n. 3, p. 441-457, 2007.

MAIER, Steven F.; WATKINS, Linda R.; FLESHNER, Monika. Psychoneuroimmunology: The interface between behavior, brain, and immunity. **American psychologist**, v. 49, n. 12, p. 1004, 1994.

MARCOS, Alexandra Filipa Sousa. **O ciclo circadiano na suscetibilidade para patologias oncológicas e na sua terapêutica**. 2012. 72 f. Tese (Doutorado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade do Algarve, Faro, 2012. Disponível em: <<https://sapiencia.ualg.pt/bitstream/10400.1/3141/1/O%20Ciclo%20Circadiano%20na%20Suscetibilidade%20para%20Patologias%20Oncol.pdf>>. Acesso em: 06 Abr 2019.

MARI, Jair J.; LEITÃO, Raquel J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, p. 15-17, 2000.

MARKOV, Dimitri; GOLDMAN, Marina. Normal sleep and circadian rhythms: neurobiologic mechanisms underlying sleep and wakefulness. **Psychiatric Clinics**, v. 29, n. 4, p. 841-853, 2006.

MARKS, G. A.; BIRABIL, C. G. Enhancement of rapid eye movement sleep in the rat by cholinergic and adenosinergic agonists infused into the pontine reticular formation. **Neuroscience**, v. 86, n. 1, p. 29-37, 1998.

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

MARSMAN, Anouk et al. GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T 1H-MRS study. **NeuroImage: Clinical**, v. 6, p. 398-407, 2014.

MARZANO, C. et al. Electroencephalographic sleep inertia of the awakening brain. **Neuroscience**, v. 176, p. 308-317, 2011.

MCCARLEY, Robert W. Neurobiology of REM and NREM sleep. **Sleep medicine**, v. 8, n. 4, p. 302-330, 2007.

MEDINA ORTIZ, Óscar et al. Sleep Disorders Associated with Psychiatric Disorders. **Revista Colombiana de Psiquiatria**, v. 36, n. 4, p. 701-717, 2007.

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

MELNIK, Tamara et al. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. **São Paulo Medical Journal**, v. 128, n. 3, p. 141-166, 2010.

MENDONÇA, George Araújo; DE AZEVEDO, Fernando Mendes. Sistema de Identificação Automática de Complexos K e Fusos do Sono em Sinais de Eletroencefalograma. In: **IV Latin American Congress on Biomedical Engineering 2007, Bioengineering Solutions for Latin America Health**. Springer, Berlin, Heidelberg, 2007. p. 193-197.

MENDONÇA, L. L. et al. O sono em transtornos psiquiátricos. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 27, n. Suppl 1, p. 27-32, 2005.

MENEZES, Paulo R. Prognóstico da esquizofrenia. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 22, p. 18-20, 2000.

MESSIAS, Erick L.; CHEN, Chuan-Yu; EATON, William W. Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 30, n. 3, p. 323-338, 2007.

MICHEL, T. M. et al. Cu, Zn-and Mn-superoxide dismutase levels in brains of patients with schizophrenic psychosis. **Journal of Neural Transmission**, v. 111, n. 9, p. 1191-1201, 2004.

MILLER, Brian J. et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. **Biological psychiatry**, v. 70, n. 7, p. 663-671, 2011.

MILLER, Gregory E.; COHEN, Sheldon; RITCHEY, A. Kim. Chronic psychological stress and the regulation of pro-inflammatory cytokines: a glucocorticoid-resistance model. **Health psychology**, v. 21, n. 6, p. 531, 2002.

MIYAMOTO, S. et al. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. **Molecular psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 79, 2005.

MIYAOKA, Tsuyoshi. Clinical potential of minocycline for schizophrenia. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 7, n. 4, p. 376-381, 2008.

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

- MONDELLI, Valeria et al. Higher cortisol levels are associated with smaller left hippocampal volume in first-episode psychosis. **Schizophrenia research**, v. 119, n. 1-3, p. 75-78, 2010.
- MONTI, Jaime M.; MONTI, Daniel. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. **Sleep medicine reviews**, v. 8, n. 2, p. 133-148, 2004.
- MONTI, Jaime M.; MONTI, Daniel. Sleep disturbance in schizophrenia. **International Review of Psychiatry**, v. 17, n. 4, p. 247-253, 2005.
- MONTI, Jaime M. Serotonin control of sleep-wake behavior. **Sleep medicine reviews**, v. 15, n. 4, p. 269-281, 2011.
- MONTI, Jaime M.; TORTEROLO, Pablo; PERUMAL, Seithikurippu R. Pandi. The effects of second generation antipsychotic drugs on sleep variables in healthy subjects and patients with schizophrenia. **Sleep medicine reviews**, v. 33, p. 51-57, 2017.
- MORRIS, Christopher J.; AESCHBACH, Daniel; SCHEER, Frank AJL. Circadian system, sleep and endocrinology. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 349, n. 1, p. 91-104, 2012.
- MÜLLER, Norbert; ACKENHEIL, Manfred. Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 22, n. 1, p. 1-33, 1998.
- MÜLLER, Norbert; DURSUN, Serdar M. Schizophrenia genes, epigenetics and psychoneuroimmunology therapeutics: all make sense now?. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 713-714, 2011.
- MÜLLER, Norbert et al. The role of immune function in schizophrenia: an overview. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 249, n. 4, p. S62-S68, 1999.
- MUNARI, Claudio; CALBUCCI, Fabio. Correlations between intracranial pressure and EEG during coma and sleep. **Electroencephalography and clinical neurophysiology**, v. 51, n. 2, p. 170-176, 1981.
- MURRAY, Robin M.; LEWIS, Shôn W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. **British medical journal (Clinical research ed.)**, v. 295, n. 6600, p. 681, 1987.
- NANCE, Dwight M.; SANDERS, Virginia M. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). **Brain, behavior, and immunity**, v. 21, n. 6, p. 736-745, 2007.
- NETO, Júlio Anselmo Sousa; DE CASTRO, Bruno Freire. Melatonina, ritmos biológicos e sono-uma revisão da literatura. **Rev Bras Neurol**, v. 44, n. 1, p. 5-11, 2008.
- NEUBAUER, Aljoscha C. Psychometric comparison of two circadian rhythm questionnaires and their relationship with personality. **Personality and Individual Differences**, v. 13, n. 2, p. 125-131, 1992.

NOBIS, Chloé C.; LABRECQUE, Nathalie; CERMAKIAN, Nicolas. From immune homeostasis to inflammation, a question of rhythms. **Current Opinion in Physiology**, 2018.

NOBIS, Chloé et al. The response of CD8 T cells to antigenic stimulation is controlled by their endogenous circadian clock. 2018.

NOLAN, Oscar et al. Modelling glucocorticoid-induced HPA axis suppression in mice. In: **Society for Endocrinology BES 2018**. BioScientifica, 2018.

NOLLET, Mathieu et al. REM sleep: unique associations with corticosterone regulation, apoptotic pathways and behavior in chronic stress in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 7, p. 2733-2742, 2019.

NUNES DA SILVA, José Mário et al. Avaliação da qualidade de sono em idosos não institucionalizados. **ConScientiae Saúde**, v. 11, n. 1, 2012.

OTHMEN, Leila Ben et al. Altered antioxidant defense system in clinically stable patients with schizophrenia and their unaffected siblings. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 32, n. 1, p. 155-159, 2008.

OWEN, Michael J.; O'DONOVAN, Michael C. Schizophrenia and the neurodevelopmental continuum: evidence from genomics. **World Psychiatry**, v. 16, n. 3, p. 227-235, 2017.

PACE, Thaddeus WW; HU, Fang; MILLER, Andrew H. Cytokine-effects on glucocorticoid receptor function: relevance to glucocorticoid resistance and the pathophysiology and treatment of major depression. **Brain, behavior, and immunity**, v. 21, n. 1, p. 9-19, 2007.

PALMA, Beatriz Duarte et al. Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 29, p. s33-s38, 2007.

PAPE, Katrin et al. Immunoneuropsychiatry—novel perspectives on brain disorders. **Nature Reviews Neurology**, p. 1, 2019.

PARMELEE JR, Arthur H.; SCHULZ, Helen R.; DISBROW, Mildred A. Sleep patterns of the newborn. **The Journal of pediatrics**, v. 58, n. 2, p. 241-250, 1961.

PATEL, Krishna R. et al. Schizophrenia: overview and treatment options. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 39, n. 9, p. 638, 2014.

PATEL, Aakash K.; ARAUJO, John F. Physiology, Sleep Stages. In: **StatPearls [Internet]**. StatPearls Publishing, 2018.

PATRICK, G. T. W.; GILBERT, J. Allen. On the effects of loss of sleep. **Psychol Rev**, v. 3, n. 1, p. 469-483, 1896.

PATTERSON, Paul H. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. **Behavioural brain research**, v. 204, n. 2, p. 313-321, 2009.

- PEEVER, John; FULLER, Patrick M. The biology of REM sleep. **Current biology**, v. 27, n. 22, p. R1237-R1248, 2017.
- PETROVSKY, Nikolai; HARRISON, Leonard C. Diurnal rhythmicity of human cytokine production: a dynamic disequilibrium in T helper cell type 1/T helper cell type 2 balance?. **The Journal of Immunology**, v. 158, n. 11, p. 5163-5168, 1997.
- PETROVSKY, Nikolai; MCNAIR, Peter; HARRISON, Leonard C. Diurnal rhythms of pro-inflammatory cytokines: regulation by plasma cortisol and therapeutic implications. **Cytokine**, v. 10, n. 4, p. 307-312, 1998.
- PFEFFER, Martina; KORF, Horst-Werner; WICHT, Helmut. Synchronizing effects of melatonin on diurnal and circadian rhythms. **General and comparative endocrinology**, v. 258, p. 215-221, 2018.
- PHILLIPSON, Eliot A. Respiratory adaptations in sleep. **Annual review of Physiology**, v. 40, n. 1, p. 133-156, 1978.
- PICCIOTTO, Marina R.; HIGLEY, Michael J.; MINEUR, Yann S. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. **Neuron**, v. 76, n. 1, p. 116-129, 2012.
- PORTH, C. M.; KUNERT, M. P. Fisiopatologia. 6 edição. **Rio de Janeiro: Ganabara Koogan**, 2004.
- PRABAKARAN, S. et al. Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. **Molecular psychiatry**, v. 9, n. 7, p. 684, 2004.
- PRATHER, Aric A. Sleep, stress, and immunity. In: **Sleep and Health**. Academic Press, 2019. p. 319-330
- QIAN, Jingyi et al. Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans. **International Journal of Obesity**, p. 1, 2018.
- RAEDLER, T. J. et al. Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. **Molecular psychiatry**, v. 12, n. 3, p. 232, 2007.
- RAO, Rohit; ANDROULAKIS, Ioannis P. The physiological significance of the circadian dynamics of the HPA axis: Interplay between circadian rhythms, allostasis and stress resilience. **Hormones and behavior**, v. 110, p. 77-89, 2019.
- RASCH, Björn; GAIS, Steffen; BORN, Jan. Impaired off-line consolidation of motor memories after combined blockade of cholinergic receptors during REM sleep-rich sleep. **Neuropsychopharmacology**, v. 34, n. 7, p. 1843, 2009.
- RECHTSCHAFFEN, Allan; HAURI, Peter; ZEITLIN, Maurice. Auditory awakening thresholds in REM and NREM sleep stages. **Perceptual and motor skills**, v. 22, n. 3, p. 927-942, 1966.

REDWINE, Laura et al. Effects of sleep and sleep deprivation on interleukin-6, growth hormone, cortisol, and melatonin levels in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 85, n. 10, p. 3597-3603, 2000.

REDWINE, Laura et al. Disordered sleep, nocturnal cytokines, and immunity in alcoholics. **Psychosomatic medicine**, v. 65, n. 1, p. 75-85, 2003.

RICHARDSON, G. S. et al. Circadian variations of sleep tendency in elderly and young adult subjects. **Sleep: Journal of Sleep Research & Sleep Medicine**, 1982.

RIEMANN, Dieter et al. Cholinergic REM induction test: muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. **Journal of psychiatric research**, v. 28, n. 3, p. 195-210, 1994.

ROCHA, Gibsi P.; BATISTA, Bianca H.; NUNES, Magda L. Use of psychoactive and antiepileptic drugs: guidelines for pediatricians. **Jornal de pediatria**, v. 80, n. 2, p. 45-55, 2004.

ROEHRS, Timothy et al. A two-week sleep extension in sleepy normals. **Sleep**, v. 19, n. 7, p. 576-582, 1996.

ROSATO, Ezio; KYRIACOU, Charalambos P. Origins of circadian rhythmicity. **Journal of biological rhythms**, v. 17, n. 6, p. 506-511, 2002. ROSATO, Ezio; KYRIACOU, Charalambos P. Origins of circadian rhythmicity. **Journal of biological rhythms**, v. 17, n. 6, p. 506-511, 2002.

ROY, Suparna et al. Role of membrane cholesterol and lipid peroxidation in regulating the Na⁺/K⁺-ATPase activity in schizophrenia. **Indian journal of psychiatry**, v. 58, n. 3, p. 317, 2016.

ROYUELA, A. et al. Sleep in schizophrenia: a preliminary study using the Pittsburgh Sleep Quality Index. **Neurobiology of Sleep-Wakefulness Cycle**, v. 2, n. 2, p. 37-39, 2002.

RUSAK, Benjamin; ZUCKER, Irving. Regulação neural dos ritmos circadianos. **Revisões fisiológicas**, v. 59, n. 3, p. 449-526, 1979.

SADDEH, Avi et al. Infant sleep predicts attention regulation and behavior problems at 3–4 years of age. **Developmental Neuropsychology**, v. 40, n. 3, p. 122-137, 2015.

SAKURAI, Takeshi. Roles of orexin/hypocretin in regulation of sleep/wakefulness and energy homeostasis. **Sleep medicine reviews**, v. 9, n. 4, p. 231-241, 2005.

SAKURAI, Takeshi. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 3, p. 171, 2007.

SALTIEL, Alan R.; KAHN, C. Ronald. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 799, 2001.

SANDRINI, Giorgio et al. Effects of sleep on spinal nociceptive reflexes in humans. **Sleep**, v. 24, n. 1, p. 13-17, 2001.

- SAPER, Clifford B.; CHOU, Thomas C.; SCAMMELL, Thomas E. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. **Trends in neurosciences**, v. 24, n. 12, p. 726-731, 2001.
- SARTER, Martin; LUSTIG, Cindy; TAYLOR, Stephan F. Cholinergic contributions to the cognitive symptoms of schizophrenia and the viability of cholinergic treatments. **Neuropharmacology**, v. 62, n. 3, p. 1544-1553, 2012.
- SASSIN, JON F. et al. The nocturnal rise of human prolactin is dependent on sleep. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 37, n. 3, p. 436-440, 1973.
- SATOH, Mamoru et al. Immune modulation: role of the inflammatory cytokine cascade in the failing human heart. **Current heart failure reports**, v. 5, n. 2, p. 69, 2008.
- SAUVET, Fabien et al. Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. **Journal of applied physiology**, v. 108, n. 1, p. 68-75, 2009.
- SCHMID, Sebastian M. et al. Disturbed glucoregulatory response to food intake after moderate sleep restriction. **Sleep**, v. 34, n. 3, p. 371-377, 2011.
- SCHUESSLER, Petra et al. Nocturnal ghrelin levels—relationship to sleep EEG, the levels of growth hormone, ACTH and cortisol—and gender differences. **Journal of sleep research**, v. 14, n. 4, p. 329-336, 2005.
- SCHWARTZ, Michael D.; KILDUFF, Thomas S. The neurobiology of sleep and wakefulness. **Psychiatric Clinics**, v. 38, n. 4, p. 615-644, 2015.
- SEEMAN, Philip; GUAN, Hong-Chang; VAN TOL, Hubert HM. Dopamine D4 receptors elevated in schizophrenia. **Nature**, v. 365, n. 6445, p. 441, 1993.
- SEIFALIAN, Amelia; HART, Ashley. Circadian Rhythms: Will It Revolutionise the Management of Diseases?. **Journal of lifestyle medicine**, v. 9, n. 1, p. 1, 2019.
- SHAH, Chintan; SHARMA, Taral R.; KABLINGER, Anita. Controversies in the use of second generation antipsychotics as sleep agent. **Pharmacological research**, v. 79, p. 1-8, 2014.
- SHAHANI, Bhagwan. Effects of sleep on human reflexes with a double component. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, v. 31, n. 6, p. 574, 1968.
- SHARMA, M. et al. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. **Biological psychiatry**, v. 25, n. 3, p. 305-319, 1989.
- SHEA, Steven A. et al. Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 5, p. 2537-2544, 2005.
- SHEARER, William T. et al. Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 107, n. 1, p. 165-170, 2001.

- SHEPHERD, Michael et al. The natural history of schizophrenia: a five-year follow-up study of outcome and prediction in a representative sample of schizophrenics. **Psychological Medicine Monograph Supplement**, v. 15, p. 1-46, 1989.
- SHERMAN, BARRY; WYSHAM, WYSHAM; PFOH, BRUCE. Age-related changes in the circadian rhythm of plasma cortisol in man. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 61, n. 3, p. 439-443, 1985.
- SICLARI, Francesca; TONONI, Giulio. Local aspects of sleep and wakefulness. **Current opinion in neurobiology**, v. 44, p. 222-227, 2017.
- SIEGEL, Jerome M. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 10, p. 747, 2009.
- SILVA, Regina Cláudia Barbosa da. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, v. 17, n. 4, p. 263-285, 2006.
- SILVA, Amanda Mendes et al. Esquizofrenia: uma revisão bibliográfica. **UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 13, n. 30, p. 18-25, 2016.
- SILVA, Edward J.; DUFFY, Jeanne F. Sleep inertia varies with circadian phase and sleep stage in older adults. **Behavioral neuroscience**, v. 122, n. 4, p. 928, 2008.
- SILVERTHORN, Dee Unglaub. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. Artmed editora, 2010
- SINTON, Christopher M.; FITCH, Thomas E.; GERSHENFELD, Howard K. The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation. **Journal of sleep research**, v. 8, n. 3, p. 197-203, 1999.
- SINGH, Bisu et al. Decreased serum levels of interleukin-2 and interleukin-6 in Indian Bengalee schizophrenic patients. **Cytokine**, v. 47, n. 1, p. 1-5, 2009.
- SLAVICH, George M.; IRWIN, Michael R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. **Psychological bulletin**, v. 140, n. 3, p. 774, 2014.
- SMITH, Richard et al. Sleep and cardiac arrhythmias. **Archives of internal medicine**, v. 130, n. 5, p. 751-753, 1972.
- SOLDATOS, Constantin R.; PAPARRIGOPOULOS, Thomas J. Sleep physiology and pathology: pertinence to psychiatry. **International Review of Psychiatry**, v. 17, n. 4, p. 213-228, 2005.
- SPÄTH-SCHWALBE, E. et al. Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 77, n. 5, p. 1170-1173, 1993.

SPERNER-UNTERWEGER, Barbara; FUCHS, Dietmar. Schizophrenia and psychoneuroimmunology: an integrative view. **Current opinion in psychiatry**, v. 28, n. 3, p. 201-206, 2015.

SPIEGEL, K. et al. Prolactin secretion and sleep. **Sleep**, v. 17, n. 1, p. 20-27, 1994.

SPIEGEL, K. et al. Prolactin secretion during sleep in obstructive sleep apnoea patients. **Journal of sleep research**, v. 4, n. 1, p. 56-62, 1995.

SPIEGEL, Karine et al. Twenty-four-hour profiles of acylated and total ghrelin: relationship with glucose levels and impact of time of day and sleep. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 2, p. 486-493, 2011.

SPIEGEL, Karine; LEPROULT, Rachel; VAN CAUTER, Eve. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. **The lancet**, v. 354, n. 9188, p. 1435-1439, 1999.

SRIVASTAVA, Nupur et al. Nitrite content and antioxidant enzyme levels in the blood of schizophrenia patients. **Psychopharmacology**, v. 158, n. 2, p. 140-145, 2001.

STAMATAKIS, Katherine A.; PUNJABI, Naresh M. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. **Chest**, v. 137, n. 1, p. 95-101, 2010.

STARK, Jennifer L. et al. Social stress induces glucocorticoid resistance in macrophages. **American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v. 280, n. 6, p. R1799-R1805, 2001.

STEIGER, Axel. Sleep and endocrinology. **Journal of internal medicine**, v. 254, n. 1, p. 13-22, 2003.

STEIGER, Peter et al. Age-related decrements in bone mineral density in women over 65. **Journal of Bone and Mineral research**, v. 7, n. 6, p. 625-632, 1992.

STERIADE, M.; APOSTOL, V.; OAKSON, G. Control of unitary activities in cerebellothalamic pathway during wakefulness and synchronized sleep. **Journal of neurophysiology**, v. 34, n. 3, p. 389-413, 1971.

STERIADE, Mircea M.; MCCARLEY, Robert W. **Brainstem control of wakefulness and sleep**. Springer Science & Business Media, 2013.

STROUS, Rael D.; SHOENFELD, Yehuda. Schizophrenia, autoimmunity and immune system dysregulation: a comprehensive model updated and revisited. **Journal of autoimmunity**, v. 27, n. 2, p. 71-80, 2006.

SUGINO, Haruhiko et al. Atypical antipsychotics suppress production of proinflammatory cytokines and up-regulate interleukin-10 in lipopolysaccharide-treated mice. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 33, n. 2, p. 303-307, 2009.

SWIHART, Bruce J. et al. Characterizing sleep structure using the hypnogram. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 4, n. 04, p. 349-355, 2008.

- SWARTZ, Barbara E.; GOLDENSOHN, Eli S. Timeline of the history of EEG and associated fields. **Electroencephalography and clinical Neurophysiology**, v. 106, n. 2, p. 173-176, 1998.
- TAKAHASHI, Yutaka. Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the liver. **Endocrine journal**, v. 59, n. 11, p. 955-962, 2012.
- TAMAI, Sérgio. Treatment of behavioral disorders reatment of behavioral disorders in dementia patients. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 24, n. Supl I, p. 15-21, 2002.
- TASSI, Patricia; MUZET, Alain. Sleep inertia. **Sleep medicine reviews**, v. 4, n. 4, p. 341-353, 2000.
- TAYLOR, Daniel J. et al. Sleep tendency during extended wakefulness: insights into adolescent sleep regulation and behavior. **Journal of sleep research**, v. 14, n. 3, p. 239-244, 2005.
- TENÓRIO, Fernando. Psicose e esquizofrenia: efeitos das mudanças nas classificações psiquiátricas sobre a abordagem clínica e teórica das doenças mentais. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 23, n. 4, p. 941-963, 2016.
- TERZANO, M. G. et al. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. **Sleep**, v. 8, n. 2, p. 137-145, 1985.
- TISSOT, Maria Cristina R. Grilli; LOUZÃ NETO, Mario Rodrigues; ELKIS, Hélio. Os antipsicóticos de nova geração e suas meta-análises. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, v. 30, n. 6, p. 229-232, 2003.
- TORREY, E. Fuller; YOLKEN, Robert H. The schizophrenia–rheumatoid arthritis connection: infectious, immune, or both?. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 15, n. 4, p. 401-410, 2001.
- TSENG, Kuei Y.; O'DONNELL, Patricio. Dopamine–glutamate interactions controlling prefrontal cortical pyramidal cell excitability involve multiple signaling mechanisms. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 22, p. 5131-5139, 2004.
- TUDORACHE, Christian et al. Biological clock function is linked to proactive and reactive personality types. **BMC biology**, v. 16, n. 1, p. 148, 2018.
- TUFIK, Sergio. **Medicina e biologia do sono**. Editora Manole Ltda, 2008.
- UNGVARI, Gabor S. et al. Schizophrenia with prominent catatonic features: A selective review. **Schizophrenia research**, v. 200, p. 77-84, 2018.
- UPTHEGROVE, Rachel; MARWAHA, Steven; BIRCHWOOD, Max. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue?. **Schizophrenia bulletin**, v. 43, n. 2, p. 240-244, 2017.
- VAN DALFSEN, Jens H.; MARKUS, C. Rob. The influence of sleep on human hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review. **Sleep medicine reviews**, v. 39, p. 187-194, 2018.

VAN LEEUWEN, Wessel MA et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. **PloS one**, v. 4, n. 2, p. e4589, 2009.

VANCAMPFORT, Davy et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions to improve physical health outcomes in people with schizophrenia: a meta-review of meta-analyses of randomized controlled trials. **World Psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 53-66, 2019.

VAUGHAN, Mary K. et al. Effects of melatonin and natural and synthetic analogues of arginine vasotocin on plasma prolactin levels in adult male rats. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 9, n. 4, p. 236-246, 1978.

VELLUTI, RICARDO. Interactions between sleep and sensory physiology. **Journal of sleep research**, v. 6, n. 2, p. 61-77, 1997.

VENTRIGLIO, Antonio et al. Suicide in the early stage of schizophrenia. **Frontiers in psychiatry**, v. 7, p. 116, 2016.

VGONTZAS, Alexandros N. et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 84, n. 8, p. 2603-2607, 1999.

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

VGONTZAS, Alexandros N. et al. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 292, n. 1, p. E253-E261, 2007.

VGONTZAS, Alexandros N. et al. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. **Sleep medicine reviews**, v. 17, n. 4, p. 241-254, 2013.

WALDSTREICHER, JOANNE et al. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels-a clinical research center study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 81, n. 4, p. 1483-1487, 1996.

WEINSTEIN, Jodi J. et al. Pathway-specific dopamine abnormalities in schizophrenia. **Biological psychiatry**, v. 81, n. 1, p. 31-42, 2017.

WILLIAMS, Robert L.; AGNEW, Harman W.; WEBB, Wilse B. Sleep patterns in young adults: An EEG study. **Electroencephalography & Clinical Neurophysiology**, 1964.

WOOTEN, V. D.; BUYASSE, D. J. Sleep in psychiatric disorders. **Chokroverty S. Sleep disorders medicine: basic science, technical considerations and clinical aspects. 2nd ed. New York: Butterworth-Heinemann, p. 573-86, 1999.**

WREN, A. M. et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. 2001.

WRIGHT JR, Kenneth P. et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. **Brain, behavior, and immunity**, v. 47, p. 24-34, 2015.

WULFF, Katharina et al. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. **The British Journal of Psychiatry**, v. 200, n. 4, p. 308-316, 2012.

XI, Ming-Chu; MORALES, Francisco R.; CHASE, Michael H. A GABAergic pontine reticular system is involved in the control of wakefulness and sleep. **Sleep research online: SRO**, v. 2, n. 2, p. 43-48, 1999.

XIE, Lulu et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. **science**, v. 342, n. 6156, p. 373-377, 2013.

YAMANAKA, Yujiro; MOTOSHIMA, Hidemasa; UCHIDA, Kenji. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis differentially responses to morning and evening psychological stress in healthy subjects. **Neuropsychopharmacology reports**, v. 39, n. 1, p. 41-47, 2019.

YOUNG, J. et al. Biomarkers of oxidative stress in schizophrenic and control subjects. **Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids**, v. 76, n. 2, p. 73-85, 2007.

ZHAI, Long; ZHANG, Hua; ZHANG, Dongfeng. Sleep duration and depression among adults: A meta-analysis of prospective studies. **Depression and anxiety**, v. 32, n. 9, p. 664-670, 2015.

ZUCKERMAN, Barry; STEVENSON, James; BAILEY, Veira. Sleep problems in early childhood: continuities, predictive factors, and behavioral correlates. **Pediatrics**, v. 80, n. 5, p. 664-671, 1987.