

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Pós-Graduação Latu Sensu em Neurociências

Instituto de Ciências Biológicas

Evandro Alonso Martins

TRABALHO NOTURNO

***EFEITOS IMUNOFISIOLÓGICOS DA RESTRIÇÃO
DO SONO E DO DESALINHAMENTO CIRCADIANO***

EVANDRO ALONSO MARTINS

Belo Horizonte

2017

EVANDRO ALONSO MARTINS

TRABALHO NOTURNO

EFEITOS IMUNOFISIOLÓGICOS DA RESTRIÇÃO DO SONO E DO DESALINHAMENTO CIRCADIANO

*Trabalho de Conclusão de Curso (Revisão Bibliográfica)
apresentado à banca examinadora designada pelo
Colegiado do Curso de Especialização em Neurociências
da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito
parcial para obtenção de título de Especialista em
Neurociências*

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Carvalho Tavares

Belo Horizonte

2017

043 Martins, Evandro Alonso.

Trabalho noturno: efeitos imunofisiológicos da restrição do sono e do desalinhamento circadiano [manuscrito] / Evandro Alonso Martins. - 2017.

83 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Juliana Carvalho Tavares.

Trabalho de Conclusão de Curso (Revisão Bibliográfica) apresentado à banca examinadora designada pelo Colegiado do Curso de Especialização em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção de título de Especialista em Neurociências.

1. Neurociências - Teses. 2. Trabalho noturno. 3. Privação do Sono. 4. Transtornos do Ritmo Circadiano. I. Tavares, Juliana Carvalho. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS



ATA DA DEFESA DA MONOGRAFIA DO ALUNO EVANDRO ALONSO MARTINS

Realizou-se, no dia 26 de maio de 2017, às 14:00 horas, na Sala 416 - CAD1, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de monografia, intitulada *Trabalho noturno: efeitos imunofisiológicos da restrição do sono e do desalinhamento circadiano*, apresentada por EVANDRO ALONSO MARTINS, número de registro 2016675564, graduado no curso de DIREITO, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS E SUAS FRONTEIRAS, perante a seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Juliana Carvalho Tavares - Orientador (UFMG), Prof(a). Daniel de Castro Medeiros (UFMG), Prof(a). Cleiton Lopes Aguiar (UFMG).

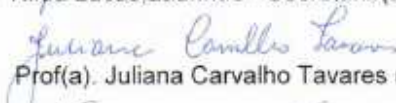
A Comissão considerou a monografia:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 26 de maio de 2017.


Nilda Lucas Laurindo - Secretário(a)


Prof(a). Juliana Carvalho Tavares (Doutora)


Prof(a). Daniel de Castro Medeiros (Doutor)


Prof(a). Cleiton Lopes Aguiar (Doutor)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas importantes da minha vida, à minha família, à minha noiva, aos meus filhos em especial e aos trabalhadores noturnos.

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos à Professora Dra. Juliana Carvalho Tavares, à Professora Dra. Paula Luciana Scalzo, ao Professor Dr. Cleiton Lopes Aguiar, ao Professor Dr. Daniel de Castro Medeiros, a toda a Equipe do Curso de Especialização em Neurociências e à Inspeção do Trabalho.

EPÍGRAFE

“Quanto aos ricos e aos patrões, não devem tratar o operário como escravo, mas respeitar nele a dignidade do homem. Os patrões não devem impor aos seus subordinados um trabalho superior às suas forças ou em desarmonia com a sua idade ou o seu sexo. É absolutamente necessário aplicar em certos limites a força e autoridade das leis. Que o Estado se faça, pois, sob um particularíssimo título, a providência dos trabalhadores, que em geral pertencem à classe pobre”.

Trechos da Carta Encíclica “Rerum Novarum”, Sobre a Condição dos Operários, Papa Leão XIII, 1891.

RESUMO

Os efeitos imunofisiológicos da restrição de sono e desalinhamento circadiano, associados ao trabalho noturno, podem resultar em prejuízos à saúde do trabalhador noturno?

O objetivo deste estudo é descrever os mecanismos imunofisiológicos pelos quais a restrição de sono e o desalinhamento circadiano podem vir a causar danos à saúde dos trabalhadores noturnos.

O presente estudo consiste numa revisão bibliográfica, abrangendo artigos científicos escritos em inglês e publicados em periódicos, predominantemente nos últimos 5 (cinco) anos e revisados por pares. Por sua relevância para o estudo e por ausência de publicações de interesse similares, nesse período, também foram incluídos alguns artigos publicados há mais de cinco anos. Os artigos foram pesquisados nos anos de 2016 e 2017 no Portal Capes, pela internet, abrangendo as bases de dados *Google Academics* e *Pubmed*.

Os principais termos em inglês utilizados na pesquisa foram os seguintes: mechanisms sleep wakefulness, sleep functions, neurotransmitters sleep wakefulness, sleep circadian; melatonin circadian; melatonin oxidative stress; sleep melatonin cancer; melatonin immunity; adenosine sleep; orexin hypocretin; circadian immunity; sleep immunity; sleep inflammation; sleep circadian stress; sleep cognitive function; sleep circadian metabolism; sleep circadian obesity; sleep circadian glucose; sleep restriction cardiovascular; sleep circadian hypertension; shift work immunity; shift work stress; shift work cognitive function; shift work cancer; shift work obesity; shift work metabolism; shift work cardiovascular.

Foram selecionados artigos que descrevem mecanismos do sono, da vigília e dos ciclos circadianos, bem como da relação do sono com processos imunofisiológicos e também aqueles que apresentam resultados significativos quanto aos efeitos danosos da restrição de sono e do desalinhamento circadiano sobre a saúde dos indivíduos. Foram excluídos artigos com resultados não significativos e artigos que tratam do tema de modo secundário. Após a leitura dos resumos dos 92 artigos inicialmente selecionados, 31

foram descartados e os 61 artigos remanescentes foram utilizados como referências no presente estudo.

O corpo deste trabalho foi dividido em três partes. A primeira parte apresenta uma visão geral dos mecanismos fisiológicos da vigília e do sono, seus estágios, suas possíveis funções e os seus meios de regulação. A segunda parte abrange as pesquisas sobre o impacto da restrição do sono e do desalinhamento circadiano no sistema imune e as possíveis patologias associadas. A terceira parte consiste na abordagem dos efeitos do trabalho noturno sobre a restrição de sono e o desalinhamento circadiano e seus possíveis danos à saúde.

Neste estudo, foi utilizada a denominação genérica de “trabalho noturno” para abranger o regime de trabalho executado total ou parcialmente no turno da noite, tanto de modo permanente, ou seja, o trabalhador atuará em turno fixo, abrangendo todas as horas noturnas ou parte delas, ou ainda, sob a forma de revezamento, sistema em que as empresas periodicamente trocam os turnos de trabalho dos seus empregados, alternando os seus horários entre noturnos e diurnos. Em inglês, utiliza-se o termo “shift work”, que literalmente significa “trabalho por turnos” e pode abranger o trabalho executado sob todas essas formas, porém nem todos os artigos pesquisados esclarecem quais são os horários exatos de trabalho, sendo certo, por outro lado, que pelo menos uma parte desse trabalho é executado à noite, de modo a provocar restrição aguda ou crônica de sono, ou desalinhamento circadiano crônico.

ABSTRACT

Can the immunophysiological effects of sleep restriction and circadian misalignment associated with night work be detrimental to the health of night workers?

The aim of this study is to describe the immunophysiological mechanisms by which sleep restriction and circadian misalignment can cause damage to the health of night workers.

The present study consists of a bibliographical review, covering scientific papers written in English and published in periodicals, predominantly in the last 5 (five) years and peer-reviewed. Due to its relevance to the study and the absence of similar publications of interest, some articles published over five years ago were also included in this period. The articles were searched in the years 2016 and 2017 in Portal Capes, through the internet, covering the Google Academics and Pubmed databases.

The main terms used in the research were the following: mechanisms sleep wakefulness, sleep functions, neurotransmitters sleep wakefulness, sleep circadian; melatonin circadian; melatonin oxidative stress; sleep melatonin cancer; melatonin immunity; adenosine sleep; orexin hypocretin; circadian immunity; sleep immunity; sleep inflammation; sleep circadian stress; sleep cognitive function; sleep circadian metabolism; sleep circadian obesity; sleep circadian glucose; sleep restriction cardiovascular; sleep circadian hypertension; shift work immunity; shift work stress; shift work cognitive function; shift work cancer; shift work obesity; shift work metabolism; shift work cardiovascular.

We selected articles describing sleep, wake and circadian cycles mechanisms, as well as the relationship of sleep with immunophysiological processes, as well as those that present significant results regarding the damaging effects of sleep restriction and circadian misalignment on individuals' health. We excluded articles with non-significant results and articles dealing in a secondary way. After reading the summaries of the 92 articles initially selected, 31 were discarded and the 61 remaining articles were used as references in the present study.

The body of this work was divided into three parts. The first part presents an overview of the physiological mechanisms of wakefulness and sleep, its stages, its possible functions and its means of regulation. The second part covers research on the impact of sleep restriction and circadian misalignment on the immune system and the possible associated pathologies. The third part is the approach of the effects of night work on sleep restriction and circadian misalignment and its possible damages to health.

In this study, the generic name of "night work" was used to cover the work regime performed totally or partially during the night shift, either permanently, that is, the worker will work in fixed shift, covering all night hours or part Or in the form of a relay, a system in which companies periodically exchange their employees' shifts, alternating their schedules between night and day. In English, the term shift work is used, which literally means "shift work" and can cover the work performed in all these forms, but not all articles researched clarify the exact working hours, On the other hand, that at least part of this work is performed at night in order to induce acute or chronic sleep restriction or chronic circadian misalignment.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
 PARTE I: SONO – ASPECTOS GERAIS	
1. Sono: Definição e importância	17
1.1 Estágios do sono	18
1.2 Funções do sono NREM	21
1.2.1 Teorias relacionadas ao sistema imune	21
1.2.2 Teorias relacionadas ao metabolismo energético	22
1.2.3 Teorias relacionadas à conectividade neuronal	23
1.3 Funções do sono REM	24
1.4 O sono e os sonhos	25
2 Mecanismos responsáveis pela vigília	26
3. Mecanismos responsáveis pelo sono de ondas lentas (NREM) ...	28
4. Mecanismos responsáveis pelo sono de ondas rápidas (REM) ..	29
4.1 Alternância dos estágios NREM e REM	31
5. Neurotransmissores	32
5.1 Importância das orexinas como neuropeptídios promotores da vigília	33
5.2 Neuropeptídios que atuam durante o sono	34
5.3 Visão geral das áreas reguladoras do sono e neurotransmissores	37
6. Latência do sono	38
7. Processos de regulação corporal do sono e da vigília	39
7.1 Regulação homeostática	39
7.2 Ciclos circadianos	40
8. Relação entre os ciclos circadianos e a melatonina	42
 PARTE II – SONO, IMUNIDADE E PATOLOGIAS	
1. Sistema imune: Aspectos gerais	46
2. Sono e sistema imune	47
2.1 Sono e infecção viral	49
2.2 Sono e infecção bacteriana	50

2.3	Sono e infecção parasitária	50
2.4	Melatonina e sistema imune	51
2.4.1	Melatonina e imunidade inata	52
2.4.2	Melatonina e inflamação	53
2.4.3	Melatonina e infecção	53
2.4.4	Estresse oxidativo e efeito antioxidante da melatonina	54
3.	Sono e estresse endócrino	54
3.1	Sono e cortisol	56
4.	Restrição de sono e doença cardiovascular	57
5.	Sono, hormônios e metabolismo	58
6.	Sono e obesidade	60
7.	Sono e diabetes tipo 2	61
8.	Sono, memória e aprendizagem	62
9.	Sono e memória imune	64

PARTE III – TRABALHO NOTURNO: PRIVAÇÃO DE SONO, DESALINHAMENTO CIRCADIANO E PATOLOGIAS RELACIONADAS

1.	Trabalho noturno	67
2.	Trabalho noturno, fadiga e seus efeitos na função imune	68
3.	Trabalho noturno e estresse ocupacional	68
4.	Trabalho noturno, sono e controle cardíaco pelo sistema nervoso autônomo	69
5.	Trabalho noturno e estresse neuroendócrino, imune e oxidativo	69
6.	Trabalho noturno e obesidade	71
7.	Trabalho noturno e síndrome metabólica	72
8.	Trabalho noturno e prejuízos cognitivos	72
9.	Transtorno do trabalho noturno	73
	CONCLUSÃO	75
	REFERÊNCIAS	76

INTRODUÇÃO

O trabalho noturno é capaz de causar restrição de sono e desalinhamento circadiano, de cujos efeitos imunofisiológicos podem resultar prejuízos à saúde do trabalhador noturno?

Apesar da ausência de consenso científico acerca das funções do sono, é crescente o número de trabalhos que convergem para considerá-lo como um estado neurocomportamental de extrema importância para a homeostasia do organismo, inclusive para a função imune, para a reação ao estresse e para os sistemas nervoso, metabólico e cardiovascular.

Do ponto de vista neurobiológico, o sono é considerado um estado neurocomportamental ativo, que envolve uma complexa rede de circuitos neuronais e um complexo sistema molecular e fisiológico, não obstante, do ponto de vista sócio-econômico-cultural, seja considerado um estado de repouso e baixa produtividade.

As funções do sono ainda permanecem sob investigação, mas sabe-se que têm estreita relação com os mecanismos de regulação energética, além de promover a plasticidade neuronal e a homeostasia do organismo.

O ciclo sono-vigília é controlado por um relógio biológico circadiano central, que por sua vez controla diversos relógios circadianos secundários no organismo. Esses ritmos são fundamentais na regulação de diversas atividades dos sistemas corporais, como a secreção hormonal, o estresse, a imunidade e a neuroplasticidade.

A restrição de sono, aguda ou crônica, bem como o desalinhamento circadiano crônico, podem interferir nesse equilíbrio, resultando em aumento de riscos à saúde. Nesse contexto, o trabalho noturno, executado de modo exclusivo, misto, ou sob o sistema de turnos de revezamento, pode contribuir de modo crítico como causa de restrição de sono e desalinhamento circadiano. Dados anteriores da literatura têm demonstrado que a restrição ou privação de sono podem acarretar danos ao sistema cardiovascular, ao sistema imune e ao sistema nervoso, além de risco de câncer.

Nos dias atuais, parcela significativa dos trabalhadores executa suas atividades sob o regime de trabalho noturno e, não obstante a aparente imprescindibilidade do trabalho noturno, estudos são cada vez mais recorrentes nessa área e estão abordando a ocorrência de possível aumento dos riscos à segurança e à saúde dos trabalhadores. Mas não se deve olvidar que tais efeitos, potencialmente, podem transcender essa esfera, podendo gerar prejuízos sociais, familiares e financeiros.

Nesse contexto, o presente estudo aborda os possíveis efeitos da privação de sono e do desalinhamento circadiano sobre a saúde, com enfoque na saúde e segurança do trabalhador noturno, que, por sua condição de trabalho, está mais suscetível a sofrer distúrbios do sono.

PARTE I

SONO: ASPECTOS GERAIS

1. Sono: definição e importância

Considerando-se os aspectos neurobiológicos, o sono é um estado neurocomportamental ativo, mantido através de uma interação altamente organizada de neurônios e circuitos neurais no Sistema Nervoso Central – SNC (MARKOV *et al*, 2012), cuja regulação molecular, assim como a da vigília, ainda permanece misteriosa (RICHTER *et al*, 2014). Não se trata de um estado único, mas de um conjunto complexo de processos cerebrais, que interfere em diversas necessidades fisiológicas (KIRSZENBLAT e SWINDEREN, 2015).

A sonologia é o estudo do sono e da vigília. Segundo KOVAL'ZON (2011), é um dos campos da neurociência com desenvolvimento mais rápido no século 21 e, por se tratar de uma ciência interdisciplinar, desempenha um importante papel na compreensão da atividade cerebral como um todo. O autor cita Jouvet (França), segundo o qual “quem descobrir o segredo do sono, descobrirá o segredo do cérebro”. Afirma, ainda, que os mecanismos da vigília e do sono são primários com relação a outros processos associados às funções superiores do cérebro (sensoriais e motoras, motivação, memória, aprendizagem, consciência e atividade cognitiva).

Existe, também, uma forte correlação entre sono e função imune. Anormalidades no sistema imune têm sido observadas em diversos transtornos primários do sono (transtorno do trabalho noturno, apneia obstrutiva do sono e insônia), o que pode ajudar a explicar a crescente morbidade (tumores, doença cardíaca, acidente vascular cerebral) e risco de morte, observados nessas condições (GAMALDO *et al*, 2012). A privação do sono ainda pode ser responsável pela ativação de mecanismos neurobiológicos relacionados com o stress, bem como com processos oxidativos (VILLAFUERTE *et al*, 2015).

1.1 Estágios do sono

Considerando-se a atividade elétrica cerebral, medida por eletroencefalograma (EEG), em polissonografia, bem como a tonicidade muscular, a vigília é caracterizada como um estado de baixa voltagem, atividade rápida de EEG e alta tonicidade muscular. As ondas elétricas cerebrais têm frequência beta, de 15 a 30 Hz e também gama, de 30 a 120 Hz e esta, por sua vez, concorre com a atividade teta, observada na vigília, e também durante os estágios não REM e REM do sono. A atividade de ondas gama, por sua vez, divide-se em baixa frequência, de 30 a 70 Hz e alta frequência, de 70 a 120 Hz, verificadas em diferentes camadas corticais (BROWN *et al*, 2012).

O sono, por sua vez, apresenta duas fases principais: uma denominada não REM (NREM), caracterizada pela alta amplitude e baixa frequência das ondas elétricas cerebrais, além de diminuição da tonicidade muscular; outra denominada REM (Rapid Eyes Movement), caracterizada como um estado de baixa voltagem, atividade rápida de EEG, baixa tonicidade muscular e movimentos rápidos dos olhos.

A característica necessária e suficiente do sono é a sua ritmicidade (KOVAL'ZON, 2011), a qual nos permite distinguir o sono dos estágios parecidos com o sono (**Figura 1**). Levando-se em conta os padrões de atividade elétrica, os estágios de transição da vigília para o sono e do sono propriamente dito são os seguintes (MARKOV *et al*, 2012):

a) **Sonolência** – é um estado de vigília, porém em transição para o sono, caracterizado por ondas alfa, com frequência variando entre 8 e 13 Hz;

b) **S1 ou N1** – é o primeiro estágio (“stage”) do sono NREM, caracterizado pela predominância de ondas teta, com frequência variando entre 4 e 8 Hz, sendo considerado um sono “superficial”, em que o indivíduo pode perceber ou não que está dormindo e no qual ele ainda pode ser facilmente acordado;

c) **S2 ou N2** – é o segundo estágio do sono NREM, caracterizado pelo aparecimento de ondas rápidas (*spindles*), com frequência variando entre 12 e 14 Hz, porém de curta duração (cerca de 1,5 segundo), e também ondas do complexo K (**Fig. 1**). Nesse estágio, há uma sincronização de neurônios talâmicos mediada pelo ácido gama-aminobutírico

(GABA) e alarga-se o limite entre a vigília e o sono, tornando-se mais difícil despertar o indivíduo;

d) **S3 e S4 (ou N3 e N4)** – são o terceiro e o quarto estágios do sono NREM, já considerado sono de ondas lentas delta, com frequência variando entre 0,5 e 2 Hz e alta amplitude, de 75 μ V. As ondas delta aparecem em mais de 20% da fase N3 e em mais de 50% da fase N4. Trata-se de um sono profundo. Nos estágios de 1 a 4 há contínuo aprofundamento do sono e declínio do tônus muscular. Nos estágios 2 a 4 não há movimentos nos olhos.

e) **Sono REM** – O padrão cortical do sono REM é caracterizado por ondas alfa de baixa voltagem e alta frequência (8 a 13 Hz), apresentando-se como ativado ou dessincronizado, também verificado no estado de vigília relaxado (com os olhos fechados). Diz-se ativado em razão da mente ativa (sonhos) e do padrão de EEG característico da vigília. Paradoxalmente, os indivíduos que estão no sono REM, enquanto ativados, são comportamentalmente menos responsivos que durante o estado de vigília. Diz-se dessincronizado em razão do padrão aparentemente aleatório de ondas registradas no EEG, ao contrário do padrão uniforme e sincronizado verificado no sono NREM. Para ser considerado sono REM, os traços polissonográficos devem conter um padrão ativado de EEG, bem como atonia muscular, por meio de eletromiografia (EMG) e presença de movimentos rápidos dos olhos, avaliado por eletro-oculograma (EOG). O sono REM pode ser subdividido ainda em dois estágios: tônico e fásico. O estágio tônico é contínuo e se caracteriza pela atonia muscular e dessincronização dos registros de EEG. O estágio fásico aparece sobreposto ao tônico e consiste em eventos intermitentes, que incluem sobressaltos de movimentos rápidos dos olhos e variações na respiração e nos batimentos cardíacos (MARKOV *et al*, 2012). Outros fenômenos relacionados ao sono REM também são descritos, como a ocorrência de ereções penianas, variações cardiorrespiratórias e variações na temperatura corporal (BROWN *et al*, 2012).

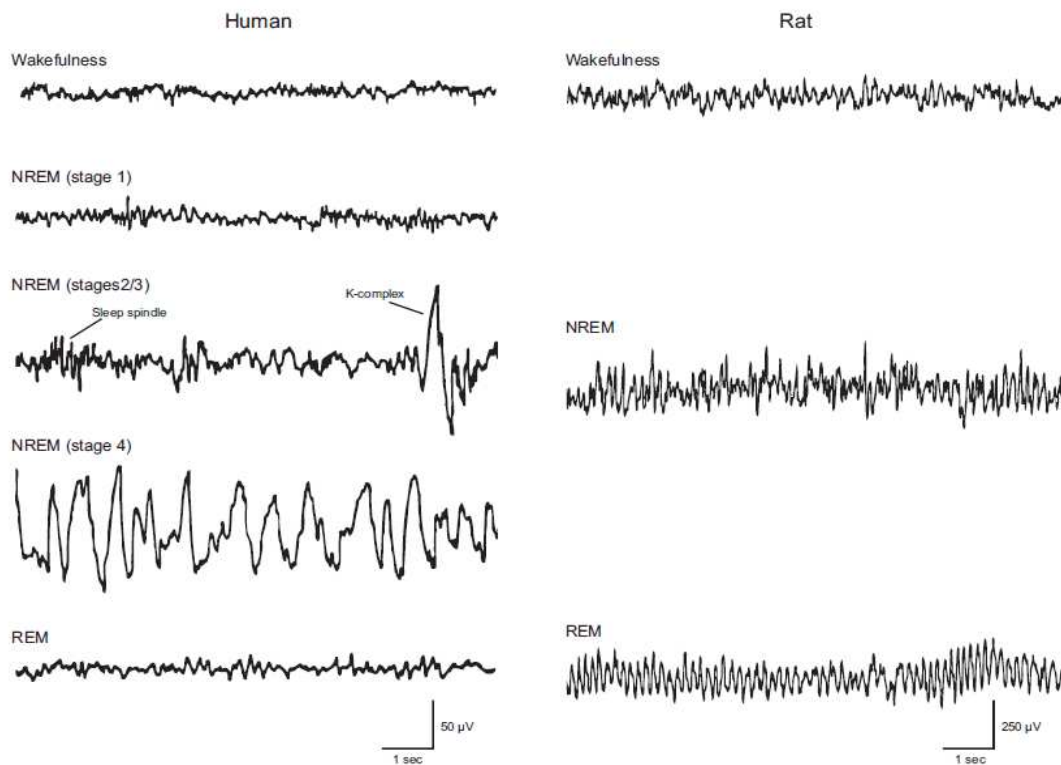


Fig. 1. EEG do período de vigília e dos diferentes estágios do sono em humanos (painel da esquerda) e em ratos (painel da direita) – BROWN *et al* (2012).

Os estágios do sono se alternam de maneira regular: o sono começa no estágio NREM 1 (ou S1), depois passa para S2, S3, S4 e REM, formando um ciclo, que dura aproximadamente 90 minutos, daí retornando ao primeiro estágio. Os estágios do sono são descritos por meio de um hipnograma (**Fig. 2**), que mostra a ordem e a duração de cada um deles (PORKKA-HEISKANEN *et al*, 2013).

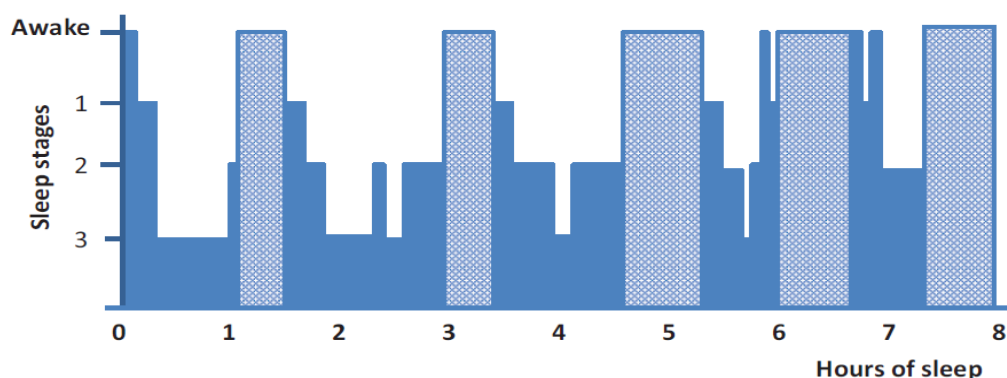


Fig. 2. Hipnograma apresentando a estrutura cíclica do sono: a cor mais escura corresponde ao sono NREM e a cor mais clara ao sono REM. O eixo vertical representa o estado de vigília (awake) e cada um dos estágios do sono; o eixo horizontal representa a duração dos estágios do sono (PORKKA-HEISKANEN *et al*, 2013).

1.2 Funções do sono NREM

As principais teorias que embasem cientificamente as possíveis funções do sono NREM, ou sono de ondas lentas (SWS) são apresentadas a seguir:

1.2.1 Teorias relacionadas ao sistema imune

Evidências sugerem que há uma relação entre o sono e a resposta imune. As citocinas pró-inflamatórias IL1- β e TNF- α são sonógenas e promovem o sono NREM, inclusive na ausência de desafios imunes, enquanto que as moléculas anti-inflamatórias inibem o sono (KRUEGER, 2008). Em humanos, os níveis plasmáticos de TNF- α também apresentam covariância com a intensidade do sono de ondas lentas (POLLMACHER *et al*, 1995). Pesquisas em humanos têm mostrado que o sono adequado ajuda a combater infecções (COHEN *et al*, 2009, *apud* PORKKA HEISKANEN *et al*, 2013). O incremento evolutivo no sono dos mamíferos está fortemente associado ao aumento da defesa imune, medida pelo número de células imunes em circulação no sangue periférico. Assim, o sono não somente ajuda na recuperação de infecções, mas também impulsiona a resistência do sistema imune aos parasitas (PRESTON *et al*, 2009).

Muitos parâmetros imunes estão sujeitos aos ritmos circadianos, cuja ruptura prejudica as respostas da defesa imune (BOLLINGER *et al*, 2010, *apud* PORKKA HEISKANEN *et al*, 2013), além de aumentar a susceptibilidade às doenças inflamatórias crônicas (NARASIMAMURTHY *et al*, 2012) e de induzir alterações na expressão de genes relacionados à imunidade (MOLLER-LEVET *et al*, 2013). Durante a privação de sono, também ocorre aumento dos níveis de proteína C-reativa (VAN LEEUWEN *et al*, 2009).

A potencial ativação do sistema imune pode ajudar a explicar a relação entre distúrbio do sono e patologias mais severas, como as doenças cardiovasculares e diabetes tipo II. Em condições extremas, ratos totalmente privados de sono morreram em decorrência de uma infecção sistêmica de bactérias, sugerindo que o sono é crucial para auxiliar na

recuperação de infecções bacterianas (EVERSON e TOTH, 2000, *apud* PORKKA HEISKANEN *et al*, 2013).

1.2.2 Teorias relacionadas ao metabolismo energético

a) **O sono reduz o consumo calórico:** a taxa metabólica basal do organismo, durante o sono, é menor do que no estado de vigília. Nos mamíferos, a temperatura corporal e cerebral é regulada durante o sono NREM, assim como o torpor/hibernação têm origem nesse estágio. A hipótese de que o sono reduz o uso calórico está relacionada à ideia de que a energia despendida durante a vigília é restaurada durante o sono. A redução do consumo de energia é uma estratégia adaptativa. O ciclo sono-vigília, inclusive em bactérias, serve como estratégia de conservação de energia e como defesa contra os predadores (KRUEGER *et al*, 2016);

b) **O sono restaura os níveis de energia cerebral:** Do ponto de vista da demanda energética, o cérebro constitui somente 2% da massa corporal, porém consome aproximadamente 20% da glicose e do oxigênio disponíveis em todo o organismo, correspondendo ao maior custo energético do tecido nervoso, tanto quando processa informação, quanto como descansa. Comparado com a vigília, o sono reduz a demanda de energia cerebral em cerca de 44% para a taxa metabólica cerebral de glicose e em cerca de 25% para a taxa metabólica cerebral de oxigênio. A interação entre as mudanças dependentes de estado na ATP e na AMPK e sua relação com o anabolismo e o catabolismo estão apresentadas na **figura 3**. A vigília e a privação de sono são caracterizadas pelo aumento da atividade neuronal e do consumo de ATP. Uma taxa mais elevada de AMP/ATP leva a um aumento do AMPK fosforilado (P-AMPK), promovendo processos catabólicos. O aumento da atividade delta, no sono NREM, bem como a baixa atividade neuronal, diminui o consumo de ATP, resultando numa menor taxa AMP/ATP, reduzindo assim o AMPK fosforilado e promovendo processos anabólicos, como a síntese de proteínas, glicogênio e ácidos graxos (BROWN *et al*, 2012).

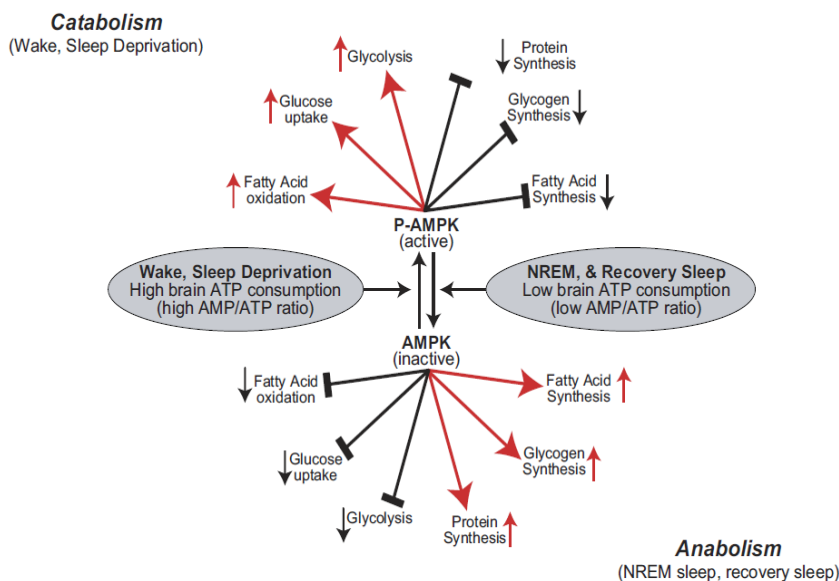


Fig. 3. Sono e metabolismo energético (BROWN *et al.*, 2012).

1.2.3 Teorias relacionadas à conectividade neuronal

As teorias que relacionam as funções do sono à conectividade neuronal incluem, entre as principais hipóteses, a eliminação das memórias obsoletas e a consolidação de novas memórias, a homeostasia sináptica e a neuroplasticidade (PORKKA HEISKANEN *et al.*, 2013).

A neuroplasticidade é a base do comportamento adaptativo, da memória e da aprendizagem e há evidências de que o sono contribui para a memória e para a aprendizagem (DIEKELMANN e BORN, 2010, *apud* PORKKA HEISKANEN *et al.*, 2013), enquanto longos períodos de vigília ou privação de sono reduzem o desempenho cognitivo (LO *et al.*, 2012).

Durante a vigília, o cérebro recebe grandes quantidades de informações, porém somente uma fração delas é armazenada na memória de longo prazo. Como o fluxo dessas informações até o córtex tem que passar por um “portão” no tálamo, o sono provê um tempo otimizado para o processamento “off-line” das memórias formadas durante a vigília (PORKKA HEISKANEN *et al.*, 2013). Além disso, as oscilações verificadas nos diferentes estágios do sono modulam a neuroplasticidade (SADOWSKI *et al.*, 2011). A

codificação de novas informações tem lugar durante a vigília, enquanto a consolidação das memórias ocorre durante o sono – processo que transforma as novas memórias, instáveis, em memórias estáveis, integrando-as com outras pré-existentes (DIEKELMANN e BORN, 2010; STICKGOLD e WALKER, 2007, *apud* PORKKA HEISKANEN *et al*, 2013).

Outra hipótese relacionada à neuroplasticidade é a da homeostasia sináptica, cuja base é a recomposição, a um nível sustentável, da força sináptica e da quantidade de sinapses, após a sua elevação global durante o período de vigília. Segundo essa teoria, mais sinapses são formadas durante a vigília e são reduzidas durante o sono (TONONI e CIRELLI, 2012).

1.3 Funções do sono REM

As hipóteses sobre as funções biológicas do sono REM ainda não são bem claras. Segundo estudos citados por VIYAZOVSKIY e DELOGU (2014), durante o sono REM, quando o cérebro é isolado dos estímulos externos, podem ser gerados padrões de ativação aleatórios, para eliminação de atividades “parasitas”. Além disso, o sono REM parece ser necessário para o desenvolvimento cerebral, ou pode servir para ativar periodicamente o cérebro durante o sono, sem descontinuí-lo e sem despertar o sujeito. Também há evidências de que o sono REM atue na formação de memórias, na plasticidade e na excitabilidade neuronais, além de processar informações emocionais.

Uma hipótese interessante é apresentada por HORNE (2013), o qual sugere que o sono REM seria uma espécie de preparação para a vigília subsequente, funcionando como estratégia de alimentação e fuga ou enfrentamento de predadores. Segundo o autor, essa etapa do sono apresenta características neurofisiológicas e comportamentais complexas, que se aproximam muito da vigília, ao contrário do sono NREM, profundo (atividade delta - Processo S). Durante a vigília, o comportamento exploratório integra a cognição e a locomoção. Supõe-se que a inibição da locomoção, pela atonia, constitui um componente crítico do sono REM. Assim, o papel do sono REM na preparação ou substituição da vigília estaria refletido em termos de exploração, incluindo navegação, em saber para onde ir ('lugar'), evitar erros de risco e componentes emocionais

correlatos, que podem estar envolvidos nesta exploração, especialmente a capacidade de lidar com a mudança e os estresses a ela inerentes. Considerando, por sua vez, que o sono REM está envolvido na exploração, forrageamento e equilíbrio energético, comportamentos aberrantes relacionados à alimentação, alterações no apetite e aumento da obesidade podem acontecer em dormentes curtos, que podem ter "perdido" o último período REM.

1.4. O sono e os sonhos

Segundo MARKOV *et al* (2012), desde que o sono REM foi identificado, na década de 1950, pesquisas tem focado na compreensão da fisiologia dos sonhos. Cerca de 80% dos sonhos ocorrem durante o sono REM e o restante durante o sono NREM. Os sonhos da fase REM são mais complexos, mais bizarros, têm maior valência emocional e são mais facilmente lembrados. Os sonhos da fase NREM são mais lógicos e realísticos, porém são mais difíceis de serem lembrados, possivelmente porque o despertar de um sono NREM, mais profundo, geralmente deixa o indivíduo mais desorientado. Durante o sono REM, sinais neuronais originados no tronco encefálico são transmitidos para os hemisférios cerebrais e estimulam áreas de associação cortical a produzir imagens que constituem nossos sonhos.

Para BROWN *et al* (2012), a grande importância que se dá à interpretação dos sonhos resulta em prejuízo para a ciência moderna. Segundo estes autores, a neurociência tem observado que as características dos sonhos decorrem de padrões gerados internamente por ativação e desativação do cérebro durante o sono REM e não contêm necessariamente mensagens ou significados.

MARK SOLMS (2004), por sua vez, enfatiza que a crítica sobre a teoria Freudiana dos sonhos não é menos seletiva e tendenciosa que o objeto da própria crítica.

2. Mecanismos responsáveis pela vigília

A atividade cortical se torna possível por um sistema complexo, denominado sistema de vigília, que consiste num pequeno grupo de neurônios localizados no tronco encefálico (ponte), no hipotálamo e no telencéfalo basal, locais denominados de “núcleos da vigília” (Fig. 4).

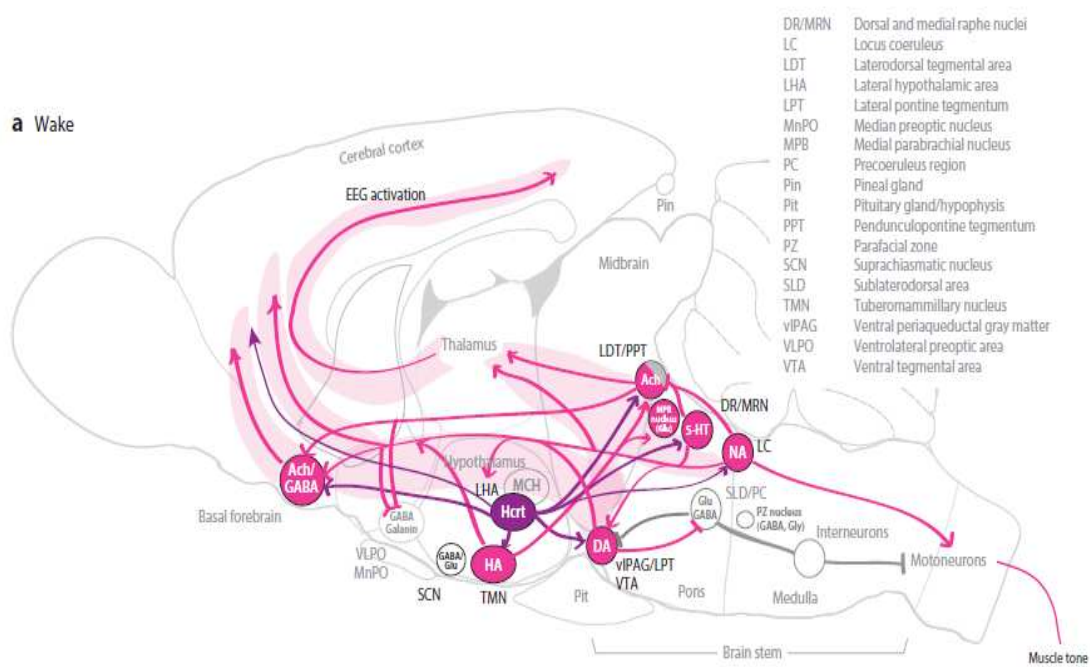


Fig. 4. O núcleo da vigília (RICHTER *et al*, 2014): no tronco encefálico (em rosa) contendo acetilcolina (Ach), dopamina (DA), serotonina (5-HT), ou noradrenalina (NA) ativa o tálamo, o hipotálamo, a medula espinhal, os neurônios motores e o telencéfalo basal e inibem a área pré-óptica ventrolateral – vlPO (GABA e galanina); centros hipotalâmicos da vigília (em rosa, histamina – HA e em roxo hipocretina – Hcrt) ativam o córtex e regiões relacionadas à vigília no telencéfalo basal e no tronco encefálico; o tálamo ativa o córtex.

As projeções desses núcleos para o córtex regulam a excitabilidade cortical: quanto mais neurotransmissores são liberados, maior é a excitabilidade. A secreção de neurotransmissores diminui durante o sono NREM e mais ainda no sono REM, chegando, nesta fase, à interrupção quase total da liberação de noradrenalina, serotonina e histamina (PORKKA-HEISKANEN *et al*, 2013).

Segundo KOVAL’ZON (2011), desde a descoberta da formação reticular por Mazoun e Moruzzi, no final da década de 1940, tornou-se óbvio que o funcionamento normal do sistema tálamo-cortical do cérebro, provendo toda a atividade consciente no estado de vigília, é possível somente quando há fortes efeitos tônicos de certas estruturas subcorticais denominadas estruturas excitatórias. O estudo direto da participação dos neurônios na regulação do ciclo sono-vigília veio à tona na segunda metade do século XX. O estudo mostrou que, devido a esses efeitos excitatórios, as membranas de muitos neurônios corticais são despolarizadas entre 5 e -10 mV, se comparadas com o potencial de repouso, entre -68 e -70 mV. Somente no estado de despolarização tônica esses neurônios podem processar a informação recebida de outros receptores celulares e replicá-las. Existem sistemas de despolarização tônica ou de ativação cerebral ascendente, que estão localizadas nos diferentes níveis do tronco encefálico e usam diferentes neurotransmissores químicos (**Tabela 1**). Uma alta complexidade e organização dos sistemas excitatórios, por um lado, são fatores de confiabilidade; por outro lado, refletem também uma complexidade dos testes comportamentais que o cérebro mamífero resolve durante a vigília.

Localização	Estrutura	Neurotransmissor
Rombocéfalo	Locus coeruleus	Norepinefrina
	Tegumento laterodorsal/ pedunculopontino	Acetilcolina
	Núcleo dorsal da rafe	Serotonina
Mesencéfalo	Formação reticular mesencefálica	Ácido Glutâmico (Glut)
	Área tegumentar ventral/ Substância negra pars compacta	Dopamina
Diencefalo	Núcleo túbero mamilar hipotalâmico posterior	Histamina
	Hipotálamo medial	Peptídeo orexina/hipocretina
Telocéfalo	Telocéfalo basal	Acetilcolina
	Núcleo supraquiasmático	Glutamato e neuropeptina tirosina
	Córtex medial pré-frontal	Glutamato

Tabela 1: Mecanismos neuronais da vigília, com base em informações de KOVAL’ZON (2011).

3. Mecanismos responsáveis pelo sono de ondas lentas (NREM)

Durante o sono, ocorre uma redução da taxa de disparo neuronal em muitas regiões do cérebro, porém no hipotálamo existem pequenos núcleos cuja taxa de disparo neuronal aumenta durante o sono NREM. Trata-se da área pré-óptica ventrolateral (VLPO) e do núcleo pré-óptico medial. Esses núcleos são chamados núcleos do sono e enviam projeções para o núcleo de vigília, os quais, por sua vez, também enviam projeções para os núcleos do sono. Esse sistema de inibição recíproca é a base da regulação da transição do sono para a vigília e da vigília para o sono (PORKKA-HEISKANEN *et al*, 2013) - (Fig. 5).

Segundo KOVAL'ZON (2011), na área pré-óptica ventrolateral (VLPO), na área pré-óptica medial (MPO), no hipotálamo anterior (HA) e nos núcleos do telencéfalo basal (BF) há acúmulo de longos axônios de neurônios inibitórios. O ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório comum nessas áreas. O GABA, juntamente com o peptídeo galanina (Gal) aumenta e prolonga os efeitos no centro do sono (VLPO/MPO). O núcleo VLPO consiste numa parte central compacta e numa área periférica difusa, as quais têm funções diferentes. A lesão dessas áreas diminui o sono REM e NREM, porém não os faz desaparecer. A perturbação do sono de ondas lentas ocorre após a destruição da área central da VLPO, tendo projeções significativas na área túbero-mamilar histaminérgica do hipotálamo dorsal. O sono de ondas rápidas é perturbado após a destruição da parte periférica da VLPO, envolvendo principalmente neurônios serotoninérgicos da rafe e neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus. Após a cessação do estímulo excitatório, como resultado da ativação do sistema inibitório da VLPO, o sistema tálamo-cortical do cérebro dos mamíferos passa espontaneamente para um processo de “isolamento funcional”, quando não há sinais de resposta e todos os sinais dos órgãos sensoriais são bloqueados. O término das descargas das células colinérgicas do tegumento laterodorsal (LDT) e do tegumento pedunculopontino (PPT) (principal fonte de ativação do neurônio tálamo-cortical), que tem lugar na transição da vigília para o sono, resulta na hiperpolarização desses neurônios, sob efeito de fortes impulsos inibitórios. Os impulsos inibitórios se originam das células GABAérgicas do núcleo reticular talâmico. Esses eventos acarretam dois importantes efeitos: 1) o bloqueio da transferência de impulsos visuais e acústicos para

o córtex; 2) circulação dos impulsos ao longo de três correntes neuronais: tálamo-cortical, córtico-talâmica, reticular-talâmica. Essa é a base neurofisiológica das características de EEG do sono de ondas lentas e das atividades delta e theta (ondas lentas e “spindles”) e do complexo K. Portanto, o tálamo desempenha um papel crítico no sistema de ativação ascendente, abrindo a porta para as informações sensoriais até o córtex durante a vigília e fechando-a durante o sono.

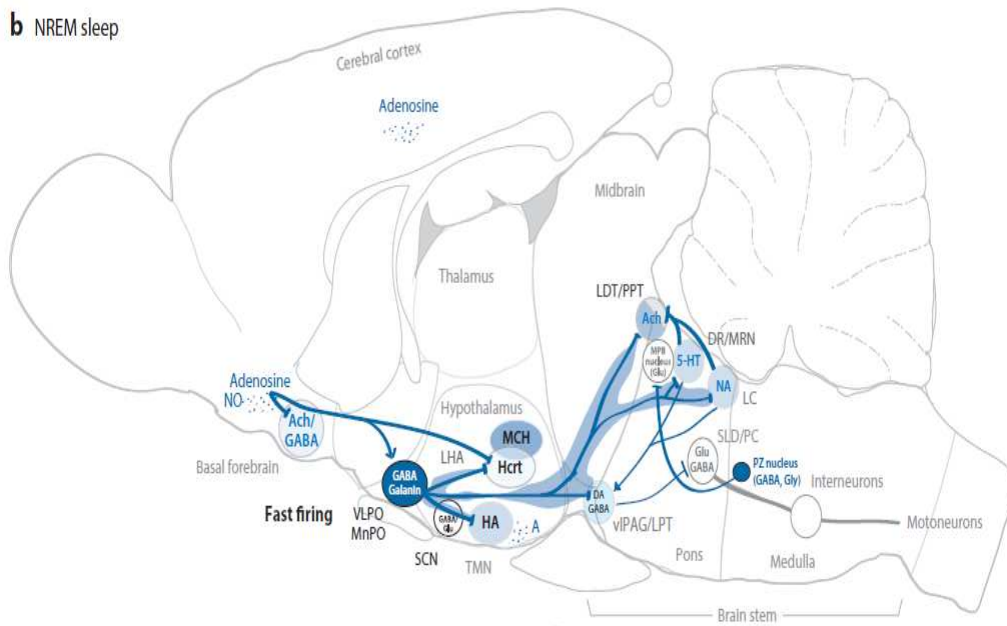


Fig. 5. Sono de ondas lentas NREM (RICHTER *et al*, 2014): núcleo da área pré-óptica hipotalâmica (azul escuro), contendo GABA e galanina, inibe o tronco encefálico e o núcleo hipotalâmico da vigília; substâncias endógenas reguladoras do sono (adenosina e óxido nítrico – NO) inibem o núcleo da vigília no telencéfalo basal, neurônios de hipocretina e neurônios do núcleo túbero-mamilar (TMN); e a adenosina ativa neurônios da área pré-óptica ventro lateral (VLPO).

4. Mecanismos responsáveis pelo sono de ondas rápidas REM

Conforme FRAIGNE *et al* (2014), estudos de farmacologia, de lesão e de estimulação elétrica permitiram concluir que o principal circuito neural responsável pelo sono REM está localizado no tronco encefálico. Esse circuito recebe influências de estruturas hipotalâmicas e telencefálicas. O centro desse circuito gerador de sono REM está na parte ventral do locus coeruleus e na parte medial do núcleo motor trigeminal – locus subcoeruleus (SubC). Os neurônios desses núcleos ficam ativos durante o sono REM (**Fig. 6**). A maioria dessas células sintetiza como neurotransmissor o glutamato. A sua

estimulação, induzida por drogas, desencadeia atonia motora, enquanto a sua lesão bilateral resulta na perda da atonia inerente ao sono REM, ou no encurtamento desse estágio do sono. As células do SubC induzem atonia pelo recrutamento de circuitos inibitórios localizados no núcleo ventromedial da medula oblonga e na medula espinhal, que por sua vez desencadeia atonia por inibir diretamente motoneurônios esqueléticos. Há também um envolvimento crítico da acetilcolina (ACh) para suprimir motoneurônios respiratórios.

Além da ativação de neurônios do SubC, um outro grupo de neurônios GABAérgicos, o núcleo reticular paragigantocelular ventral (DPGi), pode contribuir para a geração do sono REM pela inibição de áreas que promovem a vigília e são suspeitos de inibir o locus coeruleus, o núcleo dorsal da rafe e a substância cinza periaquedutal ventrolateral (vIPAG). A ativação farmacológica e elétrica do DPGi promove o sono REM.

A região da vIPAG contém neurônios GABAérgicos, que são divididos em dois subgrupos: neurônios ativadores de sono REM e neurônios inibidores de sono REM. Neurônios ativadores de REM projetam-se para neurônios promotores da vigília no locus coeruleus e na rafe dorsal, e supostamente os inibem durante o sono REM. Os neurônios inibidores de REM, por sua vez, projetam-se para o locus subcoeruleus e podem silenciar o núcleo do circuito gerador de sono REM. A inibição desses neurônios do vIPAG por fármacos ou por lesão leva a um significativo aumento na duração do sono REM. A interação entre SubC, vIPAG e DPGi é reponsável pela geração do sono REM e suas características.

Estruturas hipotalâmicas e telencefálicas também contribuem para o controle do sono REM. A ativação optogenética (incidência de feixe de luz ou laser sobre genes específicos) de neurônios concentradores de melanina (MCH) encurta a transição para o sono e aumenta a duração do sono REM. Esses neurônios promovem o sono REM pela inativação, através da descarga de GABA, de neurônios histaminérgicos do núcleo túbero-mamilar e células noradrenérgicas do locus coeruleus, que promovem a vigília. Do mesmo modo, neurônios da vIPO são ativadores de REM e emitem projeções GABAérgicas para várias regiões do tronco encefálico, incluindo a região inibidora de sono REM no vIPAG, liberando assim a região do locus subcoeruleus do seu estado inativo.

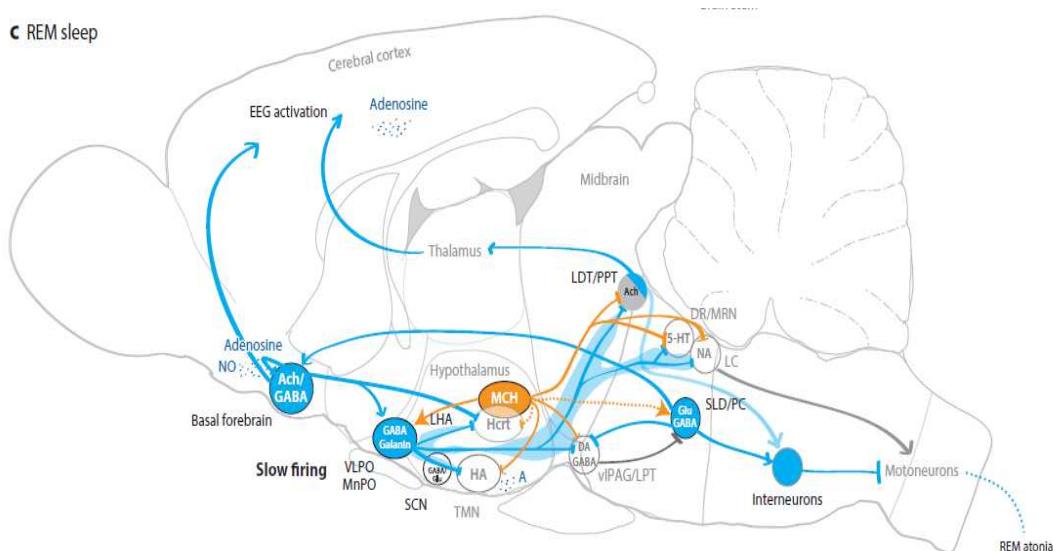


Fig. 6. Sono de ondas rápidas REM (RICHTER et al, 2014): Núcleos do tronco encefálico ativam o sono REM, incluindo tegmento látero-dorsal (LDT), tegmento pedúnculo-pontino (PPT), área sublateralodorsal (SLD), região pré-coeruleus (PC) e contendo acetilcolina (Ach), glutamina (Glu) ou ácido gama-aminobutírico (GABA) promovem atividade no telencéfalo basal e no córtex, induzindo atonia muscular e movimento rápido dos olhos; neurônios hipotalâmicos, contendo hormônio concentrador de melanina (MCH) promovem sono REM pela supressão de centros cerebrais inibidores do sono REM, incluindo a substância cinza aquedutal ventrolateral (vIPAG), tegmento látero-pontino (LPT), núcleo dorsal da rafe (DR) e locus coeruleus (LC).

4.1 Alternância dos estágios NREM e REM

Durante o sono NREM, neurônios serotoninérgicos do DR e neurônios noradrenérgicos do LC inibem neurônios do LDT e do PPT. Durante o sono REM, LC e DR se tornam silentes, permitindo que neurônios colinérgicos do LDT e do PPT gerem as características do sono REM, incluindo movimentos rápidos dos olhos, ativação de EEG e atonia muscular. Essa alternância gera os ciclos REM-NREM. Neurônios GABAérgicos participam da mútua inibição da ativação e da inativação de neurônios do sono REM. Durante o sono REM, neurônios do locus pré-coeruleus (PC) e da área sublateralodorsal (SLD) usam projeções ascendentes e descendentes para ativar o córtex e promover atonia muscular. Durante o sono NREM, neurônios da vIPAG e do LPT inibem neurônios de SLD e PC. Mencionam, por fim, que novos circuitos sono-vigília no tronco encefálico foram identificados em estudos recentes: o núcleo glutamatérgico medial parabraquial (MPB), no tegmento pontino dorsal, que regula a vigília e o

núcleo GABAérgico na zona parafacial (PZ) na junção ponto-medular, que promove o sono (RICHTER *et al*, 2014).

5. Neurotransmissores

Os principais neurotransmissores envolvidos no mecanismo do ciclo sono-vigília já foram identificados (**Tabela 2**):

Estado comportamental	Neurotransmissores	Estruturas anatômicas
Vigília	Serotonina (5-HT) Norepinefrina (NE) Dopamina (DA) Substância negra pars compacta (SNc) Acetilcolina (Ach) Histamina (HA) Orexina (OX) Glutamato (Glut) e Acetilcolina (Ach)	Núcleo dorsal da rafe (DRN) e núcleo médio da rafe (MRN) Locus coeruleus (LC) Área tegumentar ventral (VTA) Substância cinza periaquedutal ventral (vPAG) Núcleo do tegumento laterodorsal (LDT) e núcleo do tegumento pedúnculo-pontino (PPT) Núcleo tuberomamilar do hipotálamo (TMN) Hipotálamo lateral posterior (LH), ao redor do fórnix Telencéfalo basal
Sono de ondas lentas (NREM)	GABA e galanina Adenosina, prostaglandina D2, óxido nítrico (NO) e citocinas	Área pré-óptica ventrolateral (vlPO) daí projetando-se para inibir áreas responsáveis pela vigília
Sono de ondas rápidas (REM)	Acetilcolina (Ach) GABA Glutamato	LDT e PPT, Locus subcoeruleus (subC) Do telencéfalo basal (BFB) projetam-se para formação reticular-pontina (PRF) Células subC, parabraquais, área precoeruleus

Tabela 2: Principais neurotransmissores do ciclo sono-vigília, com base em informações de JAIME M. MONTI (2013).

5.1. Orexinas: neuropeptídeos promotores da vigília

A orexina destaca-se por sua importância em vários processos metabólicos, principalmente por constituir o sistema mais importante de promoção da vigília (SAPER e SEHGAL, 2013).

Orexina e hipocretina consistem no mesmo neuropeptídeo, uma proteína presente no hipotálamo lateral. O nome hipocretina foi dado por um grupo de pesquisadores que inicialmente pensou tratar-se de uma secretina, ligada ao grupo de hormônios que atuam no intestino, porém mais tarde essa hipótese foi refutada (KOVAL'ZON, 2011). Posteriormente, um outro grupo de pesquisadores encontrou a mesma substância, sob duas formas, que se ligavam a um par de receptores órfãos de proteína G, denominados GPCRs e, devido à injeção desses ligantes induzir comportamentos alimentares, foram denominados “orexins”, do grego “apetite” (BROWN *et al*, 2012).

Os níveis de orexina/hipocretina aumentam consideravelmente durante a vigília e durante períodos de privação de sono forçados (MARKOV *et al*, 2012), bem como em períodos de fome prolongados (BROWN *et al*, 2012). Estudos em pacientes com narcolepsia revelaram a ausência de orexina no fluido espinhal e ausência de neurônios orexinérgicos no hipotálamo (KOVAL'ZON, 2011).

O hipotálamo monitora a homeostasia corporal e regula vários comportamentos como a alimentação, a termogênese e o sono. As orexinas ativam neurônios orexinérgicos, monoaminérgicos e colinérgicos em regiões do hipotálamo e do tronco encefálico, para consolidar o período de vigília. Estudos anatômicos das projeções que chegam e partem dos neurônios orexinérgicos em ratos, revelaram vários papéis desses neurônios na coordenação da emoção, homeostasia energética, sistema de recompensa e vigília (INUTSUKA, Ayumu e YAMANAKA, Akihiro, 2013).

5.2. Neuropeptídeos que atuam durante o sono

A existência de substâncias que promovem o sono foi sugerida há mais de cem anos, então denominadas “hipnotoxinas”. Tais substâncias se acumulariam durante a vigília e seriam indutoras de sono. Nas últimas décadas, muitas substâncias com essa características foram identificadas e serão brevemente abordadas a seguir.

a) Adenosina

Segundo PORKKA-HAISKANEN *et al* (2013), a adenosina resulta da remoção de três ânions fosfato da adenosina trifosfato (ATP), sendo fundamental no metabolismo energético celular. O aumento da adenosina extracelular sinaliza a ocorrência de depleção de energia. A adenosina também tem função de neurotransmissor inibitório, no sistema nervoso central, quando se liga a receptores A1. A teoria da função energética do sono tem na adenosina o seu argumento central: durante a vigília prolongada, há um excessivo consumo de ATP, que leva à depleção de energia, lançando adenosina no espaço extracelular, onde ela se liga aos receptores A1, inibindo a atividade neuronal. Quando a atividade dos neurônios promotores de vigília é inibida, a atividade cortical declina e o sono se inicia. Essa hipótese tem sido demonstrada pelo aumento do sono quando da administração de agonistas da adenosina no cérebro, enquanto que a administração de antagonistas, como a cafeína, reduzem o sono. A adenosina extracelular é maior durante a vigília que durante o sono. No telencéfalo basal, a adenosina aumenta durante a vigília prolongada, aumentando assim o período de sono de recuperação. No entanto, se os receptores A1 são bloqueados durante períodos de vigília prolongada, não há aumento do sono, mostrando assim que o sono de recuperação é induzido pela adenosina através dos receptores A1. Neurônios colinérgicos do telencéfalo basal, que promovem a vigília, são inibidos pela adenosina, permitindo que o córtex entre no sono de ondas lentas. Durante o sono de recuperação, o nível de adenosina decresce, retornando ao estado basal, restaurando a ativação cortical e o estado de vigília. É interessante notar que o aumento dos níveis de adenosina, durante a vigília prolongada, aumenta muito localmente no telencéfalo basal,

restringindo-se às células colinérgicas. A destruição de células colinérgicas acarreta que, durante a vigília prolongada, não há aumento dos níveis de adenosina e o sono de recuperação não é induzido, indicando que as células colinérgicas participam da regulação homeostática do sono. Em humanos, variações genéticas na enzima deaminase, que metaboliza a adenosina, modulam tanto a duração como a intensidade do sono de ondas lentas.

b) Óxido Nítrico (NO)

O óxido nítrico promove o sono NREM (BROWN *et al*, 2012). Seus efeitos são similares aos da adenosina. Seus níveis aumentam no telencéfalo basal durante a vigília prolongada, induzido o sono e o seu bloqueio evita o sono de recuperação. Surpreendentemente, esse aumento é induzido pela enzima óxido nítrico (NO) sintase, que normalmente não está presente no cérebro, porém é induzida por processos inflamatórios ou estresse, implicando que a vigília prolongada pode desencadear respostas do sistema de defesa, inclusive respostas imunológicas (PORKKA HEISKANEN *et al*, 2013).

c) Prostaglandina D2

Prostaglandinas (PGD₂) são moléculas sinalizadoras lipídicas, produzidas a partir do ácido araquidônico, através de vias de ciclo-oxigenase (BROWN *et al*, 2012). Segundo PORKKA-HEISKANEN *et al* (2013), também participa da regulação homeostática do sono e aumenta o sono NREM. PGD₂ libera adenosina e é possível que sua ação no sono seja mediada pela adenosina, via receptores A₂.

d) Citocinas

Citocinas agem principalmente como mediadoras de respostas imunes, mas outras funções fisiológicas também são reguladas por elas, como o estresse. Entre as citocinas, o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e a interleucina (IL) 1-beta têm sido estudadas na relação com o sono. Sua concentração em diferentes áreas do cérebro aumenta durante períodos de vigília prolongada e sua administração aumenta o sono. Elas estariam envolvidas no aumento do sono relacionado a processos infecciosos. Em condições extremas, ratos totalmente privados de sono morreram em decorrência de uma invasão sistêmica de bactérias, sugerindo que o sono é crucial para a recuperação de infecções bacterianas (PORKKA-HEISKANEN et al, 2013).

e) GABA

Segundo MARKOV *et al* (2012), o hipotálamo anterior contém neurônios GABAérgicos. A atividade GABAérgica na vlPO participa da promoção do sono NREM, enquanto que a sua atividade nas áreas adjacentes à vlPO está associada ao sono REM, pela inibição de neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus (LC) e de neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe (DRN), responsáveis pela inativação do sono REM no tronco encefálico. O disparo rápido da região do hipotálamo anterior, durante o sono, leva à inibição do LC e do DRN, promovendo quebras noradrenérgicas e serotoninérgicas hipotalâmicas e reforçando o sono.

f) Galanina

Dados prévios da literatura sugerem que a galanina reduz a vigília. Ela é encontrada em neurônios GABAérgicos da área pré-óptica ventrolateral (vlPO), que envia projeções inibitórias ao núcleo túbero-mamilar (TMN) e outros sistemas de vigília no tronco encefálico, incluindo a rafe dorsal (DR) e locus coeruleus (LC), sendo que algumas dessas áreas apresentam três tipos de receptores para a galanina. Além disso, reduz a atividade dos neurônios do locus coeruleus (RICHTER *et al*, 2014).

g) Hormônio Concentrador de Melanina (MCH)

A localização e as projeções do MCH são semelhantes aos da orexina/hipocretina, porém residem em grupos de neurônios separados e, ao contrário da orexina, o MCH é ativado durante o sono, principalmente na sua fase REM (RICHTER *et al.*, 2014). Além disso, esses dois tipos de neurônios regulam um ao outro. Ratos inoculados com MCH apresentam menos sono NREM, são mais ativos e mais sensíveis aos estímulos para despertar. Injeções de MCH na área sublaterodorsal (SLD) aumentam o sono REM, enquanto que injeções na vlPO aumentam o sono NREM. Estudos também mostram que a ativação de neurônios de MCH por 24 horas aumenta tanto o sono REM como o NREM. A ativação aguda e inibição mostraram que os neurônios de MCH mantêm o sono REM pela inibição do núcleo da vigília. Assim, o MCH pode agir como ativador de sono, em contrapartida à orexina/hipocretina e outros sistemas de vigília. Paradoxalmente, a perda do receptor MCH1 aumenta o sono REM, sugerindo que este receptor promova a vigília.

5.3 Visão geral das áreas reguladoras do sono e neurotransmissores

A ilustração abaixo (**Fig. 7**) traz uma visão geral sobre as áreas reguladoras do sono e os neurotransmissores (PORKKA-HEISKANEN *et al.*, 2013):

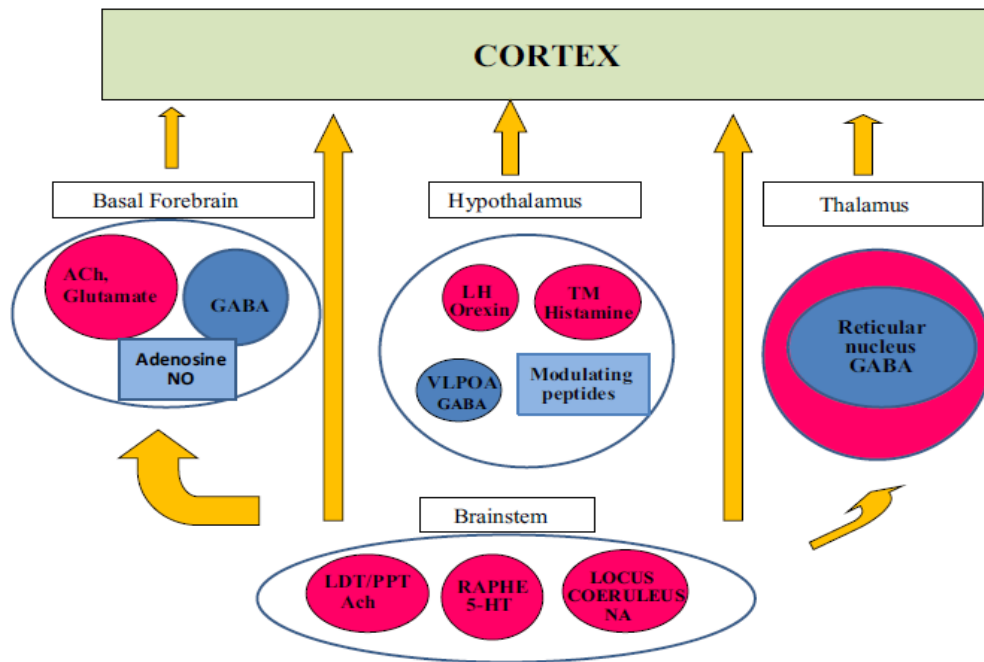


Fig. 7. Visão geral das áreas reguladoras do sono e neurotransmissores (PORKKA-HEISKANEN *et al*, 2013): Os núcleos do tronco encefálico (brainstem), hipotálamo e telencéfalo basal (basal forebrain), assim como o tálamo, enviam projeções neurais ao córtex e, através da liberação de neurotransmissores, regulam a excitabilidade cortical. A cor vermelha indica projeções e neurotransmissores excitatórios e a cor azul, inibitórios. Legenda: Ach, acetilcolina; GABA, ácido gama-aminobutírico; adenosine, adenosina; NO, óxido nítrico; LH, hipotálamo lateral, TM, núcleo túbero-mamilar do hipotálamo; VLPOA, área pré-óptica ventrolateral; modulating peptides, peptídeos moduladores; reticular nucleus, núcleo reticular; LDT, tegmento látero-dorsal; PPT, tegmento pedúnculo-pontino; raphe, rafe; 5-HT, serotonina; NA, noradrenalina.

6. Latência do sono

Um indivíduo necessita de um montante de sono suficiente para se sentir alerta, restabelecido e evitar cair no sono involuntariamente durante o período de vigília. Adultos jovens dormem em média de sete a oito horas por noite, mas há uma variação significativa de uma pessoa para outra e também de uma noite para outra. A genética tem um papel importante nessa duração, assim como a redução voluntária do sono. A restrição do sono resulta na sonolência durante o dia, podendo indicar que o período de sono não foi suficiente (MARKOV *et al*, 2012). Por fim, fatores como idade e estresse também são moduladores da quantidade de sono (PORKKA-HEISKANEN *et al*, 2013).

7. Processos de regulação do sono e da vigília

Estudos em humanos e em animais levaram à conclusão de que o ciclo sono-vigília é regulado por um modelo que abrange, basicamente, dois processos: o processo homeostático, que depende da duração do ciclo sono-vigília e os ciclos circadianos, que consistem numa espécie de relógio endógeno, que gera ciclos comportamentais de aproximadamente 24 horas (MARKOV *et al*, 2012).

7.1 Regulação homeostática do sono

Todos os organismos necessitam de sono. Os seres humanos não conseguem permanecer em vigília voluntária por mais de dois ou três dias e roedores não sobrevivem sem dormir por mais que poucas semanas. O fator homeostático representa um aumento da necessidade de sono conforme aumenta a duração da vigília prévia. A presença do fator homeostático é mais bem demonstrada através de estudos de privação de sono. Quando a duração do sono é reduzida, a regulação homeostática aumenta, levando ao aumento da pressão por sono e da sonolência durante o dia, assim como do sono profundo, durante a noite. Quando o sono normal é preservado, o fator homeostático representa uma progressão básica na propensão ao sono, durante as horas de vigília, atingindo seu pico na hora de dormir e com o seu ponto mais baixo, denominado “nadir”, na hora de acordar de manhã. É comum também diferenciar sono de fadiga e cansaço. Um indivíduo cansado ou fatigado não tem necessariamente uma propensão para cair no sono quando tem essa oportunidade. Um indivíduo com sono não está somente anérgico, mas cairá no sono assim que tiver chance de fazê-lo (MARKOV *et al*, 2012).

7.2 Ciclos circadianos

Ciclo circadiano, também chamado relógio circadiano ou ritmo circadiano é uma espécie de programa temporizador, ou “marca-passo” interno que regula o ritmo de determinada atividade corporal. Como exemplo, a liberação de cortisol, bem como de hormônio tireo-estimulante e de melatonina (MARKOV *et al*, 2012).

O relógio circadiano também é responsável por adaptar o comportamento dos organismos ao período de aproximadamente 24 horas, que corresponde ao tempo de rotação da Terra em torno do seu próprio eixo (ROENNEBERG e MERROW, 2016). Os relógios circadianos são autônomos e produzem ciclos de 24 horas mesmo na ausência de estímulos ambientais que os indicam (“zeitgebers”). O programa circadiano dos mamíferos apresenta organização dos tipos “top-down” (de cima para baixo) e “bottom-up” (de baixo para cima). A habilidade de gerar ritmos diários é uma qualidade celular. Esses relógios celulares formam redes que constroem o programa circadiano nos órgãos, nos tecidos e em todo o organismo. Nos mamíferos, a organização top-down está enraizada em um núcleo situado acima do quiasma óptico, denominado núcleo supraquiasmático (SCN). Esse marca-passo recebe informações luminosas via retina, sincronizando-as com seu próprio relógio celular, fazendo um processo de transdução do seu “dia interno” com os relógios periféricos.

Na natureza, os ritmos normalmente se sincronizam com o mundo das 24 horas, ou seja, eles não se estabelecem de forma livre e autônoma. Trata-se assim de um processo de “arrasto” (entrainment), que é mais bem sucedido conforme haja uma equalização entre o “dia interno” e o “dia externo” (**Fig. 8**). Como exemplo, pode-se citar a sincronização do amanhecer com o atingimento da temperatura corporal mínima. Essa equalização depende da força do zeitgeber em relação ao relógio circadiano, de modo que a intensidade dos estímulos ambientais exerce importante influência, notadamente quanto mais curta ou mais longa seja a duração do dia e da noite. No entanto, apesar de os relógios internos poderem ser deslocados pelos zeitgebers, que são mais longos ou mais curtos que o dia interno, esse deslocamento tem certos limites (“range of entrainment”), que depende da força relativa do zeitgeber e do relógio interno. Sendo assim, os relógios internos podem apresentar um aparente ciclo próprio e outras vezes podem ser

conduzidos transitoriamente pelos zeitgebers, um fenômeno chamado de coordenação relativa.

Ainda segundo ROENNEBERG e MERROW (2016), apenas as pressões de seleção relacionadas com o arrasto moldaram o programa circadiano através da evolução. Sem o direcionamento, o sistema perde a sua principal vantagem – prever fielmente as mudanças regulares do seu meio-ambiente. Previsões circadianas incorretas costumam ser menos vantajosas que a ausência total delas. Cronotipos (relação individual com os ciclos temporais, ou relação de cada pessoa com o “zeitgeber”) são largamente variáveis entre os indivíduos, podendo variar numa escala de comportamentos que vão de um extremo, como as cotovias, até outro, como as corujas. Essa distribuição deriva tanto de polimorfismos genéticos como de idade e meio ambiente. Um exemplo é o comportamento dos adolescentes, que em geral apresentam um cronotipo mais tardio. As alterações luminosas naturais ou artificiais podem interferir nos cronotipos.

Um estudo sobre a influência da luz elétrica (WRIGHT JR. *et al*, 2013) concluiu que a iluminação artificial, imprescindível nos dias atuais, rompeu os ritmos fisiológicos e comportamentais diários. A redução da exposição à luz natural durante o dia e o uso de iluminação artificial, à noite, têm relação com um atraso no relógio circadiano, considerando a duração da luz natural do dia e do período noturno, num dia de verão. O estudo também observou que, após a exposição exclusiva à luz natural, o relógio interno sincronizou-se com o tempo solar, de modo que o início da noite biológica interna ocorreu ao por do sol e o seu final ocorreu pouco antes do despertar, logo após o nascer do sol. Observou também que os chamados cronotipos tardios (noturnos) apresentaram grandes avanços circadianos quando expostos somente à luz natural, aproximando seu comportamento ao dos cronotipos diurnos. Destacou-se, por outro lado, as possibilidades de uso médico da luz artificial, para tratamento de icterícia, doenças da pele e depressão do inverno.

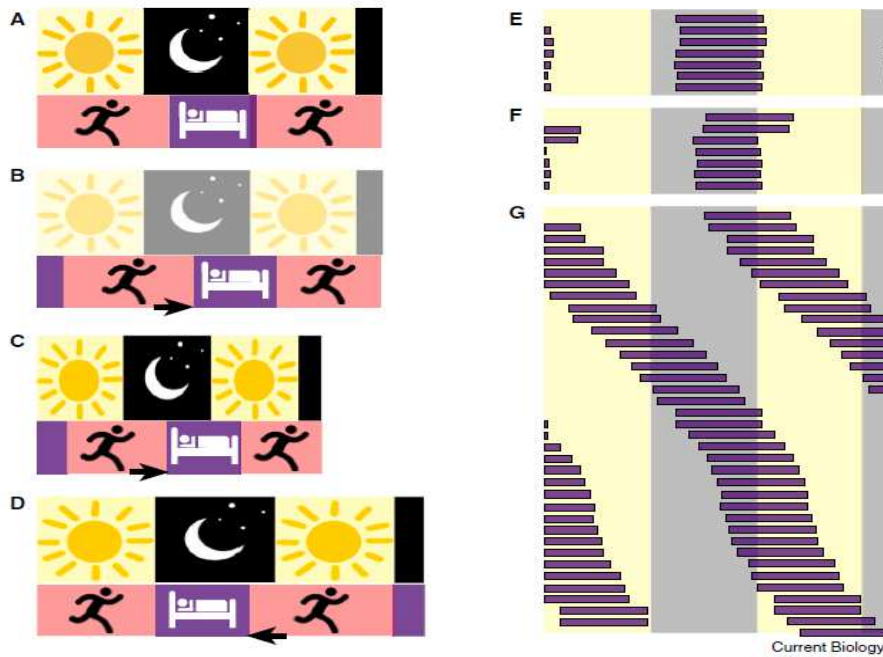


Fig. 8. Arrastamento (ou arrasto) e relógio circadiano (ROENNEBERG e MERROW, 2016): Diferentes cenários mostrando várias relações entre ciclos de zeitgeber e ritmos circadianos (relação entre dia-noite e vigília-sono, respectivamente). (A) arrastamento no antepassado rural (forte zeitgeber, brilho da luz diurna e ausência de iluminação artificial noturna), início do sono no período da noite e fim do sono ao amanhecer; (B) arrastamento moderno, fase industrial (fraco zeitgeber, iluminação em ambientes fechados e iluminação artificial noturna), início do sono em torno da meia noite e final depois do amanhecer (a seta indica atraso na fase de arrastamento); (C, D) Dentro dos limites do arrastamento, os relógios circadianos podem se arrastar em relação ao zeitgeber em ciclos diferentes de 24 horas, com atraso nos períodos mais curtos e avanços nos períodos mais longos (flecha); (E) duplo cenário dos períodos de sono sob as condições de arrastamento no passado rural; (F) duplo cenário dos períodos de sono sob as condições de arrastamento no período industrial moderno – os primeiros dois dias representam um fim de semana, em que as pessoas podem dormir de acordo com seus cronotipos e os cinco dias seguintes representam os dias de trabalho, em que as pessoas têm que levantar cedo, mas não conseguem dormir cedo o suficiente para prevenir a privação de sono – esse padrão de sono é apelidado de “jetlag social”; (G) Quando a força do zeitgeber cai abaixo dos limites, o arrastamento é perdido, mas o ciclo do zeitgeber ainda exerce uma modulação sob a forma de coordenação relativa.

8. Relação entre os ciclos circadianos e a melatonina

A produção de melatonina é regulada por um caminho multissináptico entre o núcleo supraquiasmático do hipotálamo (SCN) e a glândula pineal (**Fig. 9**). Circuitos eferentes do SCN transmitem à pineal dois tipos de sinais regulatórios: um excitatório, que permite a síntese de melatonina durante o período noturno do ciclo circadiano e outro, inibitório, que interrompe a sua produção, na presença de estímulos luminosos.

Sinais aferentes, que partem da retina até o SCN, fornecem essas informações para interromper a produção de melatonina durante estímulos luminosos inadequados, por um mecanismo que antagoniza a regulação circadiana da síntese hormonal. Assim, o SCN é o sítio primário para a geração e a integração de sinais que regulam a produção de melatonina pela pineal. O controle desse ponto central garante que a síntese de melatonina esteja programada para coincidir com o período noturno e a escuridão. Também há evidências de que a melatonina, por sua vez, possa regular a atividade do SCN. Esse papel regulatório é sustentado por várias constatações: 1) a alteração dos níveis de melatonina periférica pode interferir nos ritmos comportamentais; 2) ligantes específicos da melatonina em locais análogos ao SCN apresentam ritmicidade circadiana; 3) administração de melatonina exógena pode alterar, de maneira aguda, a fisiologia do SCN; 4) a melatonina pode restabelecer diretamente o relógio circadiano do SCN para períodos funcionalmente significativos. Essas evidências indicam que a melatonina exerce um feedback sobre o núcleo supraquiasmático, influenciando assim os ritmos circadianos (GILLETTE e McARTHUR, 1996).

Acredita-se, que o ritmo da melatonina endógena corresponda com precisão ao ritmo do relógio circadiano central, devido à secreção de melatonina, pela glândula pineal, ser controlada pelo SCN (EMENS e BURGESS, 2015). A melatonina endógena provavelmente retroalimenta o relógio central, reforçando o ritmo circadiano. Os autores também sustentam que a administração de melatonina exógena é capaz de restabelecer o relógio circadiano.

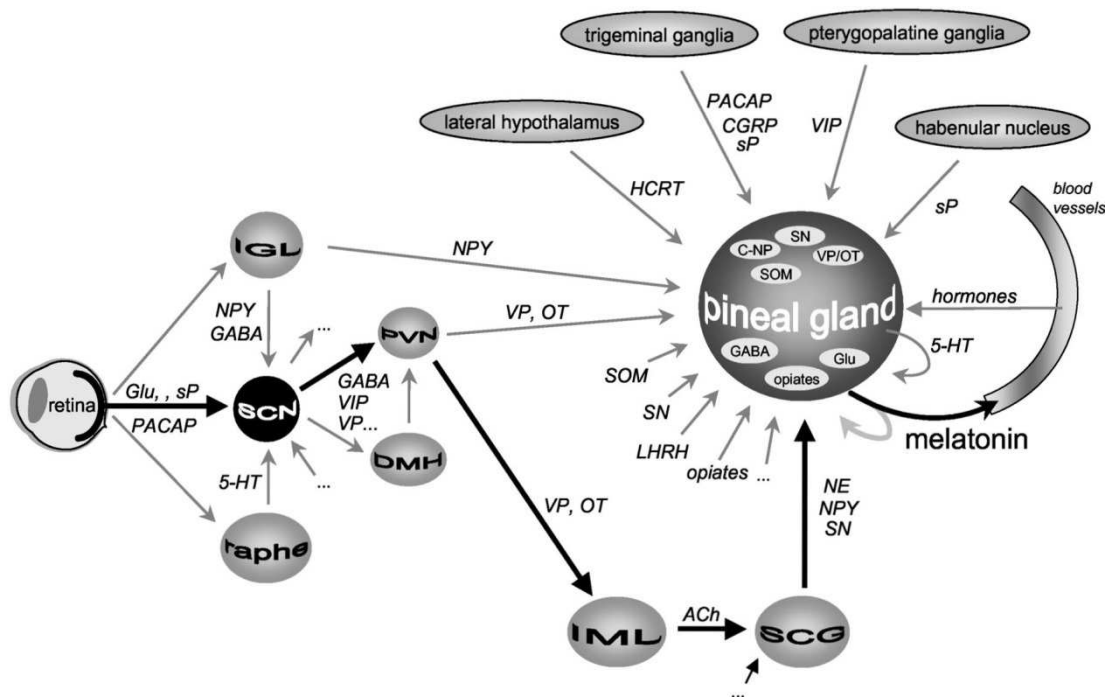


Fig. 9 Circuitos neuronais, endócrinos e parácrinos relacionados à glândula pineal e à produção de melatonina (SIMONNEAUX e RIBELAYGA, 2003). **Abreviaturas:** SCN, núcleo supraquiasmático do hipotálamo; VP, vasopressina; IGL, folheto intergenicular talâmico; 5-HT, 5-hidroxitriptamina (serotonina); NE, norepinefrina; ACh, acetilcolina; PACAP, peptídeo ativador de adenilato ciclase pituitária; sP, substância P; NPY, neuropeptídeo Y; VIP, peptídeo intestinal vasoativo; SOM, somatostatina; PVN, núcleo paraventricular do hipotálamo; OT, ocitocina; IML, coluna intermediolateral da medula espinhal; SCG, gânglio cervical superior; CGRP, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina; TH, tirosina-hidroxilase; HCRT, hipocretina; LHRH, hormônio liberador do hormônio luteinizante; CNP, peptídeo natriurético tipo C; SN, secretoneurina; Glu, glutamina.

PARTE II

SONO, IMUNIDADE E PATOLOGIAS

1. Sistema imune: aspectos gerais

A função primordial do sistema imune é defender o corpo das infecções causadas por patógenos (vírus, bactérias, parasitas) ou pela mutação de células do próprio corpo, atuando primeiramente pela resposta inata (primeira linha de defesa) e, posteriormente, pela resposta adaptativa. A imunidade inata é a primeira linha de defesa, suas funções são isolar e destruir patógenos por meio de processos inflamatórios e reconhecer e processar antígenos para a formação da imunidade adquirida. Existem mecanismos celulares e bioquímicos que respondem rapidamente às infecções e distinguem agentes externos e internos. As células do sistema inato (fagócitos e células “natural-killers” – NK) possuem receptores denominados receptores tipo toll (“toll-like receptors” – TLRs) que reconhecem patógenos invasores (“padrões moleculares associados a patógenos” – PAMPs) e induzem uma resposta inflamatória, estimulando a produção de citocinas pelos macrófagos. As principais citocinas ligadas a esse processo são as interleucinas 1 e 6 (IL-1 β e IL-6 β), o fator de necrose tumoral (TNF- α) e o interferon (IFN- γ), essas últimas impedindo replicação viral. TNF- α e IL-1 β induzem vasodilatação e aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos, facilitando o recrutamento de leucócitos e proteínas ao local da infecção. IL-1 β e IL-6 β interagem com hepatócitos, ativando o sistema de complemento e também proteínas que auxiliarão a fagocitose pelos neutrófilos e fagócitos. A imunidade adaptativa, por sua vez, consiste no reconhecimento de antígenos por receptores específicos existentes nos linfócitos. Uma vez reconhecido o antígeno de um patógeno invasor, os linfócitos do sistema imune iniciam um processo de reprodução denominado seleção clonal, gerando novos linfócitos, que atuarão no combate aos patógenos. Essas células atuam, entre outras formas (p. ex., citotoxicidade, citólise), pela produção de anticorpos, que são glicoproteínas transmembranas, que se ligam aos antígenos, neutralizando ou destruindo o patógeno. Na resposta imune adaptativa, também há produção de moléculas que auxiliam o processo de defesa, como as imunoglobulinas dos tipos E (IgE), e G2 (IgG2), e, também de interleucinas dos tipos 4 e 5 (IL-4, IL5) - (IBARRA-CORONADO *et al*, 2015).

2. Sono e sistema imune

Conforme visto anteriormente, o sono é um processo de fundamental importância para a saúde diante das diversas funções fisiológicas que exerce.

O ritmo circadiano do sistema imune é controlado por um relógio molecular que envolve a ação das chamadas proteínas de relógio, principalmente as proteínas BMAL1, CLOCK e REV-ERB α , controlando aspectos fundamentais da resposta imune (CURTIS *et al*, 2014).

A perda e a restrição do sono estão fortemente associadas à inflamação crônica e à inflamação aguda. Muitos estudos, realizados com humanos sob restrição de sono, demonstraram a mudança na circulação de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, receptores solúveis, vias sinalizadoras de inflamação e ativação da imunidade inata. Além da restrição de sono, a desregulação ou desalinhamento do ciclo circadiano também induz inflamação. O trabalho noturno é considerado um fator de risco para processos inflamatórios e câncer (OPP e KRUEGGER, 2015), além de outras patologias.

A primeira descoberta fisiológica que evidenciou a existência de uma forte relação simbiótica entre sono e imunidade foi a identificação do fator promotor do sono (fator S), um peptídeo extraído do fluido cérebro-espinhal do bode, que supostamente possuiria propriedades imunes e regulatórias do sono (GAMALDO *et al*, 2012). O fator S endógeno (“sleep-promoting fator”), quando extraído do fluido cérebro-espinhal de animais submetidos à restrição de sono e injetado em animais não submetidos a tal condição, induz esses últimos a caírem no sono. Posteriormente, constatou-se tratar-se de um fragmento peptidoglicano (molécula composta de glicose e aminoácidos) da barreira celular bacteriana, conhecido como peptídeo-muramil. Pesquisas demonstraram que esse peptídeo induzia a produção de IL-6 β , capaz de induzir o sono em animais não submetidos à sua privação. Essas descobertas chamaram a atenção para o papel do sono nas respostas imunes e funcionais (MULLINGTON *et al*, 2010).

Desde então, foram descobertas muitas citocinas pró-inflamatórias, com propriedades regulatórias do sono, denominadas oficialmente de substâncias regulatórias do sono (SRS). Os critérios utilizados para enquadrá-las nessa categoria são os seguintes: a) o

nível da substância ou a densidade do receptor flutuam com o ciclo sono-vigília; b) há evidências de ligação direta dessa substância com mecanismos regulatórios do sono; c) a administração da substância afeta o ciclo sono-vigília; d) estados patológicos conhecidos por afetar o sono também afetam os níveis dessas substâncias ou as propriedades dos receptores. As substâncias que se enquadram em todos os critérios são as seguintes: IL-1, IL-6, TNF- α , GHRH (hormônio liberador do hormônio do crescimento), prolactina, óxido nítrico e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). As citocinas IL-1, IL-6 e TNF- α são capazes de promover o aumento da duração do sono NREM e suprimir o sono REM, dependendo da sua dose e da espécie observada (GAMALDO *et al*, 2012). Em ratos e coelhos, a administração intra-cerebroventricular de IL-1 β , TNF- α e IFN- α aumenta a duração do sono NREM e o seu efeito é suprimido quando são administrados antagonistas (IBARRA-CORONADO *et al*, 2015). Outras espécies de interleucinas (IL), TNF- β , interferons (IFN) e a proteína quimiotática CCL4 atendem parcialmente esses critérios. Essas evidências reforçam a existência da interação entre os componentes do sistema imune e os mecanismos que geram o sono. Muitas doenças infecciosas estão associadas aos distúrbios do sono. Agentes infecciosos como vírus, bactérias e parasitas podem atingir o sistema nervoso central (SNC) e causar distúrbios do sono, devido à resposta imune que é montada, ou mesmo pela ação direta dos patógenos. No entanto, muitos processos infecciosos, principalmente na sua fase aguda, alteram os padrões de sono, principalmente prolongando a duração do sono NREM e reduzindo o sono REM e a vigília (IBARRA-CORONADO *et al*, 2015).

Por outro lado, assim como a resposta imune interfere no sono, o sono também interfere na resposta imune. Muitos estudos têm demonstrado que o sono fortalece a resposta imune, com muitas células imunes atingindo o seu pico de ação contra agentes infecciosos durante a noite (GAMALDO *et al*, 2012). As evidências apontam, portanto, para uma relação bidirecional entre sono e imunidade (**Fig. 10**).

Por outro lado, diversas proteínas oriundas do relógio circadiano impactam a função imune das células, assim como os processos inflamatórios. O denominado relógio circadiano central, localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo, controla os demais relógios circadianos periféricos, entre os quais aquele responsável pelo sistema imune, permitindo a sua coordenação com um programa fisiológico-temporal, interligando a resposta imune conforme as fases de vigília e descanso (CURTIS *et al*, 2014). Estudos mostram que em apenas uma noite de restrição de sono a quatro horas,

há aumento significativo na produção de citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α pelos monócitos (MULLINGTON *et al*, 2010).

A resposta imune à invasão de um patógeno e a consequente secreção de mediadores imunes, como as interleucinas e citocinas, são acompanhadas de respostas dos sistemas nervoso e endócrino, secretando epinefrina e cortisol. Essas substâncias podem atravessar a barreira hematoencefálica para alcançar seus receptores em várias estruturas neurais, ou podem modular respostas homeostáticas. Essa modulação também pode ser explorada pelo patógeno, para garantir a estabilização da infecção, para completar seu ciclo de vida. No entanto, esta série de eventos tem uma relação complexa: as infecções podem modular padrões de comportamento, como o sono e certas funções primárias podem alterar as funções dos sistemas imune e endócrino. Por exemplo, os efeitos da privação de sono nas respostas imune e endócrina sustentam a tese de que o sono é fundamental na manutenção da homeostasia – sua ausência acarreta desordens fisiológicas e até a morte (IBARRA-CORONADO *et al*, 2015).

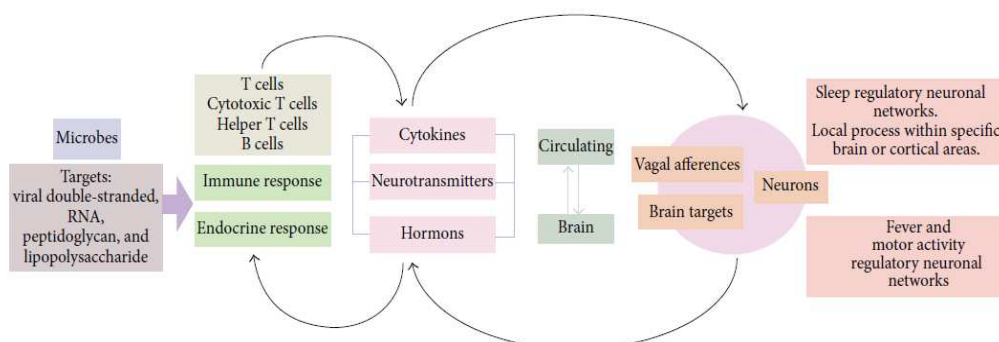


Fig. 10. Interações bidirecionais entre sono e imunidade (IBARRA-CORONADO *et al*, 2015).

2.1 Sono e infecção viral

A relação entre a infecção por vírus e o sono tem sido estudada de modo extensivo. Constatou-se que a inoculação nasal do vírus influenza em ratos prolonga o sono NREM e reduz o sono REM, a despeito do declínio da temperatura corporal. Outras infecções virais como encefalite letárgica, poliovírus, HIV e varicela-zóster também acarretam distúrbios do sono. Pacientes que não receberam IFN- α sofreram distúrbios

do sono, o que sugere que eles são causados pela alteração dos níveis dessa citocina. Além disso, a exposição continuada a citocinas e moléculas do sistema imune inato, como IFN- α , reduz a continuidade do sono e induz um padrão de insônia e vigília (IBARRA-CORONADO *et al*, 2015).

2.2 Sono e infecção bacteriana

Alterações na arquitetura do sono têm sido constatadas na exposição a diversos antígenos bacterianos. Distúrbios e restrição de sono também têm sido associados à redução da resposta aos antígenos bacterianos, como *Escherichia coli* (bactéria que ataca o trato gastrintestinal). A doença de Lyme (causada por uma bactéria transmitida pelo carrapato infectado), que causa excesso de fadiga, tem sido estudada em razão do seu impacto nos sintomas de mal-estar e sonolência (GAMALDO *et al*, 2012).

Segundo IBARRA-CORONADO *et al* (2015), distúrbios do sono aparecem durante ou após as infecções bacterianas do sistema respiratório e incluem sonolência diurna, narcolepsia, fadiga crônica, insônia, prolongamento da vigília e fragmentação do sono. Também acarretam aumento do sono de ondas lentas e redução do sono REM. Componentes da parede bacteriana são fortes indutores de citocinas pró-inflamatórias, um possível mecanismo pelo qual a infecção acarreta distúrbios do sono.

2.3 Sono e infecção parasitária

Uma importante relação entre o sono e a infecção parasitária é constatada pelo estudo da denominada “doença do sono”, causada pelo parasita *Trypanosoma brucei* (Tb). Ataques excessivos de sono são verificados com a progressão da infecção, acompanhados de períodos prematuros de sono REM. Citocinas inflamatórias como IL- 1β , TNF- α e IFN- γ são encontradas em altas concentrações periféricas e centrais no líquido cérebro-espinhal. Indivíduos afetados apresentam aumento na produção de orexina. Estudos em ratos infectados demonstram uma deficiência da resposta dos

neurônios do núcleo supraquiasmático (SCN) à estimulação luminosa, além da redução do número de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA no SCN, podendo estar relacionada ao profundo distúrbio do ritmo circadiano, característico da doença (GAMALDO *et al*, 2012).

Os distúrbios verificados nas infecções por parasitas, como a tripanossomíase e a triquinose têm um componente imune, que é a indução de prostaglandinas, que são substâncias sonógenas, o que pode explicar o efeito desses parasitas sobre o sono. Distúrbios do sono, devido a parasitas, podem modificar certos comportamentos para facilitar a infecção parasitária e completar seu ciclo de vida (IBARRA-CORONADO *et al*, 2015).

2.4 Melatonina e sistema imune

Melatonina (MEL) ou N-acetil-5-metóxi-triptamina é um hormônio produzido principalmente pela glândula pineal (MIROSLAV POHANKA, 2013), localizada no epítalamo. É o principal hormônio cronobiótico, que regula os ritmos circadianos e as mudanças sazonais na fisiologia dos vertebrados, por meio do aumento da sua secreção no sistema circulatório, no período noturno (CALVO *et al*, 2013).

A melatonina também está envolvida em uma série de outros processos fisiológicos, incluindo a modulação da resposta imune, defesa contra infecções, formação dos ossos e supressão de tumores, além de desempenhar um importante papel antioxidante e neuroprotetivo (VIELMA *et al*, 2014).

O denominado *jetlag* social é definido como a diferença do período de sono entre os dias de trabalho e os dias de descanso e está relacionado a diversos problemas de saúde, como distúrbios metabólicos, gastrintestinais, sobrepeso, entre outros. A exposição à luz no período noturno (trabalho noturno), por ser capaz de causar desalinhamento do relógio circadiano e restrição de sono, colocou a melatonina no centro dos processos cancerígenos, pois ela age como uma “sequestradora de espécies reativas de oxigênio”. Considerando que a melatonina é produzida principalmente à noite e suprimida pela luz, supõe-se que a oncogênese tem maior incidência quando as pessoas estão expostas à luz

no período noturno. Tal fato levou o governo da Dinamarca a indenizar trabalhadores noturnos de longa data com câncer de mama, e levou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a elaborar uma lista de riscos à saúde, relacionados ao trabalho noturno (ROENNEBERG e MERROW, 2016).

2.4.1 Melatonina e a imunidade inata

O efeito neuroimunomodulatório da melatonina baseia-se na existência de receptores específicos de melatonina em determinados órgãos, bem como em células imunocompetentes (**Fig. 11**). Esses receptores estão localizados tanto na membrana plasmática como no núcleo das células. Esses receptores foram identificados nas células imunocompetentes de diversas espécies, inclusive em linfócitos humanos (CALVO *et al*, 2013).

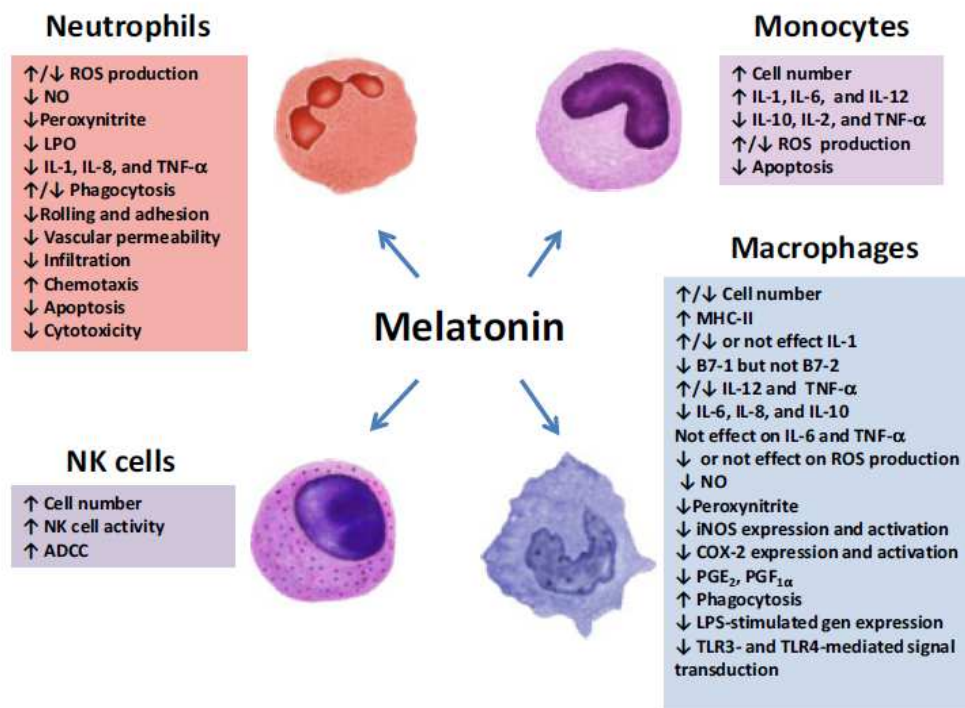


Fig. 11. Resumo da ação da melatonina sobre as células do sistema imune inato (CALVO *et al*, 2013). Setas para cima indicam aumento e setas para baixo redução da atividade/citocina.

2.4.2 Melatonina e inflamação

Os efeitos anti-inflamatórios da melatonina foram estabelecidos num modelo de osteoartrite em coelhos e em condrócitos (células de cartilagem) humanos. A injeção intra-articular de melatonina exógena revelou um efeito citoprotetivo. Uma das hipóteses para esse efeito é a propriedade antioxidante da melatonina, que bloquearia a ação do peróxido de di-hidrogênio (H₂O₂), que tem efeitos pró-inflamatórios. Outros efeitos anti-inflamatórios da melatonina administrada também foram verificados em inflamações da gengiva, além de isquemia e reperfusão renal (VIELMA et al, 2014).

Há, portanto, evidências do potencial da melatonina na melhora de processos inflamatórios, pela regulação da imunidade, via linfócitos-T e citocina IL-22, demonstrando seus efeitos modulatórios entre a resposta imune e a saúde tecidual (MIROSLAV POHANKA, 2013).

2.4.3 Melatonina e infecção

A administração de melatonina exógena tem apresentado efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes em casos de infecções causadas por **bactérias**. A inoculação de melatonina em ratos com pneumonia, por exemplo, apresentou efeito neuroprotetivo da região do hipocampo, com a redução da intensidade do cálcio glial, da ativação microglial, dos níveis de citocinas pró-inflamatórias e do número de neurônios apoptóticos. Efeitos benéficos da melatonina como adjuvante do tratamento de infecções **virais** também foram constatados, como no caso da encefalomielite equina. Pesquisas demonstraram que esse hormônio estimula a produção de citocinas IFN- γ (antiviral), além de IL-1 β e TNF- α . Também foi constatada melhora em pacientes infectados com o vírus RSV, que causa doenças respiratórias em crianças. Por fim, a melatonina também apresenta efeitos benéficos em tratamentos de infecções causadas por **parasitas**, como amebíase e doença de chagas (VIELMA *et al*, 2014).

2.4.4 Estresse oxidativo e efeito antioxidante da melatonina

Na década de 1990, descobriu-se o efeito antioxidante da melatonina. A melatonina provou ser mais eficiente que a vitamina E, o ácido ascórbico e a glutatona. Comparada aos antioxidantes hidrofílicos, ela é capaz inclusive de cruzar a barreira hematoencefálica, permanecendo, ainda assim, parcialmente solúvel em água (MIROSLAV POHANKA, 2013). No interior das células, existem moléculas muito reativas ao oxigênio (ROS) e ao nitrogênio (RNS) que, ao perderem seus elétrons, dão origem a substâncias capazes de danificar moléculas importantes para as células. Esses danos são capazes de causar doenças e envelhecimento. Entre essas substâncias estão o H₂O₂ (peróxido de di-hidrogênio), e o óxido nítrico.

O efeito protetor ou antioxidante da melatonina decorre de sua característica de ser uma “sequestradora” de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, interrompendo seus efeitos oxidativos (VIELMA *et al*, 2014).

3. Sono e estresse endócrino

O estresse físico ou emocional desencadeia uma reação que visa preparar ou adaptar o organismo para responder ao agressor, ou potencial agressor, de modo a estabelecer um novo nível de equilíbrio, enquanto persistir a agressão ou ameaça. O estresse tem três fases:

- 1) Fase inicial, de luta ou fuga: essa reação se dá inicialmente por meio do sistema nervoso simpático, que entre outras respostas, estimula a medula da glândula suprarrenal a liberar adrenalina e noradrenalina, deixando o organismo em estado de alerta;
- 2) Fase intermediária, ou de resistência: pela ação do eixo HPA, ocorre liberação de cortisol, mantendo o organismo em estado alostático. Nessa fase, observa-se mais claramente a relação entre sono e estresse;
- 3) Fase final: de esgotamento ou exaurimento.

Em resposta aos agentes estressores, neurônios localizados no núcleo para-ventricular do hipotálamo (PVN) são estimulados a liberar hormônio estimulador da liberação de corticotropina (CRH). Este, por sua vez, estimula a parte anterior da hipófise (ou glândula pituitária), denominada adeno-hipófise, a liberar hormônio adeno-corticotrófico (ACTH). Uma vez na corrente sanguínea, esse hormônio estimula o córtex da glândula adrenal (suprarrenal) a liberar glicocorticoides, entre os quais o cortisol, que é o hormônio final do chamado eixo HPA – hipotálamo-hipófise-adrenal (**Fig. 12**).

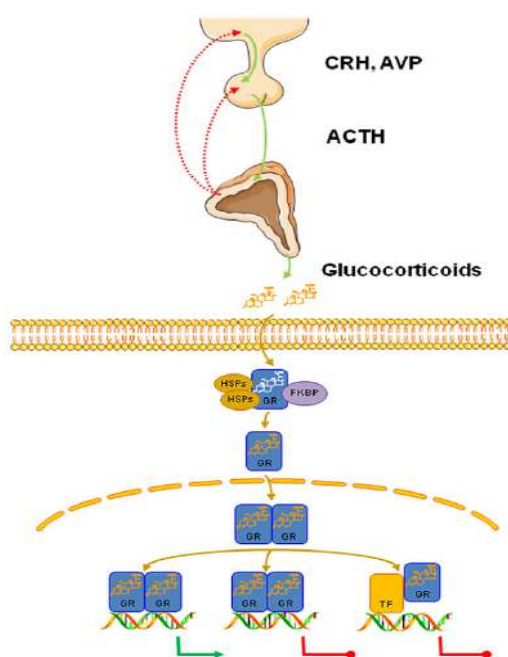


Fig. 12. O eixo neuroendócrino hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e a ação dos glicocorticoides nos receptores das células-alvos, atuando na transcrição gênica, ou modulando a expressão gênica (NICOLAIDES et al, 2014).

Esses glicocorticoides têm diversas funções: 1) ajudam a manter o equilíbrio fisiológico do organismo; 2) participam da transcrição de cerca de 15% a 20% dos leucócitos humanos; 3) regulam o metabolismo celular primário, através de ações catabólicas no fígado, nos músculos e no tecido adiposo; 4) mantêm o tônus cardiovascular, por meio de ação inibitória; 5) atuam no sistema nervoso central, em diversas funções; 6) regulam as respostas imunes e inflamatórias, tendo potente efeito imunossupressor e anti-inflamatório (NICOLAIDES *et al*, 2014).

3.1 Sono e cortisol

A liberação normal de cortisol no organismo segue um ritmo circadiano, em que o pico ocorre no início da manhã, decrescendo ao longo do dia e atingindo o ponto mais baixo (“*nadir*”) por volta de meia-noite, coincidindo assim com o início do período de sono profundo (NREM). Estudos relatam que a privação de sono altera esse ritmo, fazendo com que haja um aumento na liberação de cortisol ao anoitecer, quando normalmente deveria estar em declínio, próximo ao seu nadir. Aumento nos níveis de cortisol está relacionado ao decréscimo da atividade imune. A privação parcial de sono, que acarreta elevação dos níveis de mediadores de estresse, também pode influenciar a proliferação de leucócitos. Um cochilo composto de sono de ondas lentas, após o meio-dia, é capaz de reduzir o estresse, pela inibição do eixo HPA e consequente decréscimo dos níveis de cortisol, sendo interessante notar que esse decréscimo coincide com a redução circadiana do cortisol (FARAUT *et al*, 2012). Ainda segundo estes autores, o mencionado cochilo, quando precede o sono de recuperação, é capaz de influenciar o aumento na taxa de leucócitos.

Um estudo realizado por WRIGHT JR. *et al* (2015) sobre a influência do desalinhamento circadiano crônico e a privação de sono aguda sobre o cortisol, o estresse e as proteínas inflamatórias, em seres humanos, constatou que a privação aguda de sono provocou aumento na taxa de cortisol e estresse e que o desalinhamento circadiano crônico elevou as taxas plasmáticas de fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina 10 (IL-10) e proteína C-reativa (CRP). Ficou demonstrado, portanto, que a privação total de sono e o desalinhamento circadiano crônico modulam os níveis de cortisol e que o desalinhamento circadiano crônico aumenta as concentrações plasmáticas de proteínas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.

O excesso de cortisol em tecidos-avos, denominado estado hipercorticóide, decorrente de privação de sono ou desalinhamento circadiano, a que estão sujeitos os trabalhadores noturnos e trabalhadores por turnos – acarretando dessincronia entre o relógio circadiano e o eixo HPA –, está na base do desenvolvimento de doenças imunes e metabólicas, além do aumentar o risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC), hiperglicemia, acúmulo mórbido de gordura visceral, hipertensão, depressão, distúrbios de humor e aprendizado (NICOLAIDES *et al*, 2014).

4. Restrição de sono e doença cardiovascular

Segundo FARAUT *et al* (2012), a evidência de que a inflamação local e de baixo grau e a inflamação sistêmica ocorrem em todos os estágios da aterogênese, levou à descoberta de novos indicadores de risco cardiovascular, entre os indicadores de risco podemos citar: a contagem de leucócitos, níveis de proteína C-reativa (CRP/proteína hepática marcadora da fase inflamatória aguda), IL-6 e mieloperoxidase (MPO). Todos apresentam níveis aumentados após a privação de sono. A reiterada privação aguda de sono, como ocorre com os trabalhadores noturnos e trabalhadores por turnos, pode resultar na progressiva elevação da contagem de neutrófilos e outros leucócitos e, em longo prazo, elevar o risco de patologias cardiovasculares. A contagem de leucócitos pode prever infarto do miocárdio. A restrição de sono crônica também acarreta elevação dos níveis de MPO, enzima encontrada nos neutrófilos e potente agente aterogênico, associado a eventos cardiovasculares. A elevação dos níveis de CRP, uma citocina pró-inflamatória, também é um preditor de eventos cardiovasculares em pessoas assintomáticas e saudáveis, assim como as citocinas IL-6 e TNF- α . O déficit de sono acumulado durante anos pode gerar efeitos deletérios graduais e cumulativos na saúde cardiovascular, estando associado à calcificação coronária. A restrição de sono e a recuperação insuficiente provocam hiperatividade do sistema nervoso simpático e do eixo do estresse. A deformação vascular por estresse, exacerbada pelo aumento da pressão sanguínea, leva à inflamação da parede vascular, induzindo à potencial produção de mediadores inflamatórios endoteliais. Cortisol e catecolamina, mediadores de estresse, podem mobilizar leucócitos na circulação sanguínea. Entre os leucócitos, a degranulação dos neutrófilos pode desencadear uma explosão oxidativa e liberar marcadores de estresse oxidativo. Cochilos e sono de ondas lentas podem romper a resposta ao estresse, reduzindo o nível de cortisol e a subsequente ativação de leucócitos. Catecolamina pode aumentar a expressão de fator de transcrição kappa-beta nuclear (NF- $\kappa\beta$), promotor da síntese de citocinas pró-inflamatórias. Todas essas vias, fisiopatologicamente alteradas, subsequentes à restrição de sono, contribuem para um estado pró-inflamatório crônico, levando ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares (**Fig. 13**). Portanto, a restrição de sono, a que estão sujeitos os trabalhadores noturnos e por turnos, contribui para o agravamento do risco de doença cardiovascular.

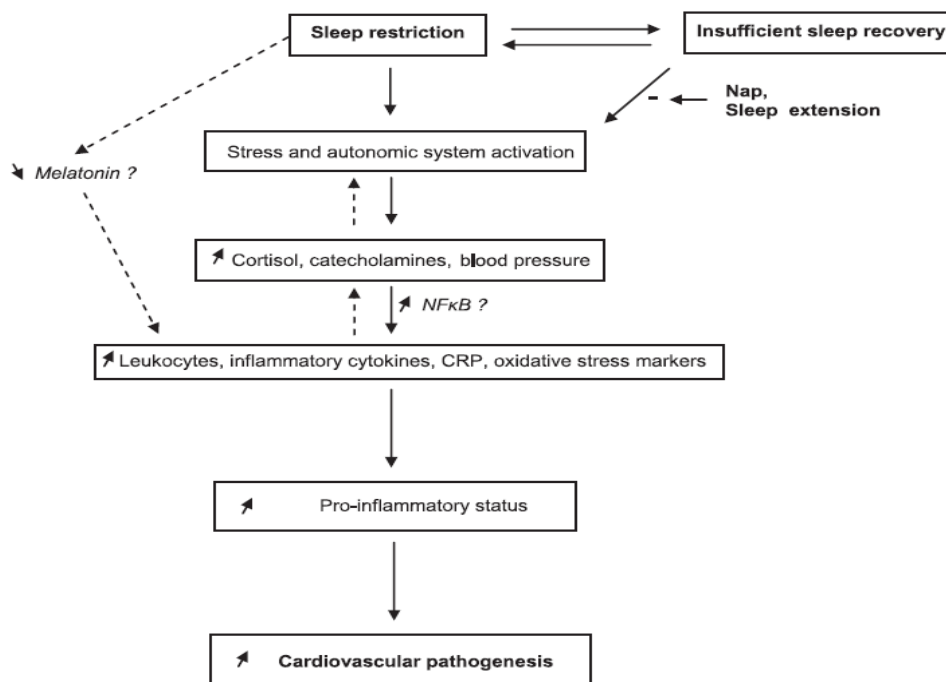


Fig. 13 – Vias potenciais pelas quais a restrição de sono e a recuperação insuficiente podem levar às patologias cardiovasculares (FARAUT *et al*, 2012):

5. Sono, hormônios e metabolismo

A atividade hormonal no organismo também sofre grande influência dos ciclos circadianos. Por exemplo: o metabolismo do hormônio do crescimento, da melatonina, do cortisol, da leptina e da grelina, varia de acordo com o ciclo claro-escuro. Do mesmo modo, o metabolismo da glicose e dos lipídios tem um controle endógeno sujeito aos ritmos circadianos, que quando rompidos podem gerar deficiência na homeostasia dessas substâncias, inversão nos ritmos do cortisol e da melatonina e dos chamados “genes-relógio”. Portanto, os distúrbios do sono, como aqueles a que estão sujeitos os trabalhadores noturnos e trabalhadores por turnos, exercem um impacto negativo sobre o metabolismo, podendo estar associados à ocorrência de diabetes, resistência à insulina, desequilíbrio hormonal, distúrbios de apetite e obesidade (KIM *et al*, 2015).

A retina dos mamíferos recebe informação luminosa e a transmite ao núcleo supraquiasmático do hipotálamo (SCN), através do trato retino-hipotalâmico. O relógio

circadiano central, no SCN transmite esses estímulos ambientais aos relógios circadianos periféricos, que controlam vários tecidos diferentes, via sinais comportamentais, neuronais e hormonais. O SCN se comunica pelo sistema de relógios periféricos com o fígado, tecido adiposo, estômago, adrenal e intestino, para gerar os ritmos plasmáticos de glicose, leptina, glicocorticoides, grelina e ácidos graxos livres (FFA), que são opostos nas espécies diurnas e noturnas. (JHA et al, 2015).

Em condições consideradas normais, os níveis de hormônio do crescimento (GH) aumentam durante o sono e o seu pico ocorre, inclusive, logo após o início do sono. O hormônio tireo-estimulante (TSH) alcança a maior concentração no meio da noite e a menor concentração no meio da tarde. Grelina e leptina são, respectivamente, promotor e supressor da fome, ou da ingestão de alimentos, sendo que a grelina atinge o seu pico nos horários habituais das refeições e decresce logo em seguida. A oscilação da taxa de glicose, por sua vez, está sujeita, além do ritmo circadiano, a diversos fatores, como a atividade física, tendo sido relatada, inclusive, uma relação entre glicose e melatonina. A homeostasia da glicose está sujeita ao relógio circadiano dos hepatócitos, assim como à coordenação de fatores exógenos (como a ingestão de alimentos) e fatores endógenos (como a gliconeogênese). Por fim, o metabolismo dos lipídios também está sujeito aos ritmos circadianos, cuja ruptura pode inclusive promover o acúmulo de triglicerídeos no tecido adiposo branco e causar hipertrofia dos adipócitos (KIM *et al*, 2015).

A **figura 14** apresenta a relação entre os ritmos metabólicos e hormonais e o ciclo circadiano em espécies diurnas e noturnas.

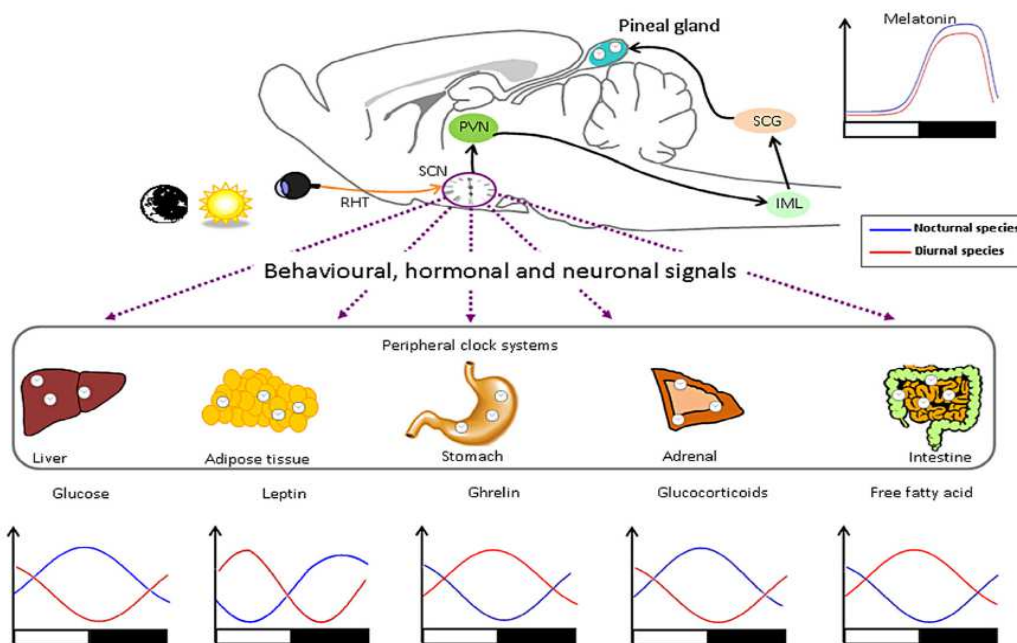


Fig. 14 – Relação entre os ritmos metabólicos e hormonais e o ciclo circadiano em espécies diurnas e noturnas (JHA *et al*, 2015): Os ritmos noturnos são baseados em dados de ratos e camundongos. Glicose diurna e ritmo da leptina são baseados em ratos diurnos. Glicocorticoides diurnos, grelina e FFA são baseados em dados de humanos.

A privação aguda de sono pode induzir à desregulação do apetite, aumento do risco de obesidade, de resistência à insulina, intolerância à glicose e diabetes mellitus. Em pacientes com distúrbios de sono, o possível déficit cumulativo de sono pode aumentar a atividade do sistema nervoso simpático e do cortisol no final da tarde, podendo acarretar resistência à insulina, ganho de peso e diabetes. O desalinhamento circadiano, por sua vez, sujeita os trabalhadores noturnos, ou por turnos, à redução da taxa de melatonina e deficiência de cortisol, em relação aos trabalhadores diurnos, podendo aumentar o risco de carcinogênese (KIM *et al*, 2015).

6. Sono e obesidade

MARKWALD *et al* (2013) apresentaram evidências da relação existente entre sono e metabolismo energético, concluindo que há mecanismos metabólicos e comportamentais pelos quais o sono insuficiente pode contribuir para o ganho de peso e a obesidade.

A diminuição do tempo de sono, ao longo de cinco dias, aumenta a necessidade energética e a ingestão de alimentos, nesse período, principalmente de carboidratos, se torna maior do que a quantidade de energia necessária, não obstante os hormônios da fome e da saciedade sinalizem que a alimentação está excessiva. Alterações circadianas relativas ao tempo de dormir e acordar podem ter contribuído para a alteração dos padrões de alimentação durante o sono insuficiente.

Aparentemente, o aumento da ingestão de alimentos parece ser uma adaptação fisiológica para prover o corpo com a energia necessária para suportar a vigília. Já o aumento desproporcional da quantidade de comida, em relação ao custo energético decorrente da perda de sono, pode decorrer de um ambiente “obesogênico”, ou seja, da facilidade de obtenção de comida. Como o excesso alimentar costuma ocorrer à noite, também é possível que haja alteração nos mecanismos cerebrais envolvidos na alimentação não homeostática, como humor, conforto e pouca restrição alimentar.

7. Sono e diabetes tipo 2

A perturbação do controle circadiano ou da sua coordenação em relação ao ciclo comportamental e ambiental, como ocorre no caso do trabalho por turnos, refeições tardias, ou alterações genéticas, resulta na deficiência de controle da glicose e no aumento do risco de diabetes tipo 2 (QIAN e SCHEER; 2016). Um aumento significativo nos níveis de glicose foi observado no período habitual de sono, em que os sujeitos do estudo foram mantidos em vigília. Como esse aumento ocorreu na ausência de sono ou de ciclos de alimentação e jejum, o resultado aponta para uma regulação circadiana do nível de glicose plasmática em humanos. Distúrbios de sono são conhecidos por resultarem em deficiência na tolerância à glicose e aumento do risco de diabetes. Em longo prazo, a restrição de sono também pode contribuir para a obesidade, outro fator de risco para o aparecimento da resistência à insulina.

8. Sono, memória e aprendizagem

A memória e a aprendizagem são processos pelos quais o organismo extrai e mantém informações ambientais relevantes, possibilitando o surgimento de respostas adaptativas sustentáveis. Apesar das alterações ambientais, o organismo é capaz de aprender e acumular memórias, extraindo e armazenando características invariáveis desses estímulos, estabilizando-as e fornecendo respostas efetivas. A memória é subdividida em três processos distintos: a) codificação, que é a captação e o armazenamento de uma informação, formando uma representação celular; b) consolidação, que é a transformação de uma memória inicialmente frágil em uma representação celular estável e de longo prazo; c) recuperação, que é a reativação de uma memória armazenada, possibilitando a execução de uma resposta adaptativa em contextos ambientais apropriados (WESTERMANN *et al*, 2015).

Uma das principais regiões do cérebro responsáveis por estas funções cognitivas é uma estrutura denominada hipocampo, que além de processar a memória e o aprendizado, também funciona na codificação espacial e na regulação dos comportamentos emocionais.

Segundo KREUTZMANN *et al* (2015), há um consenso de que o sono beneficia a plasticidade neuronal e os processos cognitivos. A privação de sono, por sua vez, resulta em deficiência de memória e aprendizado. Segundo esses autores, o hipocampo é uma estrutura particularmente vulnerável às consequências decorrentes dos distúrbios relacionados ao sono. A privação de sono anterior à introdução de uma nova tarefa dificulta a fase de codificação e a privação posterior dificulta a fase de consolidação. A privação de sono também interfere no processo denominado potenciação de longo prazo (LTP), que consiste no fortalecimento das sinapses neuronais, que são a base da formação de novas memórias. O acúmulo de adenosina, resultante do excesso do período de vigília, ativa o receptor A1, reduzindo a excitabilidade da região hipocampal. Outro fenômeno decorrente da privação de sono é a supressão da sinalização do AMP cíclico, envolvido no processo de energia e transcrição celular e, por consequência, afeta a plasticidade neuronal e os processos de memória. A privação de sono também afeta a expressão e a funcionalidade de receptores de glutamato no hipocampo, além de afetar a liberação do próprio glutamato, prejudicando a potenciação de longo prazo e a

formação de memória espacial. Além disso, pode afetar a fosforilação da proteína CREB no hipocampo, que também atua nos processos de memória e aprendizagem. Como o hipocampo possui células-tronco, capazes de induzir a proliferação neuronal mesmo na idade adulta, a privação crônica de sono afeta a neurogênese hipocampal, inibindo a proliferação e a sobrevivência de novas células. A privação crônica de sono também acarreta a redução do volume hipocampal, pois além de afetar a neurogênese, causa alterações morfológicas. Embora esse último mecanismo não seja bem conhecido, as hipóteses são de aumento da apoptose, redução da geração de novas células, atrofia dendrítica e perda de sinapses. Portanto, o sono insuficiente pode contribuir para distúrbios cognitivos e doenças psiquiátricas, como a depressão.

A figura 15 ilustra as possíveis consequências da privação de sono nos processos cognitivos:

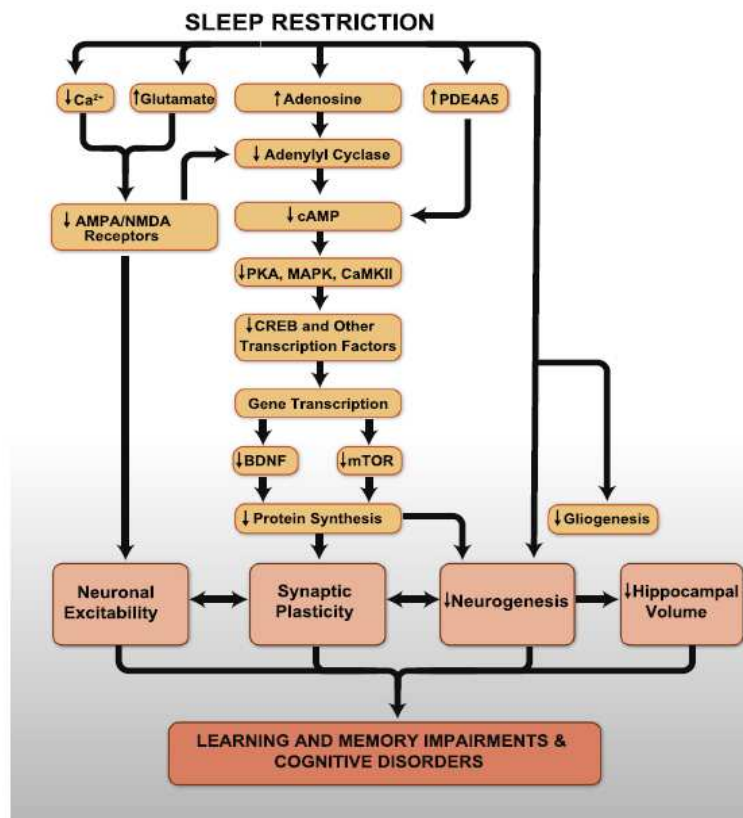


Fig. 15 – Potenciais mecanismos pelos quais a privação de sono induz deficiências nas funções cognitivas (KREUTZMANN *et al*, 2015): A privação de sono suprime a sinalização cAMP-PKA, que pode afetar diretamente a expressão e a função dos receptores de glutamato e a redução da atividade de transcrição de fatores como CREB. Isso leva à alteração da expressão gênica e da síntese de proteínas, afetando a plasticidade neuronal envolvida na aprendizagem e na formação de memórias. Restrição ou privação crônica de sono podem finalmente suprimir a neurogênese e acarretar alterações estruturais no cérebro, podendo contribuir para o desenvolvimento de distúrbios cognitivos.

9. Sono e memória imune

Existem semelhanças nos processos de formação de memórias comuns (psicológicas) e memórias imunes (imunidade adaptativa) durante o período de sono, ocasião em que ocorre a consolidação das memórias (WESTERMANN *et al*, 2015). Com efeito, o sistema imune também forma memórias de longo prazo, mediante o armazenamento de características-chaves dos antígenos, para que os linfócitos T e B estejam aptos a responder rapidamente e de maneira mais eficiente, ao reencontrarem o antígeno (**Figura 16**). Considerando que a capacidade de armazenamento de memórias é limitada nos dois sistemas, a consolidação, que ocorre durante o sono, abstrai a essência dessas memórias, para proceder ao armazenamento de longo prazo.

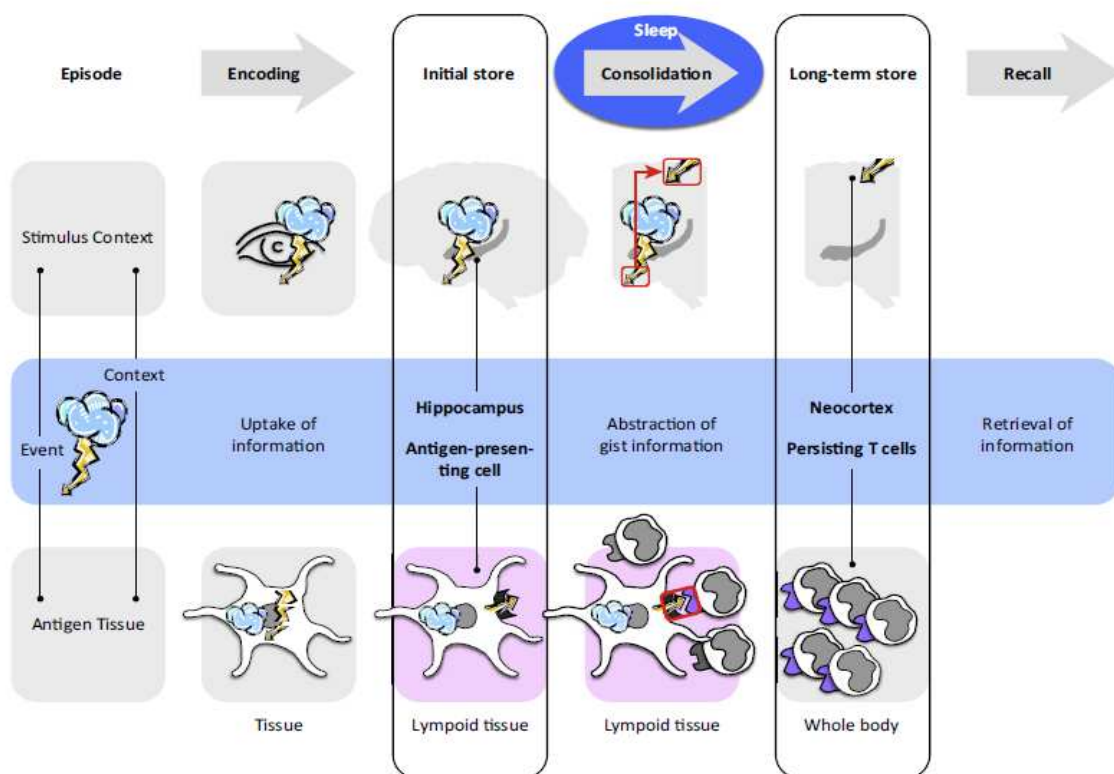


Figura 16: Modelo de formação de memória no SNC e no sistema imune (WESTERMANN *et al*, 2015).

A figura mostra que, em ambos os domínios (psicológico e imunológico), a formação de memória a longo prazo é estabelecida como um processo de consolidação do sistema, em que um episódio consistindo em um evento (relâmpago), juntamente com informações de contexto (nuvem) é codificado em um armazenamento inicial.

Durante a consolidação subsequente, que ocorre durante o sono, as representações de memória são reativadas. Isso envolve um aumento no fluxo de informações, reativadas do armazenamento inicial para o armazenamento de longo prazo, em que partes das representações de memória são gradualmente redistribuídas de tal maneira que, preferencialmente, estabeleçam-se em locais de armazenamento de longo prazo. Algumas representações permanecem no sistema de armazenamento inicial. Durante o processo de redistribuição, a representação é transformada pela sua essência (o relâmpago, enquadrado em vermelho), depois abstraída e os detalhes contextuais são, em sua maioria, esquecidos.

No domínio psicológico (linha superior), o armazenamento inicial é representado pelo hipocampo (no caso da memória declarativa) e o armazenamento em longo prazo, por redes extra-hipocampais, principalmente neocorticais.

No sistema imune (linha inferior), o armazenamento inicial é representado principalmente por células apresentadoras de antígeno (APCs) que captam antígenos (eventos) em tecidos específicos (contexto) e migram para tecidos linfoides, para apresentar, na sua superfície, os peptídeos derivados do antígeno no sulco das moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) isto é, nos epítomos. Durante a consolidação, informações antigênicas e de contexto (sob a forma de moléculas co-estimulatórias) são reativadas para ativar células T, que expressam receptores de células T (TCRs) em epítomos estruturalmente apropriados. As células T ativadas proliferam para formar células T persistentes, que representam armazenamento imune em longo prazo (WESTERMANN *et al*, 2015).

PARTE III

TRABALHO NOTURNO: PRIVAÇÃO DE SONO, DESALINHAMENTO CIRCADIANO E PATOLOGIAS RELACIONADAS

1. Trabalho noturno

No mundo, estima-se que 15 % a 20% dos trabalhadores tenham jornada laboral no turno da noite, ou seja, fora do período compreendido entre 7h00 e 18h00, sendo este modelo mais evidente nas seguintes atividades (WRIGHT JR. *et al.*, 2012):

Tipo de atividade	Percentual de trabalhadores noturnos
Serviços de segurança	50,4%
Serviços de alimentação	49,4%
Serviços de transporte	29%
Serviços de apoio à saúde	27,9%
Serviços de cuidados pessoais	27,6%
Serviços técnicos de saúde	24%
Produção	24%
Vendas	23,3%

Tabela 3: percentual de trabalhadores noturnos por atividade (WRIGHT JR. *et al.*, 2012).

No Brasil, a legislação considera noturno o trabalho realizado entre 22h00 e 5h00 para os trabalhadores regidos pela CLT (Consolidação das Leis do Trabalho) e para os trabalhadores da agricultura; e das 21h00 às 4h00 para os trabalhadores da pecuária (Lei nº 5889/1973). Esse modelo pode ser executado total ou parcialmente no turno da noite, de modo permanente, ou seja, o trabalhador atuará em turno fixo, abrangendo todas as horas noturnas ou parte delas, ou ainda sob a forma de revezamento, sistema em que as empresas periodicamente trocam os turnos de trabalho dos seus empregados, alternando os seus horários entre noturnos e diurnos. No presente trabalho, a denominação genérica de trabalho noturno abrange todas estas formas.

O trabalho noturno, ou por turnos, apesar de ser uma realidade na economia atual, também é um fator que tem sido associado à perda, interrupção, ou restrição do sono e, como visto no presente estudo, a restrição de sono e o desalinhamento circadiano podem interferir no sistema imune e desencadear ou agravar diversas patologias.

2. Trabalho noturno, fadiga e seus efeitos na função imune

Um estudo prévio com enfermeiras, que trabalhavam em regime de turnos diurnos e noturnos em um hospital do Japão, constatou que esse tipo de trabalho exerce efeitos deletérios sobre as funções das células NK, que participam da resposta imune inata por meio da destruição de células infectadas por patógenos (NAGAI *et al.*; 2011). A supressão crônica da atividade das células NK pode ser uma das variáveis da relação existente entre trabalho noturno e câncer.

Segundo os mesmos autores, um estudo semelhante, realizado anteriormente, constatou que o elástico do intervalo entre os turnos e a introdução de um turno intermediário podem minimizar os impactos negativos do trabalho por turnos.

Considerando essas evidências, é necessária uma gestão adequada do sistema de trabalho por turnos, pois a redução do nível de fadiga dos trabalhadores é fundamental para reduzir os riscos à saúde, inclusive o risco de câncer.

3. Trabalho noturno e estresse ocupacional

Maior incidência de estresse ocupacional ocorre entre policiais que trabalham no turno da noite, em relação aos que se ativam no turno diurno. A amostra contou com 365 policiais, com idades entre 27 e 66 anos, separados de acordo com os turnos dominantes de trabalho, conforme a seguinte escala: 1) 4h00 às 11h59; 2) 12h00 às 19h59; 3) 20h00 às 3h59. Os trabalhadores noturnos reportaram maior ocorrência de eventos estressantes, seja por pressão profissional ou administrativa, seja por perigo físico ou psicológico. Tais diferenças não estavam relacionadas ao sexo, à idade, à etnia, ou à patente (MA *et al.*, 2015).

Outro estudo avaliou o estresse ocupacional, a qualidade de vida e a autopercepção da saúde entre 266 enfermeiras que trabalham por turnos em um hospital de Taiwan (LIN *et al.*, 2014). Os autores constataram que, em longo prazo, o trabalho noturno afeta, de modo geral, a saúde física e mental, além do quê, há uma relação inversa entre estresse

ocupacional e qualidade de sono e uma relação direta entre estresse ocupacional e autopercepção do estado de saúde.

4. Trabalho noturno, sono e controle cardíaco pelo sistema nervoso autônomo

Um estudo constatou que a perda de sono está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade ligadas ao risco cardiovascular (TOBALDINI *et al*, 2013). É sabido que a restrição crônica de sono afeta o controle cardiovascular autônomo e a resposta inflamatória. Porém, em relação à restrição aguda de sono, decorrente de trabalho no turno da noite, há poucos dados disponíveis acerca da resposta dos estressores.

Os sujeitos da pesquisa foram médicos residentes em uma clínica, os quais participaram de testes e exames coletados antes e após uma noite de plantão, ocasião em que ocorreu a restrição aguda de sono. Foram medidas a taxa de variação cardíaca, a variação da pressão sanguínea e a sensibilidade barorreflexa, bem como os hormônios plasmáticos epinefrina, norepinefrina, cortisol, renina, aldosterona e citocinas anti-inflamatórias.

Após a privação aguda de sono, decorrente do trabalho noturno, houve aumento significativo da modulação cardíaca simpática, redução da amplitude da resposta autonômica aos estímulos gravitacionais e alteração do perfil imune pró-inflamatório, com aumento das taxas de IFN- γ , independentemente da ativação do eixo HPA (que controla o estresse endócrino).

5. Trabalho noturno e estresse neuroendócrino, imune e oxidativo

Os trabalhadores noturnos apresentam aumento dos níveis de estresse neuroendócrino, das respostas imunes não específicas e do status pró-oxidativo, em decorrência do desalinhamento circadiano e da restrição de sono a que estão submetidos, havendo uma possível relação, como mediadores biológicos, com o aumento dos riscos cardiovasculares e de câncer (FARAUT *et al*, 2013).

Estudos evidenciam que o trabalho noturno pode desencadear uma dessincronia nos ritmos biológicos naturais (ciclos circadianos – Fig. 18), que aliada a outros fatores comportamentais, aumenta o nível de cortisol (GOICHOT *et al*, 1998) e catecolaminas (SCHEER *et al*, 2009)), o que significa uma elevada resposta aos estressores e uma desregulação do eixo HPA, que é o eixo neuroendócrino de resposta ao estresse .

Do ponto de vista neuroimune, evidências mostram uma redução na proliferação de linfócitos entre trabalhadores noturnos, em relação aos trabalhadores diurnos. Outro estudo demonstrou a redução da atividade das células NK entre trabalhadores noturnos (OKAMOTO *et al*, 2008). A contagem de leucócitos, marcadores inflamatórios de aterosclerose, também se mostrou maior entre trabalhadores noturnos, da mesma forma que a contagem de proteína C-reativa, outro marcador inflamatório (BURGUEÑO *et al*, 2010).

Estudos também caracterizam o trabalho noturno como um estressor oxidativo, dado o aumento de marcadores de estresse oxidativo danoso ao DNA (8-OH-dG). Após o turno de trabalho noturno, observou-se uma redução dos antioxidantes no plasma dos sujeitos participantes (ISHIHARA *et al*, 2008).

Em resumo, o trabalho noturno pode agir como um estressor capaz de favorecer o desenvolvimento de doença cardiovascular. Além disso, o envelhecimento, a potencial redução dos efeitos protetivos da melatonina como antioxidante e a alta prevalência de comorbidades cardiovasculares (obesidade, diabetes e aterosclerose) podem agir conjuntamente entre esses trabalhadores, para torná-los mais sensíveis aos efeitos do estresse oxidativo. A redução da imunidade (células NK) e dos antioxidantes (melatonina) e o aumento das espécies reativas de oxigênio podem contribuir para o desenvolvimento de câncer (**Fig. 17**).



Fig. 17 - Potenciais caminhos fisiopatológicos pelos quais o trabalho noturno pode levar ao risco cardiovascular e à oncogênese (FARAUT et al, 2013).

6. Trabalho noturno e obesidade

Há evidências de uma associação significativa entre qualidade de sono e obesidade (KO, Sang Baek; 2013). A má qualidade de sono, devida ao trabalho noturno, rompe o ciclo circadiano, causando mudanças negativas nos biomarcadores inflamatórios, neuroendócrinos e antioxidantes, podendo assim contribuir para o aumento do risco de obesidade.

O mecanismo biológico através do qual a falta de sono resulta em obesidade pode ser explicado pela quebra do ciclo circadiano, devida à inversão do dia pela noite. O relógio

biológico central, localizado no núcleo supraquiasmático, controla os relógios periféricos, que por sua vez controlam a secreção de glicocorticoides, melatonina e outros mediadores. Além disso, a supressão do sono reduz os níveis plasmáticos de leptina e aumenta os níveis de grelina. Portanto, a falta de sono leva à ativação do eixo HPA e à desregulação do sistema nervoso autônomo, causando alterações hormonais, levando à redução da secreção de melatonina e, por conseguinte, gerando mudanças metabólicas, que levam à resistência à insulina, aumento de citocinas pró-inflamatórias e do estresse oxidativo, donde pode resultar o aumento da obesidade (KO, Sang Baek; 2013).

7. Trabalho noturno e síndrome metabólica

A síndrome metabólica é caracterizada pelo aparecimento de um conjunto de fatores, quais sejam: obesidade, pré-hipertensão arterial, hiperglicemia, taxa reduzida de HDL e taxa aumentada de triglicérides, agravando o risco de doenças cardíacas, AVC e diabetes mellitus tipo II.

Um estudo feito no Japão por KAWABE *et al* (2014) constatou a existência de uma relação significativa da incidência de síndrome metabólica entre trabalhadores por turnos, quando comparados com os trabalhadores diurnos.

8. Trabalho noturno e prejuízos cognitivos

Uma significativa redução no desempenho cognitivo dos trabalhadores noturnos foi constatada, em relação aos trabalhadores diurnos (ÖZDEMİR. *et al*, 2013).

Existem testes neuropsicológicos que são aplicados para avaliar processos de memória e aprendizado. O teste WMS-R (*Wechsler Memory Scale – Revised*) avalia a memória verbal dos sujeitos, por meio da reprodução de uma história que lhes foi contada. O teste AVLT (Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal), por sua vez, visa avaliar a memória episódica, por meio da aprendizagem e rememoração de um novo conteúdo.

Em comparação com os trabalhadores noturnos, os trabalhadores diurnos alcançaram escores significativamente maiores nos testes de memória verbal, atenção, concentração e intervalos de dígitos do teste WMS-R. Da mesma forma, os trabalhadores diurnos alcançaram escores significativamente maiores do que os trabalhadores noturnos, no teste AVLT de memória imediata e de aprendizagem total (ÖZDEMİR. *et al*, 2013).

9. Transtorno do trabalho noturno

Segundo estudo de WRIGHT JR. *et al* (2013), os critérios de diagnóstico do transtorno do trabalho noturno, segundo a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono – 2ª Edição (ICSD-2), são os seguintes: a) Insônia, ou sonolência excessiva temporária, associada a um horário de trabalho recorrente, que se sobrepõe à necessidade de sono habitual; b) Sintomas associados aos horários de trabalho noturno por pelo menos um mês; c) Actigrafia ou monitoramento de sono por pelo menos 7 dias demonstrando insônia e desalinhamento circadiano; d) Distúrbio não associado a outro tipo de distúrbio de sono, condição mental, condição médica, uso de substância ou medicamento. Algumas características podem ser auxiliares do diagnóstico: 1) alterações matinais podem estar associadas à dificuldade de iniciar o sono ou a vigília; 2) alterações tardias permanentes podem estar associadas à dificuldade de iniciar o sono; 3) ocorrência habitual de sonolência excessiva durante o turno de trabalho, principalmente à noite, comumente seguida por uma necessidade de cochilo e déficit nas habilidades mentais; 4) redução da condição de alerta, não exclusivamente no trabalho, mas de modo que afete o desempenho, com risco para a segurança; 5) a maior parte do tempo livre é utilizada na busca pela recuperação do sono perdido; 6) aumento da irritabilidade.

Quanto ao tratamento para o transtorno, os trabalhadores noturnos podem receber uma educação para lidar com os momentos de vulnerabilidade e déficit de desempenho, meios de promover a vigília (como cochilos), melhorar o sono (boas práticas comportamentais) e práticas de boa saúde (dieta, atividade física e sono adequado).

O transtorno do trabalho noturno pode ser acompanhado de outras comorbidades, como transtornos psiquiátricos, entre outros, e que o tratamento global dessas patologias, inclusive por meios farmacológicos, pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Segundo os autores, não há consenso sobre o percentual de incidência do transtorno entre os trabalhadores noturnos

CONCLUSÃO

É crescente o número de pesquisas e publicações científicas que convergem no sentido de reconhecer o papel fundamental do sono na manutenção da homeostasia do organismo, incluindo a função imune, a reação ao estresse e os sistemas nervoso, cardiovascular e metabólico. Esses estudos têm focado nos efeitos imunofisiológicos da privação do sono e do desalinhamento circadiano, apresentando fortes evidências de que ambos podem acarretar danos à saúde, com possíveis efeitos sobre a imunidade, o estresse neuroendócrino e oxidativo, câncer, doença cardiovascular, obesidade, síndrome metabólica transtornos de humor e distúrbios cognitivos.

Devido ao seu regime de trabalho, os trabalhadores noturnos estão mais suscetíveis à privação de sono e ao desalinhamento circadiano e, conseqüentemente, aos seus possíveis efeitos, que podem ir além dos danos à saúde.

É preciso delinear e dimensionar as reais necessidades de se manter o trabalhador sob trabalho noturno e em quais atividades esse regime é, de fato, imprescindível. Além disso, é necessário promover, além de políticas públicas, políticas organizacionais, no âmbito das empresas, a fim de evitar ou minimizar os impactos do trabalho noturno, que podem vir a onerar sobremaneira tanto os sistemas de saúde pública e de previdência social, como produzir impactos negativos de ordem social, financeira e familiar.

Portanto, o tema ganha relevância, chamando a atenção para a necessidade de mais estudos nessa área, existindo uma vasta possibilidade de linhas de pesquisas a serem exploradas, a exemplo da comparação entre a arquitetura e a qualidade do sono diurno, em relação ao sono noturno.

Pesquisas em outras áreas, como as sociais, econômicas, psicológicas e jurídicas, também são bem vindas e absolutamente necessárias, pois, por meio de uma abordagem global dos efeitos do trabalho noturno, será possível avaliar as suas reais dimensões, a fim de serem repensadas as efetivas necessidades desse regime de trabalho, cujos prejuízos, possivelmente, transcendem os limites dos danos à saúde individual, alastrando-se de várias formas para toda a sociedade.

REFERÊNCIAS

BROWN, Ritchie; BASHEER, Radhika; McKENNA, James T.; STRECKER, Robert E.; and McCARLEY, W. Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews*. Jul 2012, Vol. 92(3), pp. 1087-1187.

BURGUEÑO, Adriana; GEMMA, Carolina; GIANOTTI, Tomas Fernández; SOOKOIAN, Silvia; PIROLA, Carlos Jose. “Increased levels of resistin in rotating shift workers: A potential mediator of cardiovascular risk associated with circadian misalignment”. *Atherosclerosis* 210 (2010) 625-629.

CALVO, Juan R.; GONZALEZ-YANEZ, C.; MALDONADO, M. D. “The role of melatonina in the cells of the innate immunity: a review”. *Journal of Pineal Research*, 2013; 55: 103-120.

CURTIS, Anne M.; BELLET, Marina M.; SASSONE-CORSI, Paolo; O’NEIL, Luke A. J. “Circadian clock proteins and immunity”. *Immunity* 40; Fev. 2014, 178-.

EISMANN, Emily A.; LUSH, Elizabeth; SEPHTON, Sandra E. “Circadian effects in cancer-relevant psychoneuroendocrine and immune pathways”. *Science Direct Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35 963-976.

EMENS, Jonathan S. and BURGESS, Helen J. “Effect of Light and Melatonin and Other Melatonin Receptor Agonists on Human Circadian Physiology”. *Sleep Med Clin.*, 10 (2015) 435–453.

FARAUT, Brice; BAYON, Virginie; LÉGER, Damien. “Neuroendocrine, immune and oxidative stress in shift workers”. *Sleep Medicine Reviews* 17 (2013) 433-444.

FARAUT, Brice; BOUDJELTIA, Karim Zouaoui; VANHAMME Luc; KERKHOLFS, Myriam. “Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery”. *Sleep Medicine Reviews* 16 (2012) 137-149.

FRAIGNE, Jimmy J.; GRACE, Kevin P.; HORNER, Richard L.; and PEEVER, John. "Mechanisms of REM sleep in health and disease". *Curr Opin Pulm Med.*, 2014, 20:527-532.

GAMALDO, Charlene E.; SHAIKH, Annum K.; McARTHUR, Justin C. "The Sleep-Immunity Relationship". *Neurol Clin* 30 (2012) 1313-1343.

GILLETTE, Martha U.; McARTHUR, Angela J. "Circadian actions of melatonin at the suprachiasmatic nucleus". *Behavioural Brains Research*, 73 (1996) 135-139.

GOICHOT, Bernard; WEIBEL, Laurence; CHAPOTOT, Florian; GRONFIER, Claude; PIQUARD, François; BRANDENBERGER, Gabrielle. "Effect of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock". *The American Physiological Society*, 1998, 275 (38) E243-E248.

HORNE, Jim. "Why REM Sleep? Clues beyond the laboratory in a more challenging world". *Biological Physiology*. (2013) 92, 152-168.

IBARRA-CORONADO, Elizabeth G.; PANTALEÓN-MARTINEZ, Ana Ma.; VELAZQUÉZ-MOCTEZUMA, Javier; PROSPÉRO-GARCÍA, Oscar; MÉNDEZ-DÍAZ, Mónica; PÉREZ-TAPIA, Mayra; PAVÓN, Lenin; MORALES-MONTOR, Jorge. "The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections". *Journal of Immunology Research*, vol. 2015.

INUTSUKA, Ayumu e YAMANAKA, Akihiro. "The physiological role of orexin/hypocretin neurons in the regulations of sleep/wakefulness and neuroendocrine functions". Mar 2013, Vol 4 (art. 18).

ISHIHARA, Itsuko; NAKANO, Masahiro; IKUSHIMA, Miharu; HARA, Yoshiko; YOSHIMINE, Toshiko; HARAGA, Miki; NAKATANI, Junko; KAWAMOTO, Rieko; KASAI, Hiroshi. "Effect of Work Conditions and Work Environments on the Formation of 8-OH-dG in Nurses and Non-Nurse Female Workers". *UOEH* 30 (3): 293-308 (2008).

JHA, Pawan Kumar; CHALLET, Etienne; KALSBECK, Andries. "Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals". *Molecular and Cellular Endocrinology* 418 (2015) 74-88.

KAWABE, Yure; NAKAMURA, Yasuyuki; KIKUCHI, Sayuri; MURAKAMI, Yoshitaka; TANAKA, Taichiro; TAKEBAYASHI, Toru; OKAYAMA, Akira; MIURA, Katsuyuki; OKAMURA, Tomonori; UESHIMA, Hirotsugu. "Relationship Between Shift Work and Clustering of the Metabolic Syndrome Diagnostic Components". *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2014, vol. 21, n° 7, 703-711.

KIM, Tae Won; JEONG, Jong-Hyun; HONG, Seung-Chul. "The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism". *International Journal of Endocrinology*, vol. 2015, art. 591729.

KIRSZENBLAT, Leonie ; van SWINDEREN, Bruno. "The yin and yang of sleep and attention". *Trends in Neurosciences*. December 2015, Vol. 38 (12), pp.776-786.

KO, Sang Baek. "Night Shift Work, Sleep Quality, and Obesity". *Journal of Lifestyle Medicine* (2013), vol. 3, n° 2, 110-116.

KOVAL'ZON, V. M. "Central Mechanisms of the Sleep-Wakefulness Cycle Control". *Human Physiology*. (2011), Vol. 37, n° 4, pp. 500-508.

KREUTZMANN, J. C.; HAVEKES, R.; ABEL, T.; MEERLO, P. "Sleep Deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function". *Neuroscience* 309 (2015) 173-190.

KRUEGER, James M. "The Role of Cytokines in Sleep Regulation". *Current Pharmaceutical Design*, 2008, 14, 3408-3416.

KRUEGER, James M.; FRANK, Marcos G.; WISOR, Jonathan P.; ROY, Sandip. "Sleep function: Toward elucidating an enigma". *Sleep Medicine Reviews*, 28 (2016) 46-54.

LIN, Shu-Hui; LIAO, Wen-Chun; CHEN, Mey-Yen; FAN, Jun-Yu. “The impact of shift work on nurses, job stress, sleep quality and self-perceived health status”. *Journal of Nursing Management*, 2014, 22, 604-612.

LO, June C.; GROEGER, John A.; NAYANTARA, Santhi; ARBON, Emma L.; LAZAR, Alpar S.; HASAN, Sibah; von SCHANTZ, Malcolm; ARCHER, Simon N.; DIJK, Derk-Jan. “Effects of Partial and Acute Total Sleep Deprivation on Performance across Cognitive Domains, Individuals and Circadian Phase”. *PLOS ONE*, 2012 7(9).

MA, Claudia C.; ANDREW, Michael E.; FEKEDULEGN, Desta; GU, Ja K.; HARTLEY, Tara A.; CHARLES, Luenda E.; VIOLANTI, John M.; BURCHFIEL, Cecil M. “Shift Work and Occupational Stress in Police Officers”. *Safety and Health at Work* 6 (2015) 25-29.

MARKOV, Dimitri; GOLDMAN, Marina; DOGHRAMJI, Karl. Normal Sleep and Circadian Rhythms – Neurobiological Mechanisms Underlying Sleep and Wakefulness. *Sleep Med Clin*, 7 (2012), 417-426.

MARKWALD, Rachel R.; MELANSON, Edward L.; SMITH, Mark R.; HIGGINS, Janine; PERREAULT, Leigh; ECKEL, Robert H.; WRIGHT JR, Kenneth P. “Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain”. *PNAS* (2013) vol. 110, n° 14, 5695-5700.

MÖLLER-LEVET, Carla S.; ARCHER, Simon N.; BUCCA, Giselda; LAING, Emma E.; SLAK, Ana; KABILJO, Renata; LO, June C. Y.; SANTHI, Nayantara; von SCHANTZ, Malcolm; SMITH, Colin P.; DIJK, Derk-Jan. “Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome”. *PNAS*, 25 Feb 2013, E1132-E1141.

MONTI, Jaime M. “The neurotransmitters of sleep and wake, a physiological reviews series”. *Sleep Medicine Reviews*. (2013) 17, 313-315.

MULLINGTON, Janet M.; SIMPSON, Norah S.; MEIER-EWERT, Hans K.; HAACK, Monika. “Sleep loss and inflammation”. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24 (2010) 775-784.

NAGAI, Makie; MORIKAWA, Yuko; KITAOKA, Kazuyo; NAKAMURA, Koshi; SAKURAI, Masaru; NISHIJO, Muneko; HAMAZAKI, Yuko; MARUZENI, Shoko; NAKAGAWA, Hideaki. "Effects of Fatigue on Immune Function in Nurses performing Shift Work". *Journal of Occupational Health*, 2011 (53) 312-319.

NARASIMAMURTHY, Rajesh; HATON, Megumi; NAYAK, Surendra K. LIU, Fei; PANDA, Satchidananda; VERMA, Inder M. "Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines". *PNAS*, 2012, vol. 109, n° 31.

NICOLAIDES, Nicolas C.; CHARMANDARI, Evangelia; CHROUSOS, George P.; KINO, Tomoshige. "Circadian endocrine rhythms: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and its actions". *Annals of the new York Academy of Sciences*, 1318 (2014) 71-80.

OKAMOTO, Hiroteru; TSUNODA, Tooru; TERUYA, Koji; TAKEDA, Nobuo; UEMURA, Takamoto; MATSUI, Tomoko; FUKAZAWA, Shinji; ICHIKAWA, Kaoru; TAKEMAE, Rieko; TSUCHIDA, Kosuke; TAKASHIMA, Yutake. "An Occupational Health Study of Emergency Physicians in Japan: Health Assessment by Immune Variables (CD4, CD8, CD56, and NK Cell Activity) at the Beginning of Work". *Journal of Occupational Health*, 2008, 50: 136-146.

OPP, Mark e KRUEGER, James M. "Sleep and immunity: A growing field with clinical impact". *Brain, Behavior and immunity* 47 (2015) 1-3.

ÖZDEMİR, Pinar Güzel; SELVI, Yavuz; ÖZKOL, Halil; AYDIN, Adem; TÜLÜCE, Yasin; BOYSAN, Murat; BESIROGLU, Lütfullah. "The influence of shift work on cognitive functions and oxidative stress". *Psychiatry Research* 210 (2013) 1219-1225.

POHANKA, Miroslav. "Impact of melatonin on immunity: a review". *Central European Journal of Medicine* 8(4). 2013, 369-376.

POLLMÄCHER, Thomas; MULLINGTON, Janet; KORTH, Carsten; HINZE-SELCH, Dunja. "Influence of host defense activation on sleep in humans". *Advances in Neuroimmunology*, 1995, vol. 5, 155-169.

PORKKA-HEISKANEN, T.; ZITTING, K.-M.; WIGREN, H.-K. "Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances". *Acta Physiologica* 2013, 208, 311-328.

PRESTON, Brian T.; CAPELLINI, Isabella; McNAMARA, Patrick; BARTON, Robert A.; NUNN, Charles L. “Parasite resistance and the adaptive significance of sleep”. *BMC Evolutionary Biology*, 2009, 9(7).

QIAN, Jingyi; SCHEER, Frank A. J. L. “Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease”. *Trends in Endocrinology & Metabolism* (2016), vol. 27, n° 5, 282-.

RICHTER, Constance; WOODS, Ian G.; SCHIER, Alexander F. “Neuropeptidergic Control of Sleep and Wakefulness”. *Annual Review of Neuroscience*. 2014, 37: 503-31.

ROENNEBERG Till e MERROW, Martha. “The Circadian Clock and human Health”. *Current Biology* 26 (2016) 432-443.

SADOWSKI, Josef H. L. P.; JONES, Matthew W.; MELLOR, Jack R. “Ripples Make Waves: Binding Structured Activity and Plasticity in Hippocampal Networks”. *Neural Plasticity*, vol. 2011, Article ID 960389, 11 pp.

SAPPER, Clifford B. e SEHGAL, Amita. “New Perspectives on circadian rhythms and sleep”. *Current Opinion in Neurobiology* 2013, 23: 721-723.

SCHEER, Frank A. J. L.; HILTON, Michael F.; MANTZOROS, Christos S.; SHEA, Steven A. “Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment”. *PNAS*, Mar, 17, 2009, vol. 106, n° 11, 4453-4458.

SIMONNEAUX, Valerie e RIBELAYGA, Constance. “Generation of the Melatonin Endocrine Message in Mammals: A Review of the Complex Regulation of Melatonin Synthesis by Norepinephrine, Peptides, and Other Pineal Transmitters”. *Pharmacological Reviews* 2003, 55: 325-395.

SOLMS, Mark. “Reply to Domhoff (2004): Dream Research in the Court of Public Opinion”. *Dreaming*, 2004, Vol. 14, n° 1, 18-20.

TOBALDINI, Eleonora; COGLIATI, Chiara; FIORELLI, Elisa M.; NUNZIATA, Vanessa; WU, Maddalena A.; PRADO, Marta; BEVILACQUA, Maurizio; TRABATTONI, Daria; PORTA, Alberto; MONTANO, Nicola. “One night on-call: Sleep deprivation affects cardiac autonomic control and inflammation in physicians”. *European Journal of Internal Medicine* 24 (2013) 664-670.

TONONI, Giulio; CIRELLI, Chiara. Time to be SHY? Some Comments on Sleep and Synaptic Homeostasis”. *Neural Plasticity*, vol. 2012, Article ID 415250, 12 pp.

VAN LEEUWEN, Wessel M. A.; LEHTO, Maili; KARISOLA, Piia; LINDHOLM, Harri; LUUKKONEN, Ritva; SALLINEN, Mikael; HÄRMÄ, Mikko; PORKKA-HEISKANEN, Tarja; ALENIUS, Harri. “Sleep Restriction Increases the Risk of Developing Cardiovascular Diseases by Aumenting Proinflammatory Responses through IL-17 and CRP”. *PLoS ONE* 4 (2), fev. 2009.

VIELMA, José Ramón; BONILLA, Ernesto; CHACÍN-BONILLA, Leonor; MORA, Marylú; MEDINA-LEENDERTZ, Shirley; BRAVO, Yanauri. “Effects of melatonin on oxidative stress, and resistance to bacterial, parasitic, and viral infections: A review”. *Acta Tropica* 137 (2014) 31-38.

VILLAFUERTE, Gabriel ; MIGUEL-PUGA, Adán ; MURILLO RODRIGUEZ, Eric ; MACHADO, Sergio ; MANJARREZ, Elias ; ARIAS-CARRION, Oscar KIYATKIN, Eugene A. “Sleep Deprivation and Oxidative Sress in Animal Models: A Systematic Review”. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, Vol. 2015, 15 pp.

VYIAZOVSKIY, Vladyslav V. and DELOGU, Alessio. NREM and REM Sleep: Complementary Roles in Recovery after Wakefulness. *The Neuroscientists*, 2014, Vol. 20 (3) 203-219.

WESTERMANN, Jürgen. LANGE, Tanja; TEXTOR, Johannes; BORN, Jan. “System Consolidation During Sleep – A Common principle Underlying Psychological and Immunological Memory Formation”. *Trends in Neurosciences*, Out 2015, vol. 38, n° 10.

WRIGHT JR., Kenneth; BOGAN, Richard K.; WYATT, James K. “Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD)”. *Sleep Medicine Reviews* 17 (2013) 41-54.

WRIGHT JR., Kenneth; DRAKE, Amanda L.; FREY, Danielle J.; FLESHNER, Monika; DESOUZA, Christopher A.; GRONFIER, Claude; CZEISLER, Charles A. “Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance”. *Brain, Behavior, and Immunity* 47 (2015) 24-34.

WRIGHT JR., Kenneth P.; McHILL, Andrew W.; BIRKS, Brian R.; GRIFFIN, Brandon R.; RUSTERHOLZ, Thomas. Entrainment of the Human Circadian Clock to the Natural Light-Dark Cycle. *Current Biology* 23, 2013, pp. 1554-1558.