

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Instituto De Ciências Biológicas
Programa De Pós-Graduação *Lato Sensu* Em Neurociências

Aline Rocha Marques

**EXPLORANDO A RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO, SONO E
FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO: Uma revisão integrativa.**

Belo Horizonte

2024

Aline Rocha Marques

EXPLORANDO A RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO, SONO E FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO: Uma revisão integrativa.

Trabalho de Conclusão de Curso do Programa de Pós-Graduação *lato sensu* em Neurociências apresentado ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências.

Orientador: Cleiton Lopes Aguiar

Belo Horizonte

2024

043

Marques, Aline Rocha.

Explorando a relação entre transtorno depressivo, sono e fator neurotrófico derivado do cérebro: uma revisão integrativa [manuscrito] / Aline Rocha Marques. – 2024.

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

Orientador: Cleiton Lopes Aguiar.

Trabalho de Conclusão de Curso do Programa de Pós-Graduação lato sensu em Neurociências apresentado ao Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Sono. 3. Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo. 4. Depressão. I. Aguiar, Cleiton Lopes. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ICB - COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS - SECRETARIA

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA

ALINE ROCHA MARQUES

Realizou-se, no dia 12 de julho de 2024, às 14:30 horas, ONLINE, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 244ª defesa de monografia, intitulada *EXPLORANDO A RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO, SONO E FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO: Uma revisão integrativa.*, apresentada por ALINE ROCHA MARQUES, número de registro 2021706855, graduada no curso de PSICOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Cleiton Lopes Aguiar - Orientador (UFMG), Profa. Muiara Aparecida Moraes (UFMG), Prof. Rafael dos Santos de Bessa (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, 12 de julho de 2024.

Nilda Lucas Laurindo - Secretária

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof. Cleiton Lopes Aguiar (Doutor)

Profa. Muiara Aparecida Moraes (Doutora)

Prof. Rafael dos Santos de Bessa (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por **Rafael dos Santos de Bessa**, Usuário Externo, em 12/07/2024, às 16:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Lopes Aguiar, Professor do Magistério Superior**, em 12/07/2024, às 16:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Muiara Aparecida Moraes, Usuária Externa**, em 12/07/2024, às 18:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3332617** e o código CRC **D234F833**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

**EXPLORANDO A RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO, SONO E FATOR NEUROTRÓFICO
DERIVADO DO CÉREBRO: Uma revisão integrativa.**

ALINE ROCHA MARQUES

Monografia submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Curso de NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, como requisito para obtenção do certificado de Especialista em NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS BÁSICAS E APLICADAS.

Aprovada em 12 de julho de 2024, pela banca constituída pelos membros:

Profa. Muiara Aparecida Moraes

UFMG

Prof. Rafael dos Santos de Bessa

UFMG

Prof. Cleiton Lopes Aguiar - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 12 de julho de 2024.



Documento assinado eletronicamente por **Rafael dos Santos de Bessa, Usuário Externo**, em 12/07/2024, às 16:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Lopes Aguiar, Professor do Magistério Superior**, em 12/07/2024, às 16:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Muiara Aparecida Moraes, Usuária Externa**, em 12/07/2024, às 18:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3332629** e o código CRC **F4B9FC99**.

RESUMO

A depressão é considerada um transtorno comum, mas preocupante, que promove impactos significativos no sono, cognição e no apetite e afeta as tarefas diárias, a capacidade laboral, o status socioeconômico e a qualidade de vida de um indivíduo. Haja vista que há evidências científicas da correlação entre o sono, BDNF e a depressão, realizou-se uma revisão bibliográfica do tipo sistemática acerca do tema. Foram utilizados artigos científicos em língua inglesa, publicados nos bancos de dados da PUBMED que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Verificou-se no decorrer da pesquisa que os diversos artigos analisados proporcionaram uma visão abrangente das inter-relações entre depressão, BDNF e sono, destacando sua relevância na compreensão do transtorno depressivo maior. A partir desses resultados, conclui-se que embora as evidências sugiram uma associação entre níveis basais mais baixos de BDNF em pacientes deprimidos, sua ligação com a gravidade dos sintomas e possíveis implicações no perfil neuroimune e declínio cognitivo, ainda carecemos de uma relação causal definitiva. A urgência de estudos mais abrangentes, com amostras mais representativas, é evidente para validar e aprofundar essas descobertas iniciais, além de explorar o papel do polimorfismo Val66met e a utilidade do sono e do BDNF como biomarcadores para um tratamento mais eficaz dos sintomas depressivos.

Palavras-chave: Sono; BDNF; Depressão.

ABSTRACT

Depression is considered a common but worrying disorder, which has significant impacts on sleep, cognition and appetite and affects daily tasks, work capacity, socioeconomic status and quality of life. Given that there is scientific evidence of a correlation between sleep, BDNF and depression, a systematic literature review was carried out on the subject. We used scientific articles in English, published in the PUBMED databases, which met the previously defined inclusion and exclusion criteria. During the research, it was found that the various articles analyzed provided a comprehensive view of the interrelationships between depression, BDNF and sleep, highlighting their relevance in understanding major depressive disorder. From these results, it can be concluded that although evidence suggests an association between lower baseline levels of BDNF in depressed patients, their link with symptom severity and possible implications for the neuroimmune profile and cognitive decline, we still lack a definitive causal relationship. There is an urgent need for more comprehensive studies, with more representative samples, to validate and deepen these initial findings, in addition to exploring the role of the Val66met polymorphism and the usefulness of sleep and BDNF as biomarkers for more effective treatment of depressive symptoms.

Keywords: sleep; BDNF; depression.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT – Serotonina
ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico
ALFF – Amplitude De Flutuação De Baixa Frequência
AVC – Acidente Vascular Cerebral
BDI – Inventário de Depressão de Beck
BDNF – Fator Neurotrófico Derivado Do Cérebro
CAR – Cortisol Salivar
COF – Córtex Orbitofrontal
CORT – Corticosterona
CPAP – Pressão Positiva Nas Vias Aéreas
CREB – Proteína de ligação a Cre, elemento de resposta do camp
dLAN – Exposição Prolongada À Luz Fraca Durante A Noite
EA – Eletroacupuntura
EEG – Eletroencefalograma
EMTr – Estimulação Magnética Transcraniana Repetitiva De Alta Frequência
ERK – Quinase Regulada por sinal extracelular
GABA - Ácido Gama-Aminobutírico
GDNF – Fator Neurotrófico Derivado da Glia
HADS – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HAM-D – Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão
HPA – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
HPC – Hipocampo
IGF-1 – Fator De Crescimento Semelhante À Insulina Tipo 1
IL-1 β – Interleucina-1 Beta
IL-6 – Interleucina-6
ISI – Índice de Gravidade da Insônia
microRNA – Pequenos RNAs Não-Codantes
MoCA – Montreal Cognitive Assessment
MSD – Privação Do Sono Materno
NA – Noradrenalina
NGF – Fator de crescimento nervoso
NMDAR – N -metil- D -aspartato, receptor de glutamato

NREM – “não REM” / Non-Rapid Eye Movements
OBX – Bulbectomia Olfatória Bilateral
PCR – Reação em cadeia da polimerase, em inglês polymerase chain reaction - PCR
p-ERK – Quinase Extracelular Regulado Fosforilada
PFC – Córtex Pré-Frontal
PSC – Privação Crônica De Sono
PSQI – Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
p-TrkB – Receptor De Tirosina Quinase B Fosforilado
REM – Rapid Eye Movement
REMSD – Privação Do Sono REM
REMSR – Restrição Prolongada do Sono REM
RM – Ressonância magnética do crânio
sBDNF – Fator Neurotrófico Derivado Do Cérebro Sérico
SC – Cortisol sérico
SD – Privação de sono
SNpc – Substância Negra Pars Compacta
TDM – Transtorno Depressivo Maior
TDR – Transtorno Depressivo Resistente Ao Tratamento
TEPT – Transtorno De Estresse Pós-Traumático
TNF- α – Fator De Necrose Tumoral Alfa
TrkB – Receptor Tropomiosina Quinase B

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 METODOLOGIA.....	17
3 RESULTADOS	19
3.1 Estudos com Animais	19
3.2 Estudos Observacionais em Humanos.....	35
3.3 Estudos Experimentais em Humanos	43
3.3.1 Estudos Clínicos Experimentais C/ Privação De Sono.....	43
3.3.2 Estudos Clínicos Experimentais com Outras Intervenções	49
4 DISCUSSÃO	63
4.1 Relação entre BDNF, Sono e Depressão	67
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
REFERÊNCIAS	70

1 INTRODUÇÃO

Depressão

A depressão tem sido uma constante na história da humanidade, mas nos últimos anos, tem sofrido uma ascensão significativa, e emergiu como um grave problema de saúde pública com alta prevalência mundial (WHO, 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo vivem com depressão, representando um aumento de mais de 18% entre 2005 e 2015. No Brasil, a situação é igualmente preocupante, a depressão afeta 5,8% da população, de acordo com um estudo da OMS (2017), e a prevalência ao longo da vida no país está em torno de 15,5% segundo estudo epidemiológico realizado pelo Ministério da Saúde (2020).

A depressão, também conhecida como transtorno depressivo, é definida como um transtorno de humor e afetivo, caracterizada pela presença de humor triste, vazio ou irritável, acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo (DSM V 2014, p.155). Pode ser acompanhada por sintomas como, perda de interesse e prazer nas atividades, alterações no sono e no apetite, fadiga, culpa e pensamentos negativos ou autodestrutivos recorrentes (DSM V 2014). Sua causa é multifatorial, advém da inter-relação de fatores genéticos, biológicos, psicológicos e ambientais (OPAS, 2018).

Os transtornos depressivos abrangem vários subtipos, incluindo transtorno depressivo maior, transtorno distímico, transtorno depressivo persistente, transtorno afetivo sazonal e transtorno depressivo induzido por substâncias ou condições médicas, entre outros, sendo o transtorno depressivo maior (TDM) o mais recorrente (DSM V 2014). O que difere os subtipos são os aspectos de duração, momento ou etiologia presumida (DSM V 2014, p.155). Além disso, um episódio depressivo pode ser único ou recorrente e ser classificado como leve, moderado ou grave, dependendo da gravidade dos sintomas (DSM V 2014). Mas, no geral, independentemente da variação, o impacto da depressão na vida do indivíduo pode ser significativo. Além do dano físico e emocional citado, a depressão pode afetar indiretamente na capacidade laboral, prejudicar o desempenho escolar, afetar relacionamentos interpessoais, o status socioeconômico e a qualidade de vida (Kupfer, 1991).

Sono

A relação entre depressão e sono é particularmente relevante, uma vez que alterações na qualidade, duração e estrutura do sono são frequentemente observadas em pacientes com transtornos de humor (Santiago, 2020). Estudos epidemiológicos clínicos demonstraram que queixas sobre a qualidade do sono são observadas em 50-90% dos pacientes com diagnóstico de depressão (Kwan apud Zhang, 2022). Essas evidências sugerem uma ligação biológica entre sono e depressão (Rethorst 2015).

O sono é um estado comportamental complexo caracterizado por uma postura relaxada, redução ou ausência de atividade motora e um elevado limiar para resposta a estímulos externos, fundamental para a saúde física e mental dos seres humanos (Neves et al. 2013). Ele atua como restaurador do corpo, conservador de energia e de proteção e também desempenha papel importante no funcionamento cognitivo, incluindo a consolidação da plasticidade sináptica e da memória de longo prazo (Neves et al. 2013; Schmitt, 2016). Durante o sono normal, o corpo humano alterna entre dois estágios principais: REM (Rapid Eye Movement) e NREM (“*não REM*” / Non-Rapid Eye Movements). O sono REM, é caracterizado por eventos fásicos (movimento rápido dos olhos, atividade oculomotora, abalos musculares e ereção peniana) e tônicos (dessincronização elétrica cortical, atonia muscular e ritmo teta hipocampal). A fase NREM, é composta por três estágios: NREM 1 (sono leve/sonolência), NREM 2 (sono leve intermediário) e NREM 3 (sono profundo) (Neves et al 2013). Perturbações ou privação do sono podem influenciar nessa alternância natural, resultando em prejuízos significativos tanto a curto quanto a longo prazo, causando impactos negativos nas atividades diárias do paciente e nas dimensões sociais, somáticas, psicológicas e cognitivas (Neves et al. 2013).

Diversos fatores podem contribuir para o surgimento de perturbações e/ou distúrbios no sono, desde questões genéticas e biológicas até aspectos relacionados ao estilo de vida e ao ambiente. Estresse, ansiedade, consumo de substâncias estimulantes, condições de saúde subjacentes, como doenças crônicas e depressão são apenas alguns dos aspectos que podem afetar negativamente o sono. Esses fatores podem atuar isoladamente ou em conjunto, exacerbando problemas de sono e afetando significativamente a qualidade de vida (National Institutes of Health, 2005).

A perturbação e/ou distúrbio do sono, pode manifestar em uma ou mais características: dificuldade em iniciar no sono; dificuldade em manter o sono; acordar cedo e não conseguir

retomar o sono; ou ausência de sono reparador (National Institutes of Health, 2005). É considerado um sintoma frequentemente encontrado na depressão maior e está associado a um curso mais longo da doença, resposta reduzida ao tratamento e aumento do risco de recaída e recorrência (Santiago, 2020). Devido à sua alta prevalência, distúrbios do sono têm sido considerados biomarcadores e fazem parte dos critérios diagnósticos para depressão. Além de ser um sintoma e biomarcador, a perturbação do sono também foi considerada um importante factor de risco para a depressão (Wang 2021, p.595).

Os distúrbios do sono no transtorno depressivo maior podem manifestar-se principalmente como insônia ou hipersonia, sendo a hipersonia (“*excesso anormal de sono*”) um sintoma definidor da depressão atípica (Rethorst 2015), enquanto a insônia (“*dificuldade no padrão e qualidade do sono*”) é considerada a mais prevalente. Estimativas indicam que 40 a 50% dos indivíduos com insônia apresentam também transtorno mental comórbido (DSMV, 2014, p.365). A insônia tem sido amplamente reconhecida como um contribuinte independente na etiologia do transtorno depressivo maior (Drinčić et al. 2023, p.1). Além disso, a insônia crônica (“*dificuldade persistente no sono*”) tem sido associada também a alterações nos níveis séricos de cortisol e fator neurotrófico derivado do cérebro, que por sua vez também são alterados na depressão maior (Santiago 2020).

BDNF

O BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) é um fator de crescimento neuronal, pertencente à família das neurotrofinas, responsável por regular vários processos celulares envolvidos no desenvolvimento e manutenção da função cerebral normal, ligando-se e ativando o receptor de tropomiosina quinase B (TrkB), um membro da família maior de receptores tropomiosina (trk) (Colucci-D'amato et al. 2020). O BDNF possui diferentes isoformas: o proBDNF, seu precursor, está associado à promoção do apoptose (“*morte celular programada*”) e à redução da plasticidade sináptica, enquanto o mBDNF, sua forma madura e ativa, é crucial para a sobrevivência neuronal e a facilitação da plasticidade sináptica e da memória (Anastasia et al., 2013).

O proBDNF também é o locus de um polimorfismo funcional do BDNF humano, o SNPs Val66Met (Petryshen, 2009 apud Colucci-D'amato et al. 2020). Essa mutação pontual resulta da substituição de Valina (Val) por Metionina (Met) no códon 66 do pró-BDNF (Val66Met) (Colucci-D'amato et al. 2020). Este polimorfismo tem sido amplamente estudado

devido ao seu impacto na secreção e na atividade do BDNF, influenciando funções cognitivas e emocionais. A presença do alelo Met está associada a alterações no transporte do BDNF para os neurônios e uma diminuição na sua liberação, o que pode contribuir para o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo depressão e ansiedade (Egan et al., 2003).

Em resumo, o papel específico do BDNF na regulação de diversos processos fisiológicos cerebrais está intimamente ligado à interação de suas isoformas com diferentes tipos de receptores. Essa interação ativa vias de sinalização essenciais para o desenvolvimento cerebral, a plasticidade sináptica e a proteção ou regeneração após danos. Alterações na síntese do BDNF, que comprometem suas cascatas de sinalização, podem levar ao desencadeamento de vários processos patológicos (Colucci-D'Amato et al., 2020).

Essa relevância do BDNF também se reflete na sua presença abundante em várias regiões do cérebro implicadas em transtornos do humor, incluindo o hipocampo, o córtex pré-frontal e a amígdala (Schmitt K, 2016, p.42). Nos últimos anos, essa neurotrofina tem sido considerada, um importante biomarcador do transtorno depressivo, com alguns autores especulando que o BDNF tem um papel potencial na patologia e tratamento de vários transtornos psiquiátricos (Autry, 2012 apud Monteiro, 2017, p. 214).

Além disso, a relação entre sono, BDNF e depressão tem sido amplamente investigada. Alguns autores postulam que o aumento dos níveis de BDNF pode melhorar a qualidade do sono de indivíduos deprimidos (Monteiro, 2017, p. 214). Em contrapartida, níveis mais baixos de BDNF parecem estar envolvidos na má regulação subjetiva do sono e em psicopatologias, como transtornos depressivos maiores (Mikoteit 2019, p.104). As evidências também apoiam um papel do BDNF na modulação e mediação dos ritmos circadianos que parecem ser perturbados nos transtornos de humor (Giese, 2014, p.2).

Diante da problemática apresentada e considerando o aumento significativo do número de pessoas que sofrem de depressão nos últimos anos, a importância do sono para o nosso corpo e o fato de que os distúrbios do sono são frequentemente observados em transtornos mentais, incluindo a depressão, o objetivo deste artigo é revisar a literatura científica atual para identificar possíveis relações entre sono, BDNF e depressão.

2 METODOLOGIA

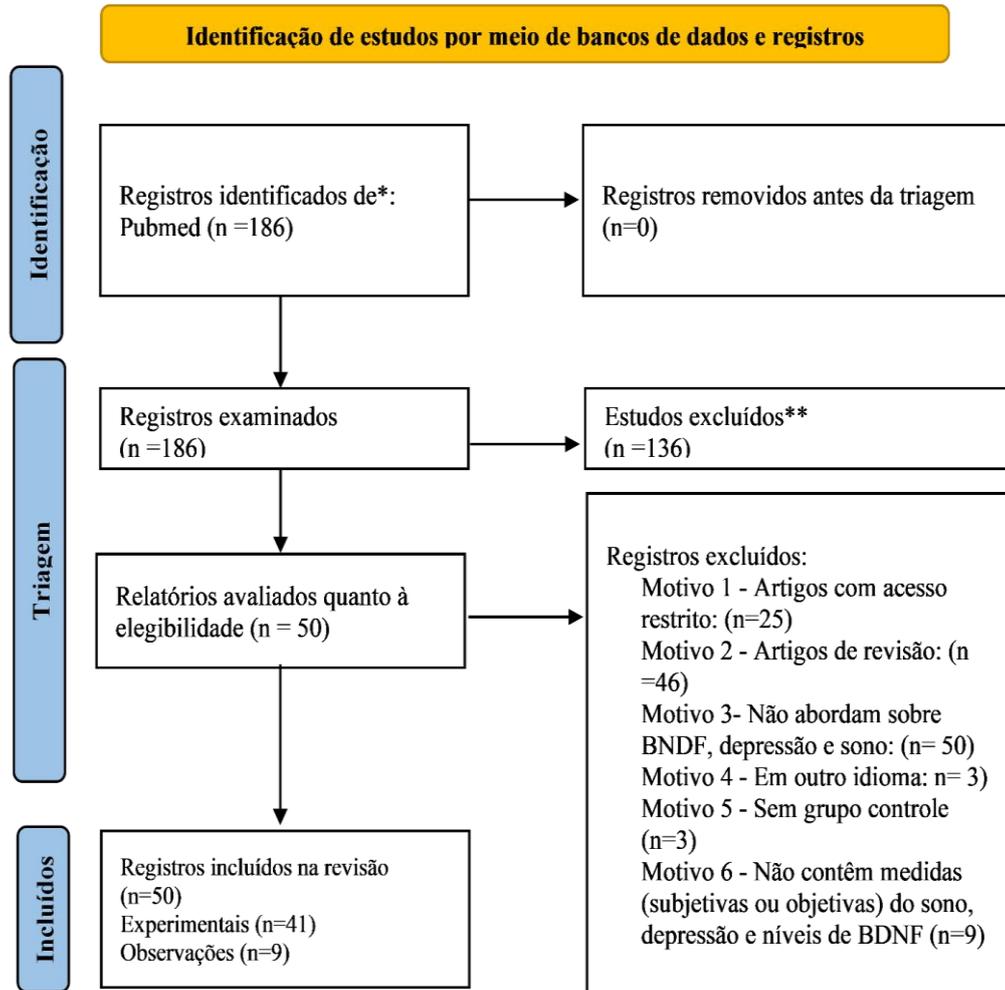
Este estudo de revisão integrativa visa aprofundar a compreensão do tema por meio de um levantamento de resultados científicos. Para tanto, foi realizada uma busca de artigos científicos que abordassem os temas depressão, sono e BDNF utilizando os descritores combinados: "sleep" e "(BDNF or Brain-Derived Neurotrophic Factor) e "depression", na plataforma de banco de dados: PubMed/Medline.

Inicialmente, a busca na plataforma Pubmed resultou em um total de 186 artigos. Esses achados foram submetidos a uma triagem primária do título e resumo, para determinar sua relevância em relação à questão de pesquisa. Posteriormente, os artigos considerados potencialmente relevantes foram selecionados para avaliação do texto na íntegra, com base em critérios de inclusão e exclusão previamente definidos. Após esse processo de triagem, 50 artigos foram selecionados para inclusão neste trabalho, enquanto 134 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão.

Os critérios de inclusão utilizados neste estudo foram: 1) estudos envolvendo e incluindo medidas de sono, depressão e BDNF; 2) língua inglesa; 3) estudos conduzidos em modelo animal; 4) estudos conduzidos em humanos; 5) estudos experimentais ou observacionais 6) com grupo de controles. Os critérios de exclusão utilizados foram: 1) artigos de revisão; 2) não abordavam BDNF, depressão e sono; 3) em outro idioma; 4) artigos com acesso restrito; 5) sem grupo controle; 6) não continham medidas (subjetivas ou objetivas) do sono, depressão e níveis de BDNF.

Por fim, os artigos incluídos neste trabalho foram analisados cautelosamente a fim de identificar padrões ou tendências e submetidos a uma extração de dados relevantes, incluindo principais descobertas e evidências encontradas em cada estudo, bem como as divergências e controvérsias entre os resultados.

Figura 1- Resumo da metodologia de pesquisa utilizada

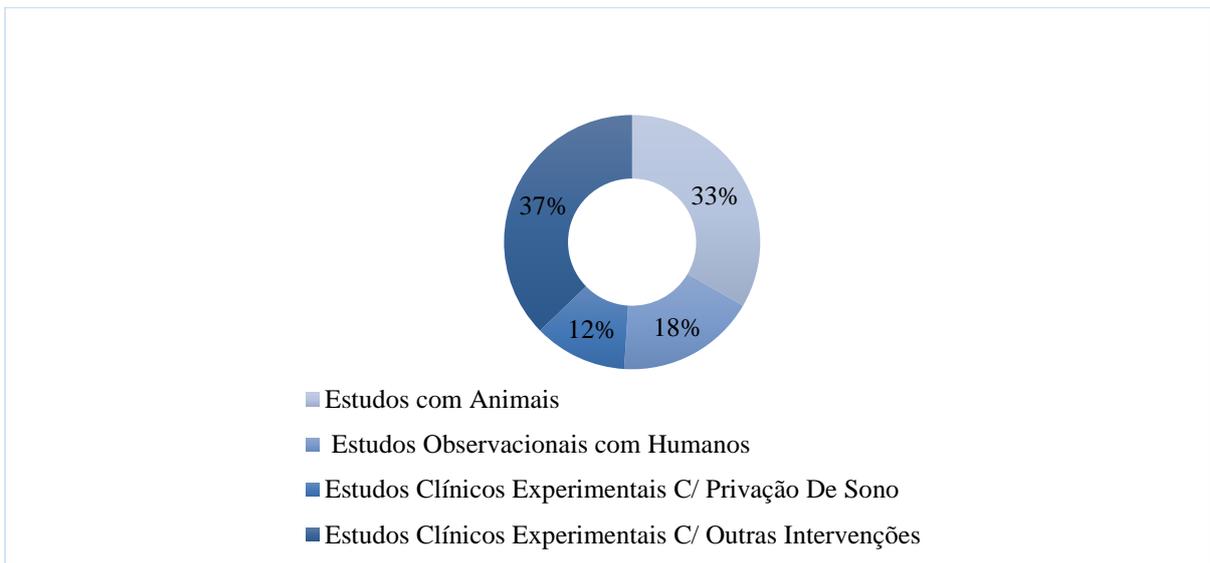


Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

3 RESULTADOS

A seleção final de 50 publicações relacionadas à questão de pesquisa, foram divididas em diferentes categorias de resultados, a saber: estudos com animais, estudos observacionais realizados em humanos, estudos experimentais em humanos utilizando método de privação do sono, e estudos experimentais em humanos utilizando outras intervenções. Dezesete estudos (33%) descreveram principalmente achados com animais. Nove estudos (18%) avaliaram o tema através da pesquisa observacional, seis (12%) induziram a privação de sono em humanos. Dezenove (37%) estudos utilizaram outras metodologias de intervenção em suas análises.

Gráfico 1- Categorias dos artigos escolhidos



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2023).

3.1 Estudos com Animais

Em relação aos estudos conduzidos em animais, os achados revelam uma gama complexa de consequências que vão desde alterações comportamentais até mudanças neurobiológicas. Iniciando por estudos que investigaram a privação no sono desde o início da vida, Zhang Y et al. (2023) investigaram os efeitos adversos de longo prazo da privação do sono materno (MSD) na depressão e na cognição em camundongos CD-1 idosos. Fêmeas grávidas foram alojadas individualmente em gaiolas e distribuídas aleatoriamente em dois grupos: um submetido à privação de sono e um grupo controle. Após o parto, os camundongos filhotes foram amamentados e separados de suas mães no 21º dia pós-natal. No grupo de privação de sono materno, os filhotes foram subdivididos ainda em dois grupos, com ou sem enriquecimento ambiental (EE). Os resultados indicaram que a MSD aumentou os níveis de

depressão em ratos idosos, prejudicou o aprendizado espacial e a memória, e elevou as expressões dos fatores pró-inflamatórios interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no hipocampo. Além disso, foi observada uma redução nas expressões de BDNF e do receptor de tirosina quinase B (TrkB) na prole idosa, fortalecendo a hipótese de que a expressão diminuída de BDNF e TrkB pode ser potencial causa de depressão e comprometimento cognitivo (Zhang Y et al. 2023). Arvin et al. (2023) também identificaram que a privação crônica total do sono induz comprometimento da memória e comportamento semelhante à ansiedade e à depressão em ratos machos. Acompanhados de aumento do estresse oxidativo, diminuição nos níveis de BDNF no hipocampo e na atividade eletrofisiológica espontânea dos neurônios (Arvin et al. 2023).

De maneira complementar, a análise da privação de sono em diferentes fases da vida dos ratos sugere variações importantes nos comportamentos associados ao estresse e à depressão. Atrooz et al. (2019) observaram que a privação de sono (SD) induziu comportamento semelhante à ansiedade no dia pós-natal (PND) 33 e 60 enquanto o comportamento semelhante à depressão teve início apenas no PND 90, em ratos. Em outras palavras os dados sugerem que os ratos SD exibiram comportamento semelhante ao da ansiedade no início da vida, que não persistiram na vida adulta, e não apresentaram comportamento semelhante à depressão no início da vida, sugerindo início tardio de comportamento semelhante à depressão em ratos SD. Descobriram também que a privação de sono no início da vida causava déficits comportamentais e cognitivos específicos da idade, sem, no entanto, prejudicar o aprendizado, a memória ou a interação social (Atrooz et al. (2019).

Em um estudo anterior, realizado por Santangeli et al. (2016), ratos machos e fêmeas foram submetidos à Adoção Cruzada (CF) durante a infância e acompanhados na adolescência e na idade adulta. Neste método, as ninhadas de filhotes são trocadas entre as mães mais perto do fim do período pós-natal crítico (na idade de P5–12), que é comprovadamente a idade sensível à estimulação ambiental. Em comparação com os controles, os ratos submetidos a CF não exibiram comportamento semelhante ao depressivo, mas apresentaram uma diminuição no nível de expressão gênica do BDNF no prosencéfalo basal durante os períodos da adolescência e da idade adulta. Ainda, a intervenção com CF aumentou os inícios de sono REM em ratos machos e fêmeas durante os períodos claro e escuro. Também elevou o tempo total em sono REM e NREM no período claro, resultando em menos despertares e, no período escuro, o sono NREM aumentou ligeiramente. Diante desses resultados, os pesquisadores concluíram que

mesmo um evento adverso relativamente curto no início da vida, como o procedimento de adoção cruzada, no décimo segundo dia de vida, induziu alterações significativas na arquitetura do sono e nos níveis de adenosina cerebral na idade adulta, tanto em animais fêmeas quanto em machos. O sono, particularmente o sono REM, pareceu ser o indicador comportamental mais sensível dos eventos do início da vida na idade adulta (Santangeli et al. 2016).

No que se refere ao impacto da privação de sono REM (REMS) nas vias neurobiológicas e comportamentais, alguns estudos investigaram e revelaram diversas consequências significativas. O estudo de Da Silva et al. (2018) analisou as implicações comportamentais e neurobiológicas da restrição prolongada do sono REM (REMSR) em ratos machos juvenis. Os resultados revelaram que o REMSR crônico durante o período pré-puberal prejudicou o desenvolvimento físico, conduzindo a um fenótipo semelhante à ansiedade na adolescência, com adrenais mais pesadas e níveis plasmáticos basais mais elevados de corticosterona. Os adolescentes submetidos à restrição de sono REM exibiram ainda, níveis aumentados de noradrenalina (NA) no hipocampo ventral e na amígdala, juntamente com elevados níveis de serotonina (5-HT), associados a um menor metabolismo no hipocampo dorsal. Além disso, apresentaram níveis aumentados de BDNF no hipocampo dorsal (Da Silva et al., 2018).

De forma semelhante, Saadati et al. (2022) investigaram os efeitos agudos da privação do sono REM e encontraram resultados que corroboram a relação entre privação de sono e alterações neurobiológicas. Seus achados revelaram que a privação aguda do sono REM induziu comportamentos semelhantes à depressão e reduziu os níveis de BDNF no córtex pré-frontal de camundongos (Saadati et al., 2022). Esses resultados reforçam a ideia de que a privação do sono REM tem um papel crucial sobre o BDNF e o comportamento depressivo, alinhando-se aos achados de Da Silva et al. (2018).

Adotando a privação de sono REM sob uma ótica distinta, Dal-Pont (2019) utilizou o modelo de privação de sono paradoxal (PSD), análogo à privação de sono REM, para explorar características comportamentais associadas à mania. Os resultados revelaram que a PSD induziu características comportamentais associadas à mania, hiperatividade e comportamento de risco em camundongos. Além de uma diminuição nos níveis de BDNF, Fator de crescimento nervoso (NGF) e fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) no córtex frontal e hipocampo de camundongos, juntamente com um aumento nos níveis de corticosterona, sugerindo uma

possível associação entre a diminuição nos níveis de BDNF e as alterações comportamentais induzidas pela PSD (Dal-Pont, 2019).

Afim de explorar alternativas terapêuticas, Xu et al. (2020) empregaram a plataforma de privação de sono REM em camundongos (S-Dep - sleep deprivation/privação do sono) para investigar os efeitos da eletroacupuntura nos pontos de acupuntura do vaso governador (GV20). Observaram que os camundongos submetidos à privação do sono REM manifestaram comportamento semelhante ao da depressão e apresentaram déficits na retenção de memória espacial. Além disso, constataram que os níveis de expressão proteica de BDNF e TrkB no hipocampo foram significativamente reduzidos pela S-Dep. Entretanto, o tratamento com eletroacupuntura promoveu melhorias no comportamento semelhante à depressão, corrigiu o déficit de retenção de memória espacial e aumentou a expressão da proteína BDNF/TrkB no hipocampo (Xu et al. 2020).

Contrariamente aos resultados anteriores, ao utilizar o protocolo de privação do sono REM (REMSD), no modelo animal de depressão induzida pela bulbectomia olfatória bilateral (OBX), no qual os bulbos olfatórios dos animais são removidos cirurgicamente, resultando em alterações comportamentais e neuroquímicas que imitam sintomas depressivos, Maturana et al. (2015) identificaram resultados discrepantes em relação às investigações anteriores. O estudo identificou que o REMSD desencadeou mecanismos antidepressivos, evidenciados pelo aumento significativo nos níveis de BDNF na substância negra pars compacta (SNpc), e pela notável atenuação da deficiência de serotonina (5-HT) no hipocampo, medidas essas que foram anteriormente reduzidas pelo procedimento OBX. Essas descobertas ressaltam a complexidade da interação entre a privação de sono e os estados depressivos, adicionando nuances ao entendimento desses fenômenos complexos (Maturana et al. 2015).

Avançando para as pesquisas que abordaram os efeitos do estresse e da privação de sono. Jiang e Jinfu (2015) identificaram diferenças significativas na expressão do RNA mensageiro (mRNA) do BDNF e uma correlação negativa entre a expressão do microRNA miR-10B e o BDNF no hipocampo. De acordo com suas observações, o grupo exposto ao Estresse Crônico Imprevisível (CUPS) apresentou redução significativa na expressão do BDNF e no consumo de sacarose, contrastando com o grupo controle (NC) que não mostrou essas alterações. Além disso, o grupo CUPS exibiu uma expressão aumentada de miR-10B em comparação com o grupo NC. Em contraste, o grupo submetido à privação de sono (SD)

apresentou uma expressão elevada de BDNF, maior consumo de sacarose e menor expressão de miR-10B quando comparado ao grupo CUPS. Esses achados ressaltam a complexidade das modulações do BDNF e do miR-10B associadas ao estresse crônico e à privação de sono (Jiang e Jinfu, 2015).

Adotando diferentes modelos experimentais para indução de estresse, Brown et al. (2011), utilizaram o modelo de estresse de derrota social (SDS) em camundongos, para analisar a interação promotora do sono do eszopiclona (ESZ) e fluoxetina (FLX). O modelo SDS é uma técnica experimental que simula o estresse social e comportamentos depressivos, expondo um animal repetidamente a situações de derrota e submissão em relação a um animal dominante. Esse tipo de estresse social induz alterações comportamentais e neuroquímicas que simulam sintomas depressivos e ansiosos em humanos. No estudo, não foram observadas alterações na expressão de BDNF e CREB, nem na densidade de receptores beta-adrenérgicos no hipocampo ou no córtex frontal causadas pelo estresse de derrota social, e esses parâmetros também não foram afetados pelos tratamentos com ESZ ou FLX. No entanto, ambos os medicamentos foram eficazes em mitigar os efeitos do estresse causado pela derrota social. (Brown et al. 2011).

Em contraste, Li et al. (2019) usaram o método de "manuseio suave" para investigar os mecanismos pelos quais a fluoxetina atua em comportamentos depressivos induzidos pela privação de sono (SD). Esse método visa minimizar o estresse nos animais e promover uma adaptação mais tranquila ao ambiente experimental, utilizando técnicas de manipulação cuidadosas que reduzem o desconforto e facilitam a observação de comportamentos e respostas fisiológicas. Os resultados mostraram comportamentos tipo depressivos, acompanhados por uma redução significativa na expressão proteica e nos níveis de BDNF após três semanas de SD, em comparação ao grupo controle. Esses efeitos foram associados à ativação dos inflamassomas NLRP3 (*complexos protéicos intracelulares que desempenham um papel crucial na resposta inflamatória*). A administração de fluoxetina, por sua vez, foi capaz de reduzir os comportamentos depressivos e reverter as reduções de BDNF induzidas pela SD, agindo sobre os receptores de serotonina (5-HT) (Li et al. 2019).

Além de compreender os efeitos adversos do estresse e da privação de sono, estudos como os de Jee et al. (2022) e Ryu et al. (2022) exploraram intervenções terapêuticas que visam restaurar o equilíbrio neurobiológico alterado por esses fatores. Jee et al. (2022) utilizaram um modelo animal de estresse induzido por privação de sono para examinar os efeitos do Perilla

frutescens (PF) fermentado por *Bacillus subtilis* (FPF) no comportamento assemelhado à depressão. Em seus resultados observaram um aumento na expressão de mRNA de IL-1 β e TNF α , bem como uma redução na expressão proteica de BDNF, receptor de tirosina quinase B fosforilado (p-TrkB), quinase extracelular regulado fosforilada (p-ERK) e proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP fosforilada (p-CREB) no hipocampo. Adicionalmente, os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e corticosterona estavam elevados, enquanto os níveis de serotonina e dopamina estavam diminuídos em camundongos expostos ao estresse de privação de sono. O tratamento com FPF demonstrou eficácia na melhoria do comportamento semelhante à depressão induzido pelo estresse SD, resultando na redução dos níveis plasmáticos de ACTH e corticosterona, além da normalização da expressão de mRNA de TNF- α e IL-1 β . Além disso, o tratamento reverteu as reduções induzidas pelo estresse SD na expressão de BDNF e na fosforilação de TrkB, quinase regulada por sinal extracelular (ERK) e proteína de ligação a Cre (CREB) (Jee et al. 2022).

Por outro lado, Ryu et al. (2022) obtiveram resultados similares ao investigarem o efeito do antidepressivo luteolina-7-O-glicuronídeo (L7Gn) no comportamento desencadeado pelo estresse usando um modelo de privação de sono (SD) em camundongos. Os camundongos submetidos ao estresse por privação de sono também apresentaram níveis aumentados de corticosterona plasmática e citocinas pró-inflamatórias no tecido cerebral. Além disso, os níveis de expressão de mRNA e proteína de BDNF no hipocampo foram diminuídos em camundongos deprimidos induzidos por SD. O tratamento com L7Gn também melhorou os comportamentos de enfrentamento do estresse e da depressão induzidos pelo estresse SD, resultando na diminuição dos níveis de corticosterona no sangue e de citocinas pró-inflamatórias no hipocampo. Ainda, o tratamento promoveu um aumento nos níveis de mRNA e proteína BDNF no hipocampo, culminando em aumentos na fosforilação da quinase B relacionada à tropomiosina (TrkB) (Ryu et al. 2022). As conclusões de ambos os estudos, tanto de Jee et al. (2022) quanto de Ryu et al. (2022), convergem para indicar que a privação de sono induz estresse, resultando em alterações negativas nos níveis de expressão de moléculas associadas ao BDNF, neurotransmissores como serotonina e dopamina, e na elevação de hormônios estressores, como o ACTH e corticosterona.

Em uma perspectiva terapêutica distinta, Zhao et al. (2021) foram os únicos autores que submeteram ratos à privação crônica de sono (PSC) após um acidente vascular cerebral isquêmico induzido por microesferas, visando desencadear a depressão experimental pós -

Acidente Vascular Cerebral (AVC) e avaliar os efeitos terapêuticos dos grânulos de Jiedu Tongluo (JDTLG), uma medicina tradicional chinesa. Os ratos foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos distintos: controle, modelo, fluoxetina, grupo JDTLG baixo e grupo JDTLG alto. Os resultados indicaram disfunções significativas no sistema glutamatérgico, com aumento dos níveis de glutamato e redução de GABA no grupo modelo. Observou-se também uma super ativação do receptor de glutamato (NMDAR / N -metil- D - aspartato) devido ao aumento da estimulação pelo glutamato, bem como uma redução na expressão das proteínas CREB1, BDNF e NTRK2 (receptor neurotrófico tirosina quinase 2) no grupo modelo. No entanto, tanto o tratamento com grânulos de JDTLG quanto com fluoxetina promoveram uma recuperação significativa das funções neurológicas, aumentando os níveis de expressão de CREB1, BDNF e NTRK2 e demonstrando um efeito antidepressivo. (Zhao A et al. 2021). Esses estudos destacam a diversidade de estratégias terapêuticas possíveis para tratar os efeitos adversos do estresse e da privação de sono.

Finalmente, as investigações conduzidas por Chen et al. (2021) e Martynhak et al. (2017) elucidaram os efeitos das disfunções no ritmo circadiano sobre o comportamento depressivo e os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro. Chen et al. (2021) empregaram um protocolo no qual camundongos foram submetidos a avanços de fase da iluminação em intervalos de 6 horas a cada 3 ciclos claro/escuro. Constataram que os camundongos machos submetidos a tais mudanças crônicas no avanço de fase apresentaram um aumento no fenótipo tipo depressivo, além de resultados mistos em comportamentos relacionados à ansiedade. Constatou-se ainda que o avanço de fase suprimiu a expressão de mRNA de BDNF, promoveu alterações no perfil neuroinflamatório no hipocampo e elevou os níveis plasmáticos de corticosterona (Chen et al. 2021). Enquanto, Martynhak et al. (2017) investigaram o impacto das mudanças associadas à luz no ritmo circadiano no desenvolvimento do comportamento depressivo em condições de luz fraca à noite (dLAN). O experimento dLAN envolve a exposição dos ratos a um ciclo claro-escuro modificado, onde a condição de escuridão é intercalada com períodos de luz, em um ambiente controlado de laboratório. Evidenciou-se que a exposição prolongada ao dLAN resultou em aumento dos níveis de BDNF no hipocampo, e de corticosterona circulante, tanto em camundongos selvagens quanto em camundongos com deleção do gene *Per3* (*Per3* ^{-/-}) componente crucial do mecanismo do ritmo circadiano, que regula os ciclos de sono e vigília. Além disso, os camundongos *Per3* ^{-/-} demonstraram um fenótipo semelhante ao anedônico/depressivo e apresentaram um atraso atenuado no ciclo sono-vigília durante a exposição à luz fraca à noite, em comparação com os camundongos selvagens

(Martyrhak et al. 2017). Diante desses achados e apesar das metodologias e cronologias distintas, ambas as investigações revelam que as perturbações no ritmo circadiano, seja por avanços de fase ou exposição a luz fraca à noite, têm efeitos complexos sobre o comportamento depressivo e os níveis de BDNF e corticosterona. Enquanto a disfunção circadiana induzida por avanços de fase pareceu agravar a depressão e a neuroinflamação, a exposição ao dLAN pareceu melhorar os níveis de BDNF, mas também afetou o comportamento depressivo, especialmente em camundongos com alterações genéticas no sistema circadiano.

Tabela 1- Perfil dos camundongos e resultados dos estudos sobre BDNF, TrkB, CORT, depressão e cognição.

Ref.	[Linhagem, sexo]	[Idade]	[SD protocolo] - h	Tratamento	[Cognição]	Depressão	BDNF	TrkB	CORT	
1.	Zhang Y et al. (2023)	CD-1 fêmeas e machos	8 semanas de idade/ 8 weeks old	Aparelho de privação de sono -camundongos grávidas - 6 h (12h00-18h00) durante o GD 15-21	Estabelecimento de ambiente enriquecido do 21° ao 18° mês pós-natal.	↓	↑	PFC	[--]	[--]
						↑	↓	HPC	↓	↓
								PFC	↑	↑
								HPC	↑	↑
2.	Jee et al. (2022)	machos C57BL / 6	7 semanas de idade/ 7 weeks old	Método de plataforma múltipla modificado - 72 h SD	Tratamento com FPF e FXT por 5 dias. ANA-12 foi tratado 15 minutos antes do tratamento com FPF. 5	n/a	↑	PFC	n/a	n/a
								HPC	↓	↓
								PFC	n/a	n/a
								HPC	↑	↑
3.	Ryu et al. (2022)	Camundongos machos C57BL / 6 /	7 semanas de idade/ 7 weeks old	Método de plataforma múltipla modificado - 72 h SD	L7Gn uma vez ao dia durante 5 dias	n/a	↑	PFC	n/a	n/a
								HPC	↓	↓
								PFC	n/a	n/a
								HPC	↑	↑
4.	Saadati et al. (2022)	Camundongos NMRI machos	5 a 8 semanas /5 to 8 weeks	Privação sono REM - Aparelhos de tanque de água - 24 horas	Implante de guia de cânula e micro injeções - Citalopram e orexina	n/a	↑	PFC	↓	n/a
								HPC	n/a	n/a
								PFC	↑	n/a
								HPC	n/a	n/a
5.	Chen et al. (2021)	Camundongos machos C57BL / 6	8 e 10 semanas/ 8 and 10 weeks	“jetlag crônico” Avanços de fase clara de 6 horas a cada 3 ciclos claro/escuro		n/a	↑	PFC	n/a	n/a
								HPC	↓	n/a
								PFC	↑	↑
								HPC	↓	↓

6.	Xu et al. (2020)	Camundongos BALB / c machos	2 e 3 meses de idade	Método de plataforma múltipla modificado – 48h SD		+ -	↑	PFC	n/a	n/a	n/a
					Estimulação por eletroacupuntura uma vez ao dia - 48 horas	↑	↓	HPC	↓	n/a	n/a
7.	Dal-Pont (2019)	Camundongos machos C57BL / 6	± 60 dias de idade	Método de plataforma múltipla modificado - 36 h SD		n/a	+ -	PFC	↓	n/a	↑
					Tratamento solução salina intraperitoneal lítio (Li) e valproato - 7 dias	n/a	+ -	HPC	↑	n/a	↓
8.	Li X et al. (2019)	Camundongos machos C57BL / 6 e FVB/N-Tg	3 meses de idade	Induzida por “manuseio suave” - 6h		n/a	↑	PFC	↓	n/a	n/a
					Tratamento com fluoxetina, leptina ou PBS.	n/a	↓	HPC	↑	n/a	n/a
9.	Martynhak et al. (2017)	Camundongo homozigoto C57BL/6J	8 semanas de idade	Luz fraca à noite (dLAN) duas semanas de ciclo claro / escuro de 12:12 horas		n/a	↑	PFC	n/a	n/a	n/a
					dLAN com tratamento com imipramina	n/a	↓	HPC	↑	n/a	↑
10.	Brown et al. (2011)	machos C57BL / 6		Expostos a um camundongo ICR criador macho 'residente', - 5 min por 10 dias consecutivos		n/a	+ -	PFC	[--]	n/a	n/a
					Eszopiclona (ESZ) e fluoxetina (FLX)	n/a	↑	HPC	[--]	n/a	n/a

Legenda :

↑ Aumento – indica que houve um aumento significativo em relação aos parâmetros analisados

↓ Redução - indica que houve uma redução significativa em relação aos parâmetros analisados.

[--] representa ausência de alteração, indicando que não houve mudança significativa nos parâmetros avaliados.

n/a indica que determinado parâmetro não foi avaliado.

+ - indica que ocorreram mudanças em apenas alguns aspectos específicos analisados.

++ Representa uma correlação positiva significativa entre as variáveis analisadas.

-- Indica uma correlação negativa significativa entre as variáveis analisadas.

Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2023).

A Tabela 1 apresenta um perfil detalhado dos camundongos utilizados nos estudos, incluindo informações sobre espécie, sexo e idade, juntamente com uma síntese completa dos resultados obtidos pelos pesquisadores ao explorarem os aspectos relacionados ao BDNF, TrkB, Corticosterona (CORT) e sua interação com a depressão e a cognição. A maioria dos estudos encontrou níveis reduzidos de BDNF no hipocampo (HPC) (Zhang Y et. al. 2023; Jee et al. 2022; Ryu et al. 2022; Chen et al. 2021; Xu et al. 2020; Dal-Pont 2019; Li X et al. 2019), com algumas reduções também no córtex pré-frontal (PFC) (Saadati et al. 2022; Dal-Pont, 2019); Li X et al. 2019). No entanto, um estudo isolado realizado por Martynhak et al. (2017) observou aumento nos níveis de BDNF no HPC após o protocolo dLAN. Após intervenções terapêuticas, a maioria dos estudos reportou aumento nos níveis de BDNF, especialmente no HPC e PFC (Zhang Y et. al. 2023; Jee et al. 2022; Ryu et al. 2022; Saadati et al. 2022; Xu et al. 2020; Dal-Pont 2019; Li X et al. 2019). Em relação à CORT, cinco dos dez estudos mostraram aumento nos níveis (Jee et al. 2022; Ryu et al. 2022; Chen et al. 2021; Dal-Pont 2019; Martynhak et al. 2017), enquanto quatro estudos observaram redução após tratamento (Jee et al. 2022; Ryu et al. 2022; Dal-Pont 2019; Martynhak et al. 2017). A expressão do receptor TrkB mostrou-se diminuída no HPC em quatro estudos, com recuperação observada após tratamento terapêutico (Zhang Y et. al. 2023; Jee et al. 2022; Ryu et al. 2022; Xu et al. 2020). Quanto à cognição, apenas Zhang Y et. al. (2023) relatou uma diminuição, e Xu et al. (2020) observou mudanças em aspectos específicos, enquanto os demais estudos não avaliaram este parâmetro. No que diz respeito à depressão, oito dos dez estudos identificaram aumento nos sintomas depressivos (Zhang Y et. al. 2023; Jee et al. 2022; Ryu et al. 2022; Saadati et al. 2022; Chen et al. 2021; Xu et al. 2020; Li X et al. 2019; Martynhak et al. 2017), enquanto Dal-Pont (2019) e Brown et al. (2011) observaram mudanças apenas em aspectos específicos da condição.

Tabela 2- Perfil dos ratos utilizados e resultados dos estudos sobre BDNF, TrkB, CORT, depressão e cognição.

Ref.	[Linhagem, sexo]	[Idade]	[SD protocolo] - h	Tratamento	[Cognição]	Depressão	BDNF	TrKB	CORT					
1.	Arvin et al. (2023)	Ratos Wistar machos adultos	Gaiola de Indução de privação total de sono com leve choque elétrico repetitivo (18h/dia - 21 dias).	Receberam veículo de GH	+ -	↑	PFC	n/a	n/a	n/a				
							HPC	↓	n/a	n/a				
											PFC	n/a	n/a	n/a
											HPC	↑	n/a	n/a
2.	Zhao A et al. (2021)	Ratos machos Sprague-Dawley	Embolia Cerebral Induzida por Microesferas Multiplataformas - 4 semanas (16 horas/dia).	Grânulos JDTL e a fluoxetina administrados por via intragástrica.	↓	↑	PFC	n/a	n/a	n/a				
							HPC	↓	↓	n/a				
											HPC	↑	↑	n/a
											PFC	n/a	n/a	n/a
3.	Atrooz et al. (2019)	Ratos machos Sprague-Dawley	Dia pós-natal (PND) 11	Sistema automatizado de privação de sono Pinnacle - 14 dias (6-8 horas/dia).	+ -	↑	PFC	↓	n/a	n/a				
							HPC	n/a	n/a	n/a				
4.	da Silva et al. (2018)	Ratos Wistar machos	Dia pós-natal (PND) 18	Método de plataforma múltipla modificado - 21 dias.	n/a	+ -	PFC		n/a					
							HPC	↑	n/a	↑				
5.	Santangeli et al. (2016)	Ratos Wistar Hannover machos e fêmeas	SD realizadas com manuseio suave- 3h.	Fomento Cruzado (CF)/ Cross-Fostering (CF) Model	n/a	[--]	PFC	[--]	n/a	n/a				
							BF	↓	n/a	n/a				
							HPC	[--]	n/a	n/a				
6.	Jiang; Jinfu (2015)	Ratos Sprague-Dawley	3 meses de idade	Estresse crônico imprevisível - 3 semanas.	n/a	↑	PFC	n/a	n/a	n/a				
							HPC	↓	n/a	n/a				
											PFC	n/a	n/a	n/a
											HPC	↑	n/a	n/a

7.	Maturana et al. (2015)	Ratos Wistar machos	Depressão induzida pela bulbectomia olfatória bilateral (OBX)	Privação de sono por movimento rápido dos olhos (REMSD) método de plataforma única	n/a	↑	PFC	n/a	n/a	n/a
					n/a	↓	HPC	↓	n/a	n/a
							PFC	n/a	n/a	n/a
							HPC	↑	n/a	n/a

Legenda:

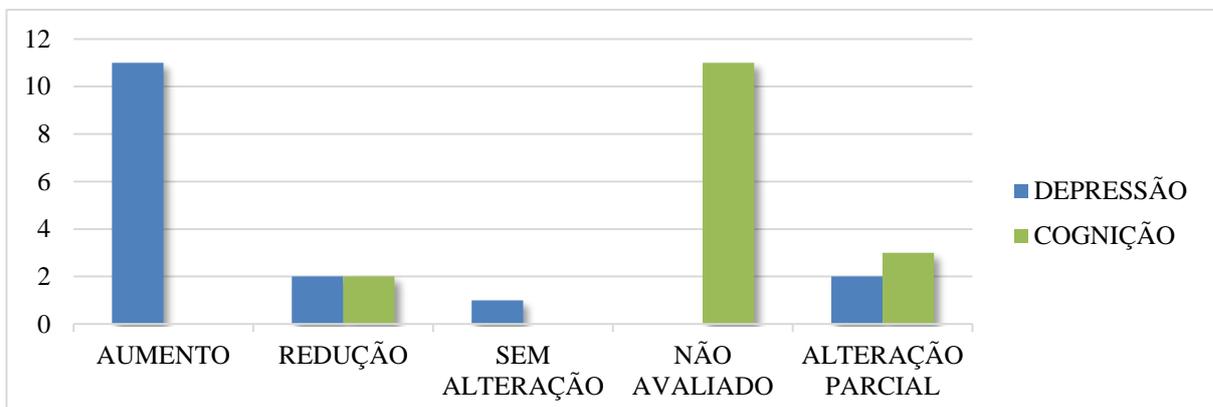
- ↑ Aumento - indica que houve um aumento significativo em relação aos parâmetros analisados
- ↓ Redução - indica que houve uma redução significativa em relação aos parâmetros analisados.
- [--] representa ausência de alteração, indicando que não houve mudança significativa nos parâmetros avaliados.
- n/a indica que determinado parâmetro não foi avaliado.
- + - indica que ocorreram mudanças em apenas alguns aspectos específicos, mas não em todos os parâmetros analisados.
- ++ Representa uma correlação positiva significativa entre as variáveis analisadas.
- Indica uma correlação negativa significativa entre as variáveis analisadas.

Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2023).

A Tabela 2 apresenta o perfil detalhado dos ratos utilizados nos estudos, incluindo espécie, sexo e idade, e resume os principais resultados relacionados a BDNF, TrkB, corticosterona (CORT), depressão e cognição. Em resumo, os níveis de BDNF foram consistentemente reduzidos no hipocampo (HPC) (Arvin et al. 2023; Jiang; Jinfu 2015; Maturana et al. 2015; Zhao A et al. 2021), com alguns estudos também indicando diminuição nas áreas do córtex pré-frontal (PFC) (Atrooz et al. 2019) e no prosencéfalo basal (Santangeli et al. 2016). Após intervenções terapêuticas, a maioria dos estudos registrou aumento nos níveis de BDNF, especialmente no hipocampo. Quanto à CORT, somente da Silva et al. (2018) relatou aumento. A expressão do receptor TrkB foi encontrada diminuída apenas no estudo Zhao A et al. (2021), com recuperação observada após o tratamento terapêutico. A cognição foi avaliada de forma limitada, com um estudo relatando diminuição (Zhao A et al. 2021), dois observando mudanças específicas (Arvin et al. 2023; Atrooz et al. 2019), e os demais não avaliaram este parâmetro. Em relação à depressão, cinco dos sete estudos identificaram aumento nos sintomas depressivos (Arvin et al. 2023; Zhao A et al. 2021; Atrooz et al. 2019; Jiang; Jinfu 2015; Maturana et al. 2015), enquanto Santangeli et al. (2016) não detectou alterações e da Silva et al. (2018) observou mudanças apenas em aspectos específicos.

O Gráfico 2 ilustra o impacto da privação do sono no comportamento tipo depressivo e nas funções cognitivas em ambas as espécies de animais (ratos e camundongos). A cor azul destaca as alterações nos comportamentos depressivos, enquanto a cor verde representa as mudanças na cognição. Observa-se que a privação do sono foi associada a um aumento significativo nos comportamentos depressivos, além de uma redução ou alteração parcial no aspecto cognitivo.

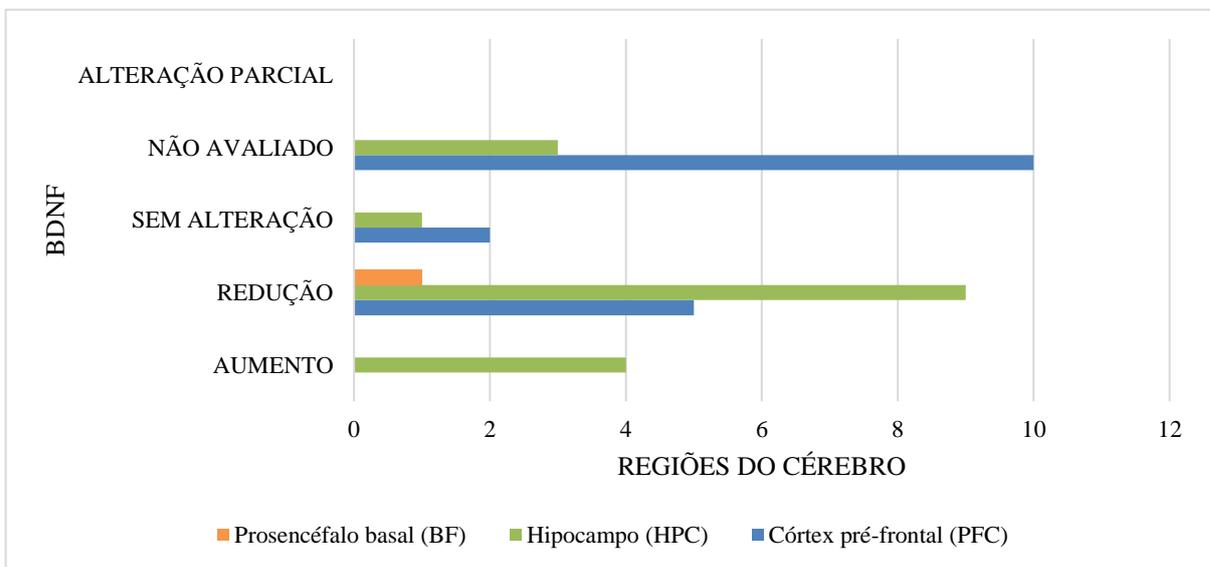
Gráfico 2- Impacto da privação do sono no comportamento depressivo e nas funções cognitivas em ratos e camundongos.



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

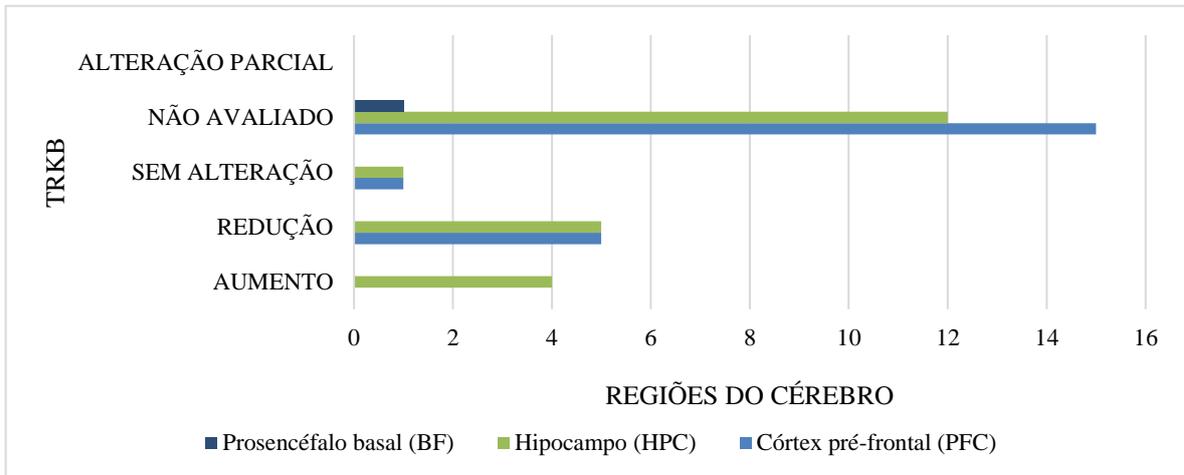
O impacto encontrado pelos estudos nos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) em diversas regiões cerebrais, como o hipocampo, córtex pré-frontal e Prosencéfalo basal, em resposta à privação de sono é ilustrado no gráfico 3. As barras representam o impacto encontrado nos níveis de BDNF, enquanto as variações nas cores representam as regiões do cérebro. Observa-se uma redução significativa nos níveis de BDNF no hipocampo e córtex pré-frontal após a privação de sono, mas também houve aumento especialmente no hipocampo.

Gráfico 3 – Impacto da Privação de Sono no BDNF.



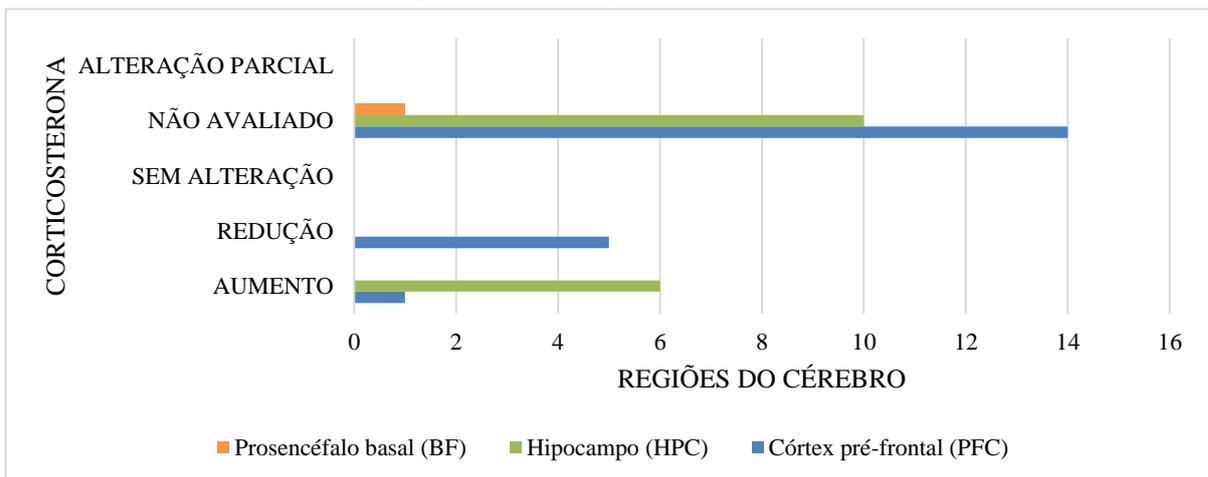
Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

O gráfico 4 ilustra as alterações nos níveis do TrkB em diversas regiões cerebrais em resposta à privação de sono. As barras representam o impacto encontrado pelos estudos nos níveis de TrkB, e as cores verde, azul e laranja representam as regiões do cérebro. Observa-se uma redução nos níveis de TrkB principalmente no hipocampo e córtex pré-frontal após a privação de sono, embora a maior parte estudos não tenha avaliado esse fator.

Gráfico 4 – Impacto da Privação de Sono no TrkB.

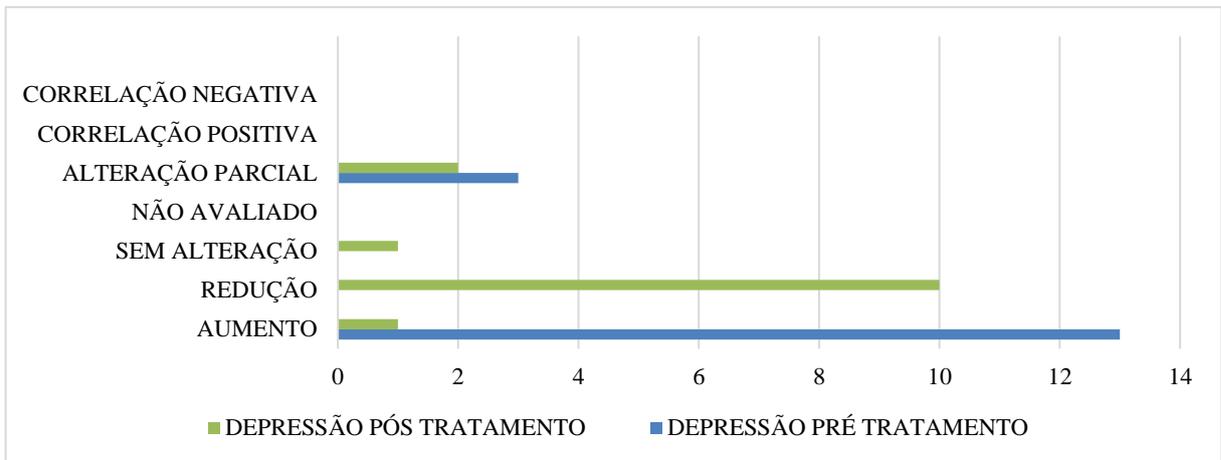
Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

Em relação à corticosterona, o Gráfico 5 apresenta as alterações observadas nos níveis desse hormônio em diferentes regiões cerebrais, em resposta à privação de sono. As barras indicam o impacto nos níveis de corticosterona, enquanto as variações de cor representam as regiões cerebrais, como o hipocampo (em verde), córtex pré-frontal (em azul) e prosencéfalo basal (em laranja). Observa-se um aumento nos níveis de Corticosterona em animais principalmente no hipocampo após a privação de sono.

Gráfico 5 – Impacto da Privação de Sono na Corticosterona.

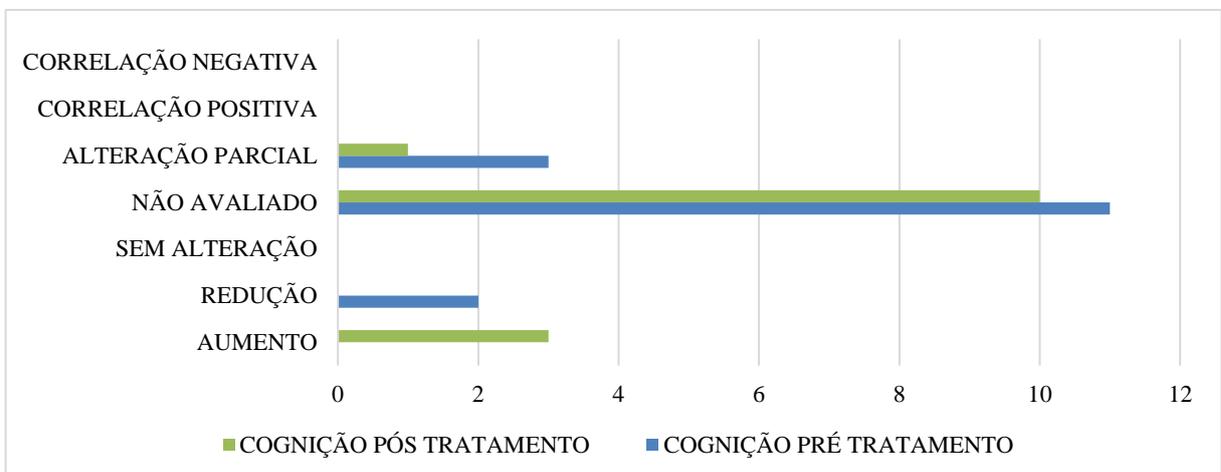
Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

O gráfico 6 apresenta a comparação dos níveis de comportamento tipo depressivo em animais antes (pré-tratamento) e após (pós-tratamento) a intervenção. Observa-se um aumento no comportamento tipo depressivo pré-tratamento e uma redução significativa nos sintomas tipo depressivos após os diversos tipos de tratamentos.

Gráfico 6– Impacto no comportamento tipo depressivo pré e pós tratamento.

Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

Quanto ao aspecto cognitivo, o gráfico 7 compara os níveis de cognição em animais antes (pré-tratamento) e após (pós-tratamento) as intervenções. Observa-se que a cognição foi pouco avaliada, mas que foi encontrado redução no aspecto cognitivo pré-tratamento e um aumento após tratamentos.

Gráfico 7 – Impacto no aspecto cognitivo pré e pós tratamento.

Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

3.2 Estudos Observacionais em Humanos

Dentre os estudos observacionais realizados em humanos, Dell'Osso et al. (2010) mediram os níveis plasmáticos de BDNF em pacientes afetados por depressão maior e investigaram uma possível relação entre o parâmetro biológico e as características da doença. Em sua pesquisa, os níveis plasmáticos de BDNF foram significativamente mais baixos em

pacientes gravemente enfermos em comparação com outros, e o mesmo aconteceu com pacientes com sintomas dissociativos/despersonalização, distúrbios do sono mais graves e depressão recorrente. Houve correlações negativas entre os níveis de BDNF e os escores totais ou do fator de retardo (HRSD) ($r = -0,483$, $p = 0,007$ e $r = -0,397$, $p = 0,030$) e entre a gravidade da doença e os níveis plasmáticos de BDNF, ou seja, quanto mais grave a doença, menor o parâmetro biológico. Esses achados sugerem que níveis baixos de BDNF estão relacionados tanto à recorrência quanto à gravidade da depressão (Dell'osso et al. 2010).

No ano subsequente, ao investigarem os sintomas depressivos e os níveis séricos de BDNF, Satomura et al. (2011), também constataram que pacientes com transtorno depressivo maior apresentavam concentrações séricas de BDNF significativamente mais baixas em comparação com controles saudáveis. Além disso, observou-se uma correlação negativa significativa entre o escore total ($r = -0,19$, $p = 0,044$) e o subescore de "somatização da ansiedade" ($r = -0,32$, $p = 0,001$) da Escala de Hamilton para Avaliação da Depressão (HAM-D) com os níveis séricos de BDNF em pacientes com TDM. No entanto, não foram identificadas outras correlações significativas entre os níveis séricos de BDNF e outros subescores da HAM-D, como Distúrbio cognitivo, Distúrbios de sono e Retardo (Satomura et al. 2011).

Para investigar os níveis séricos do fator neurotrófico derivado do cérebro e sua correlação com sintomas suicidas e gravidade em pacientes que tentaram suicídio e apresentam doenças mentais, Zhang S (2022) conduziu uma análise retrospectiva em pacientes com depressão no departamento de neurologia de um hospital. O estudo abrangeu diversos métodos, como exame físico geral, exame neurológico especializado, ressonância magnética craniana (RM), aplicação da Escala de Depressão e Ansiedade de Hamilton, além do monitoramento de polissonografia e eletroencefalograma (EEG). Os resultados revelaram que pacientes com depressão e distúrbios do sono em estado de repouso exibiram uma extensa disfunção cerebral, abrangendo o lobo frontal, lobo parietal, lobo temporal, lobo occipital e cerebelo. O nível de expressão plasmática de BDNF no grupo de pacientes foi inferior ao da população normal, com a depressão de início precoce apresentando significativamente maior nível de BDNF em comparação com a depressão de início tardio. Além disso, foi observada diminuição do valor de amplitude de flutuação de baixa frequência (ALFF - indicador R-fMRI que identifica a atividade neural espontânea de regiões específicas e estados fisiológicos do cérebro) no córtex orbitofrontal (COF) em pacientes de primeiro episódio de depressão unipolar com distúrbios do sono, sugerindo uma diminuição no nível de atividade dos neurônios no COF. O precuneus,

uma porção do lóbulo parietal superior, apresentou uma associação significativa com a proporção de sono de ondas lentas. Sendo que a redução na porcentagem de sono de ondas lentas foi identificada como uma das características da alteração da arquitetura do sono em pacientes com depressão (Zhang S, 2022).

Ao avaliar a associação entre depressão, qualidade do sono e níveis de BDNF entre as migrantes gestantes de Mianmar, Kriengtuntiwong (2021) identificou que 28,7% das mulheres grávidas relataram má qualidade do sono, enquanto 33,4% foram classificadas com algum nível de depressão, leve a grave. As participantes com depressão leve a grave, exibiram níveis mais elevados de BDNF em comparação com aquelas sem depressão ou com depressão mínima. Por outro lado, as participantes com má qualidade de sono apresentaram níveis mais baixos de BDNF em relação às que desfrutavam de uma boa qualidade de sono. Estes achados revelam uma associação significativa entre depressão, qualidade do sono e os níveis de BDNF (Kriengtuntiwong, 2021).

Mikoteit et al. (2019) conduziram uma investigação abrangente das associações entre o fator neurotrófico derivado do cérebro sérico (sBDNF) e os padrões subjetivos e objetivos de sono. O estudo comparou indivíduos com insônia (GI) e controles saudáveis (GC), os quais foram avaliados quanto ao Índice de Gravidade da Insônia (ISI), além de registros de EEG do sono, sendo pareados por idade e sexo. Os resultados revelaram que o grupo com insônia (GI) apresentou pontuações mais elevadas em depressão, ansiedade e carga sintomática, acompanhadas por maiores escores de insônia e níveis significativamente mais baixos de sBDNF em comparação com controles saudáveis. Surpreendentemente, o sBDNF emergiu como um biomarcador independente de comorbidades para a insônia subjetiva, isso porque a correlação entre ISI e BDNF permaneceu robusta mesmo após o controle para depressão ($r = -0,41$, $p < 0,01$), ansiedade ($r = -0,49$, $p < 0,01$), ou ambos ($r = -0,43$, $p < 0,01$). Além disso, correlações negativas significativas foram observadas entre os níveis de sBDNF e a gravidade da insônia ($r = -0,544$, $p < 0,001$), depressão ($r = -0,404$, $p < 0,001$) e ansiedade ($r = -0,292$, $p = 0,003$) na amostra total. Ainda, no que diz respeito às medidas da arquitetura do sono, uma correlação positiva foi identificada entre sBDNF e sono REM ($0,199^\circ$, $p < 0,01$). No entanto, destaca-se que não foi encontrada relação entre sBDNF e cortisol matinal, nem com medidas objetivas de continuidade do sono. Esses resultados evidenciam o potencial do BDNF como um marcador específico para a insônia subjetiva, destacando suas complexas interconexões com sintomas relacionados ao humor e padrões específicos de sono (Mikoteit et al. 2019).

A pesquisa de Drinčić et al. (2023) investigou a relação entre insônia e uma seleção diversificada de fatores imunológicos, neurotróficos, neuroendócrinos, neuropeptídicos e metabólicos em indivíduos com transtorno depressivo maior, extraídos em três coortes: avaliação da gravidade da depressão (Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva, QIDS-SR 16) e gravidade da insônia (itens de insônia QIDS-SR 16), bem como avaliações de soro e urina. No entanto seus resultados não demonstraram associações significativas entre a insônia e os níveis de biomarcadores para a gravidade da insônia como um único preditor, nem para a gravidade da insônia corrigida, para a gravidade da depressão, uso de antidepressivos, sexo, idade ou coorte de origem. Também não revelou efeito da insônia nos níveis de fatores neurotróficos e neuropeptídeos. O nível de biomarcadores metabólicos também não foi afetado pela gravidade da insônia. Em suma, os resultados da pesquisa não apoiam uma influência profunda da insônia na fisiopatologia do TDM em uma população clínica com TDM (Drinčić et al. 2023).

Ao explorar a inter-relação entre os níveis séricos de BDNF e a dissonia (“*perturbação ou distúrbio do sono*”), Nishichi et al. (2013) esclareceram as nuances dessa associação, fornecendo insights valiosos sobre como o fator neurotrófico derivado do cérebro pode influenciar os padrões de sono. Os resultados revelaram uma disparidade significativa nos níveis séricos de BDNF entre homens e mulheres, sendo mais elevados nos homens e negativamente associados à dissonia em mulheres. Além disso, análises detalhadas revelaram que, entre as mulheres, os grupos com níveis baixos e moderados de BDNF apresentaram escores mais altos no Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) em comparação com o grupo de BDNF alto ($p < 0,01$, $p = 0,02$, respectivamente). Correlações inversas entre os níveis de BDNF em mulheres e diversos parâmetros relacionados ao sono, como duração do sono ($r = -0,191$, $p < 0,05$), distúrbios do sono ($r = -0,179$, $p < 0,05$), disfunção diurna ($r = -0,270$, $p < 0,01$) e qualidade global do sono ($r = -0,295$, $p < 0,001$) foram identificadas, enquanto essas correlações não foram observadas em homens. A prevalência de dissonia mostrou-se significativamente maior no grupo com baixo BDNF em comparação com o grupo de alto BDNF em mulheres. Apoiando o conceito emergente de que o BDNF desempenha um papel crucial na regulação do sono, e pode contribuir para melhorar a compreensão dos mecanismos patogênicos da dissonia (Nishichi et al. 2013).

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório comum relacionado ao sono, que aumenta o risco de desenvolver condições psiquiátricas. O estudo de Gabryelska

(2022) foi o único que buscou investigar concentrações de BDNF e proBDNF em pacientes com AOS, comparando-os a indivíduos saudáveis, enquanto também explorava as correlações dessas proteínas com sintomas psiquiátricos. Embora não tenham sido observadas diferenças significativas entre as concentrações proteicas matinais e noturnas do BDNF ($p = 0,162$) e proBDNF ($p = 0,791$) nos participantes do estudo, tanto no grupo controle ($p = 0,232$ e $p = 0,439$) quanto no grupo AOS ($p = 0,624$ e $p = 0,821$), os resultados sugerem associações dessas proteínas com sintomas de insônia, sono insatisfatório e depressão em pacientes com AOS. É interessante notar que os pacientes com AOS que pontuaram alto em questionários que avaliaram má qualidade do sono e sintomas de insônia (PSQI e AIS) apresentaram níveis noturnos aumentados de BDNF e proBDNF. Por outro lado, a gravidade dos sintomas de depressão, avaliada pelo BDI, foi associada à diminuição dos níveis séricos matinais de ambas as proteínas no grupo com AOS, pois os pacientes com AOS que pontuaram no BDI apresentaram níveis diminuídos de BDNF e proBDNF matinais. Além disso, a concentração de proteína BDNF correlacionou-se positivamente com o tempo total de sono (TTS) tanto à noite ($r = 0,386$, $p = 0,035$) quanto pela manhã ($r = 0,412$, $p = 0,024$). Essas descobertas indicam uma interação complexa entre os biomarcadores neurotróficos e os sintomas psiquiátricos em pacientes com AOS (Gabryelska, 2022).

Por último, ao abordar a influência da solidão no estado de saúde dos solteiros, Delgado-Losada (2022) empreendeu uma análise abrangente, considerando diversos fatores como genéticos, cognitivos, bioquímicos e relacionados ao estilo de vida. Os resultados apontam para uma interação complexa entre depressão e solidão, indicando um prognóstico desfavorável para o estado de saúde, o desempenho cognitivo comprometido, percepção de qualidade de vida inferior, padrões de sono prejudicados e menor envolvimento em atividades físicas. Notavelmente, o grupo que experimentou depressão e solidão apresentou uma maior prevalência de genótipos do BDNF com alelo Met, além de associações significativas com genes associados ao encurtamento dos telômeros (Delgado-Losada, 2022).

Tabela 3 - Resumo dos Resultados de Estudos Clínicos Observacionais em Humanos.

Ref.	Condição de saúde	[Avaliação de depressão]	Avaliação do sono	[Análises de BDNF]	Controle de Val66Met?	BDNF X Depressão	BDNF X Sono	BDNF X Depressão X Sono
1. Drinčić et al (2023)	Transtorno depressivo maior (TDM)	QIDS-SR 16 IDS-SR 30	QIDS-SR 16	Soro e urina [ELISA]	no	[--]	[--]	[--]
2. Gabryelska (2022)	Potencial diagnóstico de AOS	BDI	PSG PSQI AIS	Sangue periférico coletadas na noite anterior e na manhã [ELISA]	no	+ -	++	[--]
3. Delgado-Losada (2022)	Indivíduo não institucionalizadas	(DJGLS) (CES-D 10)	Questionário	[Biotools]	yes	--	n/a	↓
4. Zhang S (2022)	Transtorno depressivo	HAM-D HAM-A Escala de Estado Mental de Inteligência	NPSG EEG		no	↓	[--]	[--]
5. Kriengtuntiwong (2021)	Grávidas de Mianmar - menos de 14 semanas de gestação.	PHQ-9	PSQI	Sangue [ELISA]		↑	↓	[--]
6. Mikoteit et al (2019)	Insônia	HAM-D HAM-A	ISI EEG	Sangue coletado entre 7h e 8h [ELISA]	no	--	↓	--
7. Nishichi et al (2013)	Trabalhadores da Creative Research Community Company (Fukuoka, Japão)	CES-D	PSQI	Sangue [ELISA]	no	n/a	↓	[--]

8.	Satomura et al (2011)	Transtorno depressivo maior (TDM) em uso de medicação	MEEM HAM-D	HAM-D - Distúrbio do sono	Sangue coletado às 7h [kit Quantikine Human BDNF]	no	↓	[--]	[--]
9.	Dell'Osso et al (2010)	Transtorno depressivo maior (TDM) internados e ambulatoriais	HRSD CGI	HRSD - distúrbio do sono	Sangue venoso coletados pela manhã [ELISA]	no	↓	↓	[--]

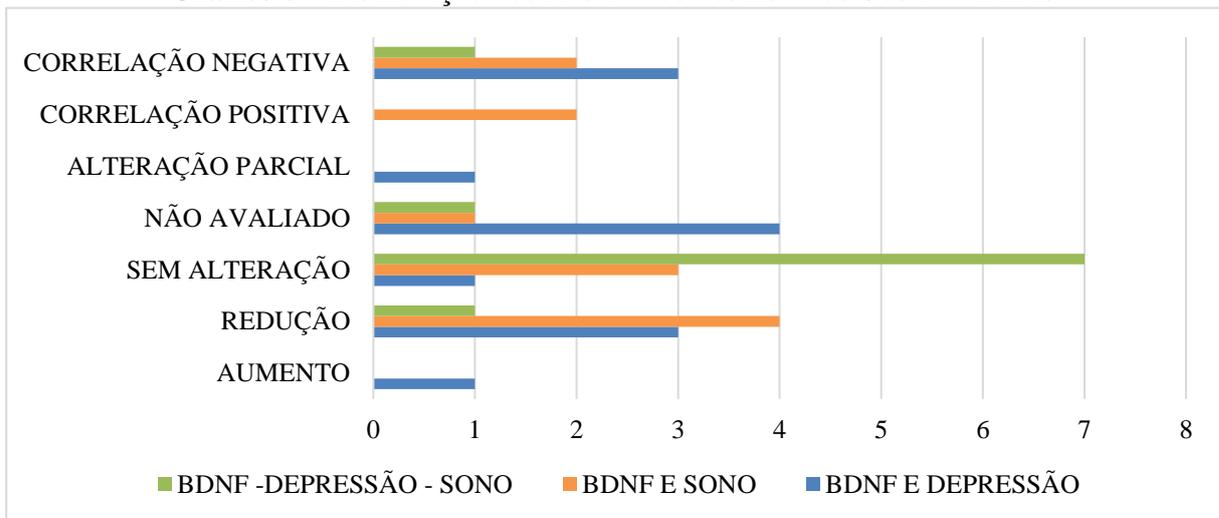
Legenda :

- ↑ Aumento – indica que houve um aumento significativo em relação aos parâmetros analisados
- ↓ Diminuiu - indica que houve uma diminuição significativa em relação aos parâmetros analisados.
- [--] representa ausência de alteração, indicando que não houve mudança significativa nos parâmetros avaliados.
- n/a** indica que determinado parâmetro não foi avaliado.
- + - indica que ocorreram mudanças em apenas alguns aspectos específicos analisados.
- ++ Representa uma correlação positiva significativa entre as variáveis analisadas.
- Indica uma correlação negativa significativa entre as variáveis analisadas.

Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2023).

A Tabela 3 apresenta um resumo dos resultados obtidos em estudos observacionais com humanos. Observa-se que três estudos (Zhang S, 2022; Satomura et al., 2011; Dell'Osso et al., 2010), observaram níveis reduzidos de BDNF associados à depressão. Em contraste, um estudo encontrou aumento no BDNF (Kriengtuntiwong, 2021), e outro revelou alterações em parâmetros específicos (Gabryelska, 2022). Além disso, dois estudos destacaram correlações significativas entre os parâmetros analisados (Delgado-Losada, 2022; Mikoteit et al., 2019). Em relação à interação entre BDNF e sono, quatro estudos identificaram níveis reduzidos de BDNF (Kriengtuntiwong, 2021; Mikoteit et al., 2019; Nishichi et al., 2013; Dell'Osso et al., 2010), um estudo apontou uma correlação positiva (Gabryelska, 2022) e três não encontraram alterações significativas (Drinčić et al., 2023; Zhang S, 2022; Satomura et al., 2011). Entre os nove estudos que investigaram a interação entre BDNF, depressão e sono, seis não detectaram mudanças significativas, um identificou correlação negativa (Mikoteit et al 2019) e apenas um observou níveis reduzidos (Delgado-Losada 2022).

Gráfico 8 - Distribuição dos Resultados dos Estudos Observacionais.



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

Por fim, o Gráfico 8 acima, ilustra os principais resultados de estudos observacionais sobre a relação entre BDNF, depressão e sono em humanos. As barras representam a prevalência de diferentes achados: níveis de BDNF associados à depressão (em azul), associações entre os parâmetros analisados (em verde), e variações nos níveis de BDNF em relação ao sono (em laranja). O gráfico destaca que a maioria dos estudos encontrou níveis reduzidos de BDNF em relação ao sono, variações nos níveis de BDNF em condições de depressão com algumas inconsistências nos achados, e algumas correlações significativas entre os parâmetros.

3.3 Estudos experimentais em humanos

3.3.1 Estudos Clínicos Experimentais C/ Privação De Sono

Entre os estudos experimentais em humanos envolvendo a privação de sono, Giacobbo et al. (2015) conduziram uma pesquisa com indivíduos saudáveis após um período de privação aguda do sono. Os resultados revelaram que a privação aguda do sono resultou em um aumento nos níveis de BDNF, acompanhado por prejuízos na memória lógica e uma recordação imediata e tardia comprometida, quando comparados ao grupo sem privação de sono. Uma descoberta relevante foi a identificação de uma distribuição sigmóide (*caracterizada por um crescimento lento inicial, seguido por um aumento mais rápido e, eventualmente, uma estabilização*), na relação entre a atenção e a capacidade de inibição de resposta, medidos pelo teste Stroop Word, correlacionada aos níveis de BDNF. Importante ressaltar que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação aos sintomas psiquiátricos avaliados pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI).

Ao explorar os efeitos da privação de sono em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM), de Menezes (2021), submeteu pacientes deprimidos em diferentes estágios de TDM a uma noite de avaliação do sono no laboratório de sono da UFRN. Os resultados revelaram que os pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento (TDR) exibiram níveis mais elevados de mBDNF, enquanto pacientes no primeiro episódio de TDM apresentaram níveis de mBDNF semelhantes aos controles. Foi observado um aumento nos níveis de mBDNF correlacionado com a gravidade dos sintomas, medida pelo HAM-D ($r = 0,50, p < 0,001$) e sHAM-D ($r = 0,48, p < 0,001$), bem como com uma pior qualidade do sono (PSQI: $r = 0,25, p = 0,05$; sPSQI: $r = 0,37, p = 0,001$). Em resumo, os autores identificaram uma correlação positiva entre os níveis de mBDNF, a gravidade do TDM e a pior qualidade do sono, sugerindo um vínculo complexo entre essas variáveis e o progresso da depressão. O aumento da gravidade dos sintomas depressivos e a pior qualidade do sono também foram correlacionados com níveis mais baixos de cortisol sérico e salivar (SC e CAR). Essa associação foi evidenciada pela diminuição dos níveis de SC e CAR à medida que a gravidade dos sintomas de depressão aumentava, conforme avaliado pelo HAM-D (SC: $r = -0,62, p < 0,001$; CAR: $r = -0,45, p = 0,001$) e sHAM-D (SC: $r = -0,73, p < 0,001$; CAR: $r = -0,57, p < 0,001$). Além disso, os níveis de SC (PSQI: $r = -0,37, p = 0,004$; sPSQI: $r = -0,47, p < 0,001$) e CAR (PSQI: $r = -0,4, p = 0,002$; sPSQI: $r = -0,51, p < 0,001$) diminuíram com a piora na qualidade do sono, indicada por pontuações mais altas no PSQI. Comparativamente aos controles, tanto os níveis

de cortisol sérico quanto salivar foram mais elevados nos pacientes com TDM e mais baixos no grupo com TRD. Em síntese, os pacientes com TDM exibiram perfis distintos de cortisol, mBDNF e reação em cadeia da polimerase (PCR) em comparação com os controles saudáveis, e essas alterações moleculares foram fortemente correlacionadas com a gravidade dos sintomas depressivos e a qualidade do sono.

Outro estudo relevante sobre a privação de sono em pacientes com TDM foi realizado por Giese et al. (2014), que avaliou os efeitos agudos de 12 horas de privação de sono nos perfis diários séricos de BDNF. Os autores observaram que a privação de sono não exerceu um impacto significativo nos perfis diários séricos de BDNF. Apesar da variação diurna significativa nesses níveis e da estreita relação entre os perfis diários desses níveis em pacientes com TDM e a resposta ao tratamento, o aumento consistente nos níveis séricos de BDNF esteve associado à melhora dos sintomas depressivos em todos os pacientes, independentemente da privação de sono. Destacaram ainda a rápida influência da privação de sono nos níveis séricos de BDNF, enfatizando a importância do ritmo circadiano do BDNF para a saúde e bem-estar humano, por outro lado, a ausência desse ritmo parece estar associada negativamente ao sucesso do tratamento do TDM.

Adotando intervenções terapêuticas que buscam mitigar os efeitos adversos da privação de sono, Li S (2021) investigou o uso da estimulação magnética transcraniana repetitiva de alta frequência (EMTr). Os resultados indicam que 24 horas de SD induziram distúrbios emocionais, comprometimento da função cognitiva, hiperativação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), diminuição da função pré-frontal e disfunção do sistema BDNF. Em relação à cognição, 24 horas de SD prejudicaram até certo ponto a função cognitiva, principalmente a memória de trabalho, sem afetar o controle cognitivo. Quanto à emoção, a depressão e a ansiedade, estas aumentaram após a SD, e duas sessões de EMTr não aliviaram os distúrbios induzidos pela SD. A redução nos níveis de proBDNF no grupo EMTr foi significativamente menor do que no grupo placebo.

Explorando intervenções combinadas, Gorgulu et al. (2009) investigaram os efeitos da privação total do sono, isolada ou combinada com sertralina, em pacientes com TDM. Os resultados revelaram níveis significativamente mais baixos de BDNF nos grupos submetidos à privação de sono e naqueles que receberam a combinação de privação total do sono e sertralina, em comparação com os controles. Os níveis diminuídos de BDNF também correlacionaram-se negativamente com os escores da escala de Depressão (HAM-D) no grupo de pacientes ($r =$

-0,72, $P = 0,000$). Curiosamente, uma única sessão de privação de sono, no grupo controle, não resultou em alterações significativas nos escores HAM-D ou nos níveis de BDNF. Contudo, no grupo deprimido, uma única intervenção de privação de sono e uma série de três privações de sono aceleraram a resposta ao tratamento que diminuiu significativamente os escores de HAM-D e aumentou os níveis de BDNF. De maneira similar, a privação total do sono, quando combinada com a terapia de sertralina, resultou em um rápido aumento nos níveis de BDNF em pacientes deprimidos, sugerindo que a privação de sono pode potencializar os efeitos terapêuticos da sertralina, acelerando a resposta ao tratamento em pacientes com TDM.

Finalmente, Kuhn (2020) conduziu um estudo abrangente sobre a privação terapêutica de sono em pacientes com TDM, combinando-a com um protocolo de medidas repetidas. Esse protocolo envolveu a obtenção de registros de eletroencefalograma (EEG) durante o estado de vigília e uma sessão de estimulação magnética transcraniana (EMT), com avaliação da intensidade da EMT para eliciar amplitudes de potencial evocado motor (MEP), período de silêncio cortical (CSP) e limiar motor de repouso (RMT). Além disso, foi aplicada a estimulação associativa pareada (PAS). Os resultados revelaram que uma parcela significativa dos pacientes respondeu ao tratamento de SD, manifestando uma melhora de pelo menos 50% nos valores da escala HAM-D. Além disso, identificou-se uma diferença notável na indutibilidade da plasticidade associativa (expressa pela mudança na amplitude da MEP) entre os respondedores e não respondedores à SD. Parâmetros adicionais, como o genótipo do BDNF, níveis de cortisol salivar no plasma e soro, bem como o desempenho de vigiância após a SD, não conseguiram explicar as discrepâncias observadas na indução de plasticidade entre os grupos. Esses resultados ressaltam a complexidade e a variabilidade nas respostas ao tratamento de privação do sono em pacientes com TDM, enfatizando a necessidade de considerar múltiplos fatores que podem influenciar os resultados terapêuticos.

Tabela 4 - Estudos Clínicos Experimentais C/ Privação De Sono

Ref.	[Condição de saúde]	[SD protocolo] - h	Tratamento	[Cognição]	Depressão	BDNF	[Controle Val66Met?]
1. de Menezes (2021)	Primeiro episódio de depressão maior e Depressão resistente ao tratamento (TRD)	[Dormiram nos laboratórios de sono]		n/a	++	+ -	no
2. Kuhn (2020)	Diagnóstico de depressão unipolar grave	[Privação total de sono com atividades padronizadas e supervisão contínua] - uma noite	[Privação de sono terapêutica/ Estimulação associativa pareada (PAS)]	[--]	↑	[--]	yes
3. Li S (2021)	Adultos saudáveis	[Privação de sono] - 24h	EMTr - Estimulação Magnética Transcraniana repetitiva	+ -	↑	↓	no
4. Giacobbo et al (2015)	Adultos jovens	[Privação total de sono com atividades lúdicas] - 24h		[--]	[--]	↑	no
5. Giese et al (2014)	Diagnóstico de depressão maior (TDM)	[Privação parcial do sono (PSD)] - 12 horas	[Privação parcial de sono e tratamento adicional com modafinil ou placebo]	n/a	++	↑	no
6. Gorgulu et al (2009)	Depressão Maior (TDM)	[Privação total de sono] - 40 horas	Três terapias de privação total de sono ou tratamento sertralina	n/a	--	↓	no

Legenda:

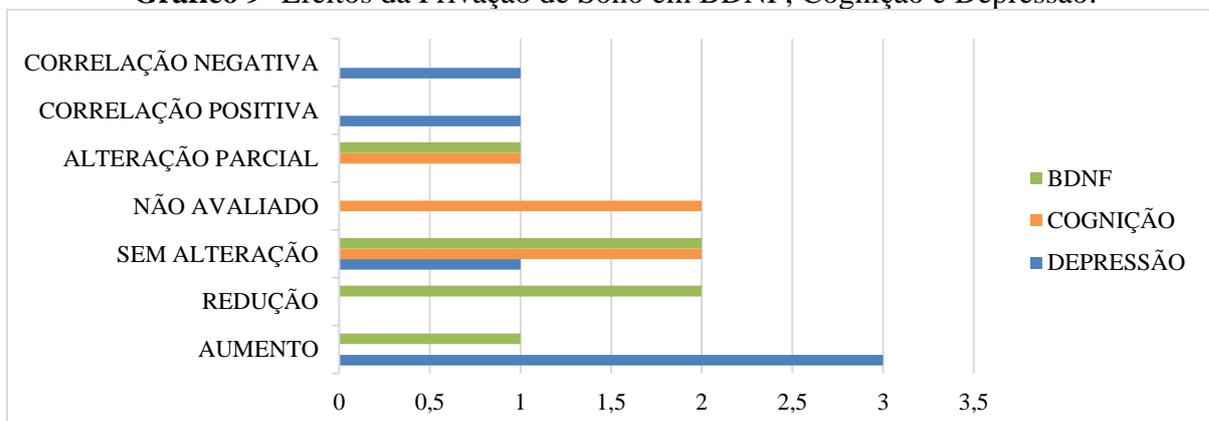
- ↑ Aumento – indica que houve um aumento significativo em relação aos parâmetros analisados
 ↓ Diminuiu - indica que houve uma diminuição significativa em relação aos parâmetros analisados.
 [--] representa ausência de alteração, indicando que não houve mudança significativa nos parâmetros avaliados.
 n/a indica que determinado parâmetro não foi avaliado.
 +- indica que ocorreram mudanças em apenas alguns aspectos específicos analisados.
 ++ Representa uma correlação positiva significativa entre as variáveis analisadas.
 -- Indica uma correlação negativa significativa entre as variáveis analisadas.

Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2023).

A Tabela 4 proporciona um resumo detalhado dos resultados obtidos por pesquisadores em estudos clínicos experimentais envolvendo seres humanos submetidos à privação de sono. Os padrões dos níveis de BDNF variaram consideravelmente. Em dois estudos, os níveis foram observados como reduzidos antes do tratamento (Li S 2021; Gorgulu et al 2009). Após as intervenções terapêuticas, três estudos relataram um aumento nos níveis de BDNF (Giacobo et al 2015); Giese et al 2014); Gorgulu et al 2009). No entanto, um estudo destacou alterações apenas em alguns parâmetros (de Menezes (2021), enquanto os demais autores não identificaram mudanças significativas. A avaliação da cognição também foi abordada, embora de forma limitada: apenas um estudo identificou alterações em alguns parâmetros cognitivos (Li S 2021), enquanto três estudos não observaram mudanças significativas nos parâmetros avaliados (Kuhn 2020; Li S 2021; Giacobo et al 2015), e os demais não abordaram este aspecto. No que diz respeito à depressão, três estudos identificaram correlações significativas (de Menezes 2021; Giese et al 2014; Gorgulu et al 2009), dois observaram um aumento nos sintomas depressivos (Kuhn 2020; Li S 2021). Em contraste, dois estudos relataram redução nos sintomas depressivos após tratamentos terapêuticos com privação de sono (Kuhn 2020; Li S 2021), enquanto os demais não detectaram mudanças significativas.

O gráfico 9, por sua vez, ilustra os efeitos da privação de sono em humanos, destacando os principais achados dos estudos clínicos experimentais. As barras representam os resultados em diferentes áreas: variação nos níveis de BDNF (em verde), alterações na cognição (em laranja) e mudanças nos sintomas depressivos (em azul). O gráfico destaca uma variação significativa nos níveis de BDNF, uma avaliação limitada das alterações cognitivas e uma variedade de resultados em relação à depressão, incluindo tanto correlações significativas quanto aumento dos sintomas depressivos.

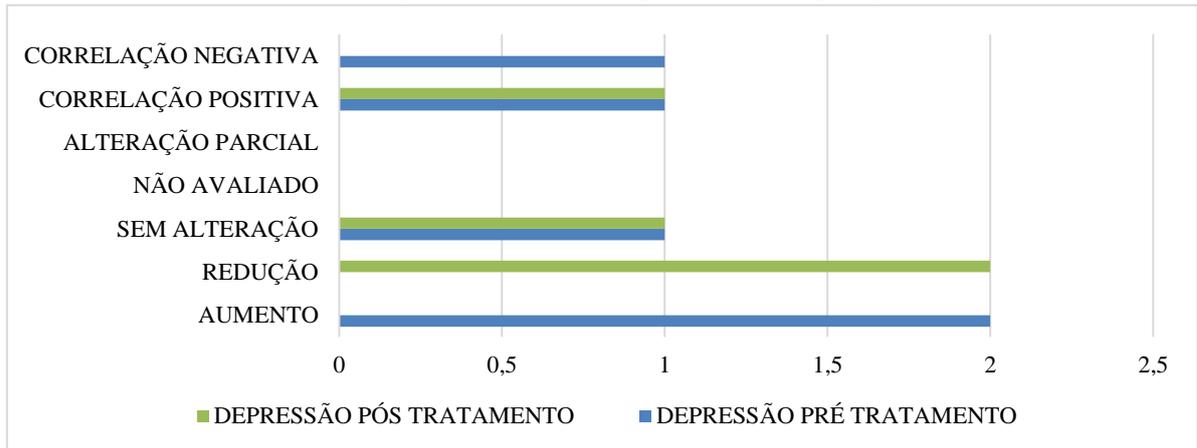
Gráfico 9- Efeitos da Privação de Sono em BDNF, Cognição e Depressão.



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

Em relação depressão, o Gráfico 10 mostra a variação nos níveis de depressão antes e após os tratamentos. As barras em azul representam os sintomas depressivos antes do início dos tratamentos, enquanto as barras em verde representam os sintomas após os tratamentos. O gráfico evidencia que, na maioria dos estudos, os sintomas de depressão apresentaram-se mais elevados antes do tratamento e diminuíram significativamente após intervenção.

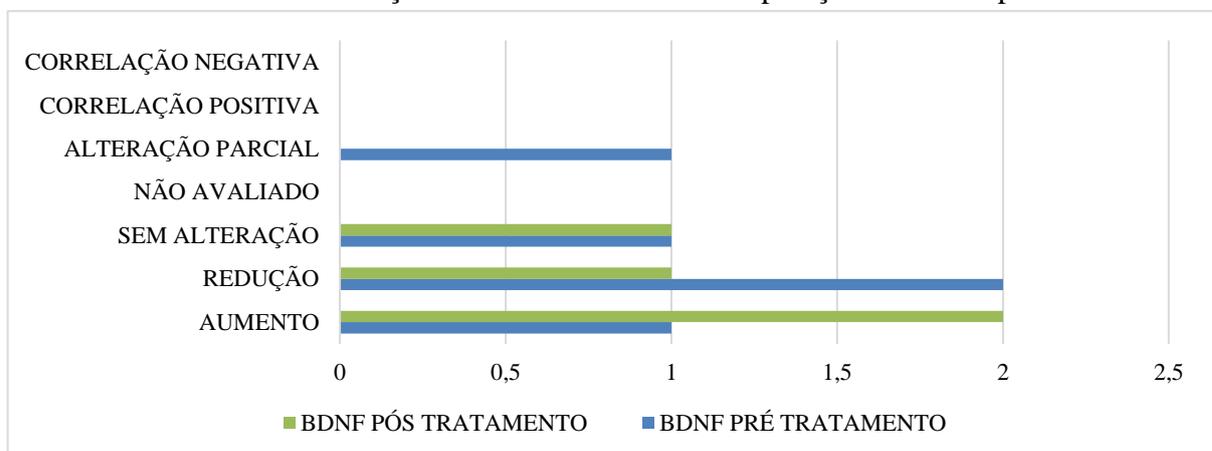
Gráfico 10 - Efeitos da Privação do Sono na Depressão: Comparação Pré e Pós-Tratamento.



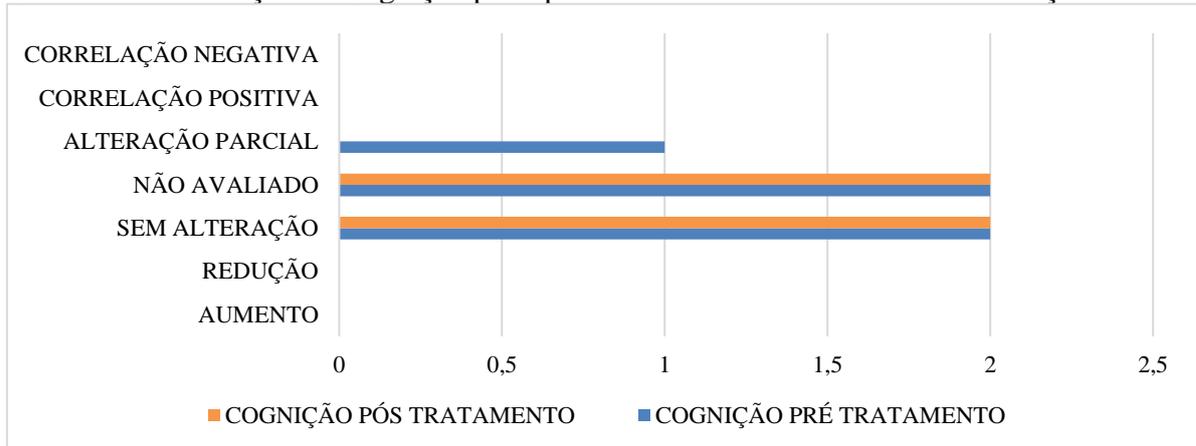
Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

A variação nos níveis de BDNF é ilustrada no Gráfico 11. As barras representam os níveis de BDNF em dois momentos distintos: antes do tratamento (em azul) e após o tratamento (em verde). O gráfico destaca as mudanças nos níveis de BDNF, evidenciando um aumento significativo em alguns estudos após a intervenção terapêutica, enquanto outros mostraram uma redução ou ausência de alteração nos níveis. No período pré-intervenção observa-se variações que incluem tanto redução quanto aumento dos níveis, além de alterações parciais.

Gráfico 11 - Efeitos da Privação do Sono no BDNF: Comparação Antes e Após Tratamentos.



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

Gráfico 12 - Variação na Cognição pré e pós tratamentos em Estudos com Privação de Sono.

Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

Por fim, o Gráfico 12, apresenta a variação nos parâmetros cognitivos antes e após o tratamento em estudos clínicos. As barras representam a performance cognitiva em dois momentos distintos: antes do tratamento (em azul) e após o tratamento (em laranja). Observa-se no gráfico, que com relação ao aspecto cognitivo houve apenas uma alteração parcial pré-tratamento.

3.3.2 Estudos Clínicos Experimentais com Outras Intervenções

Quanto aos estudos experimentais que investigam o sono, depressão e BDNF, utilizando intervenções diversas em humanos, a pesquisa conduzida por Santiago (2020) se dedicou a avaliar a relação entre qualidade e distúrbios do sono, resposta ao despertar do cortisol salivar (CAR) e os níveis séricos de BDNF em pacientes com depressão maior resistente ao tratamento, em comparação com voluntários saudáveis. Os resultados revelaram que todos os pacientes com depressão maior apresentavam distúrbios do sono, especialmente a insônia inicial, enquanto 54% dos controles saudáveis apresentavam má qualidade do sono. Ainda, os pacientes apresentaram maior latência do sono do que controles saudáveis com sono bom, e menor duração do sono em relação aos controles com sono bom e ruim, o que foi associado a sintomas mais graves de depressão. Em relação aos níveis de BDNF, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos que apresentavam distúrbios do sono (SD), sono ruim (PS) e sono bom (GS). Entretanto, constatou-se menor cortisol salivar no grupo de pacientes com distúrbios do sono, em comparação com indivíduos saudáveis com boa e má qualidade de sono. Além disso, o menor CAR foi correlacionado com a gravidade da depressão ($r = -0,52$, $p \leq 0,05$) e pior qualidade do sono ($r = -0,34$, $p \leq 0,05$), inferida pelo escore total do Índice de Qualidade

do Sono de Pittsburgh (PSQI) e alguns de seus componentes, tais como qualidade subjetiva do sono, eficiência do sono, alterações do sono e uso de medicamentos. Esses achados sugerem que o cortisol poderia desempenhar um papel fisiológico significativo como elo entre distúrbios do sono e a depressão maior (Santiago, 2020).

Em uma perspectiva genética, Zaki (2019) explorou as associações entre o polimorfismo Val66Met do BDNF e a insônia. Descobriu-se que os pacientes com insônia apresentaram uma prevalência muito maior de polimorfismo VAL/MET heterozigoto (A/G) do que os controles normais, uma diferença que foi altamente significativa ($p = \leq 0,0001$). Apresentou ainda, variações na frequência do alelo único, indicando uma associação entre esse polimorfismo e a condição de insônia. Os pacientes com insônia apresentaram prejuízos significativos na função cognitiva em comparação com os controles, conforme detectado pelo Montreal Cognitive Assessment (MoCA), teste rápido que avalia diferentes domínios da cognição. Foram detectadas também associações entre o polimorfismo do BDNF e o mau desempenho nos testes cognitivos, nos parâmetros polissonográficos e na gravidade da insônia e da depressão. Diferenças significativas entre os indivíduos com insônia e os controles em relação ao BDNF foram encontradas em termos de ISI e HAM-D em suas pontuações totais. As frequências alélicas e os polimorfismos genéticos também diferiram significativamente entre os grupos de depressão de acordo com os escores do HAM-D ($p = 0,02, 0,001$ respectivamente). A descoberta de escores de depressão significativamente maiores ($p = \leq 0,0001$) entre o grupo de insônia sugere que o BDNF é um fator importante no desenvolvimento de sintomas depressivos. Em suma, os resultados indicam que o BDNF na amostra do presente estudo contribuiu para o desenvolvimento e manutenção da insônia, comprometimento cognitivo e sintomas depressivos (Zaki, 2019).

Explorando ainda mais a interseção entre distúrbios do sono, humor e inflamação, Sochal et al. (2023) analisaram essas relações em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais (DIIs). As DIIs são um grupo de condições crônicas que causam inflamação no trato gastrointestinal, e podem afetar significativamente a qualidade de vida. Os resultados do estudo revelaram uma correlação negativa entre a concentração de proteína BDNF e a gravidade dos sintomas depressivos, conforme avaliado pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI) ($r = -0,20, p = 0,078$). Em contraste, a expressão do mRNA de BDNF foi positivamente correlacionada com as pontuações do questionário em indivíduos com DII ($r = 0,09, p = 0,415$). Observou-se que, em comparação com os controles, a concentração de proteínas BDNF e

proBDNF estava elevada nos indivíduos com DII, enquanto a expressão do mRNA de BDNF não apresentou diferenças significativas. Uma correlação positiva entre a eficiência do sono e os níveis séricos de proBDNF e BDNF foi encontrada ($r = 0,234$, $p = 0,037$ e $r = 0,292$, $p = 0,009$), sugerindo que melhores padrões de sono estão associados a maiores níveis de BDNF. Contudo, exceto por uma correlação entre a concentração de proteína BDNF e a eficiência subjetiva do sono no grupo com DII ($r = 0,234$, $p = 0,037$), outras associações com parâmetros do sono não alcançaram significância estatística. No grupo com DII em remissão, a gravidade da depressão foi positivamente correlacionada com a expressão de mRNA de BDNF e negativamente com a proteína BDNF ($r = 0,363$, $p = 0,038$; $r = -0,349$, $p = 0,046$). Isso indica que, em um estado de remissão, níveis elevados de mRNA de BDNF estão associados a um aumento na gravidade dos sintomas depressivos, enquanto maiores concentrações de proteína BDNF estão associadas a uma menor gravidade desses sintomas. Os escores do BDI foi positivamente correlacionado com sintomas de insônia, sonolência diurna e má qualidade do sono, mas negativamente com eficiência do sono ($r = 0,515$, $p < 0,001$, $r = 0,298$, $p = 0,007$, $r = 0,536$, $p < 0,001$, $r = -0,306$, $p = 0,006$, respectivamente), sugerindo que a gravidade dos sintomas depressivos está associada a piores padrões de sono, a maior sonolência durante o dia e a redução na qualidade geral do sono. No grupo colite ulcerativa (CU) a gravidade dos sintomas depressivos foi positivamente associada à insônia, sonolência diurna e má qualidade do sono ($r = 0,612$, $p < 0,001$, $r = 0,385$, $p = 0,010$, $r = 0,527$, $p < 0,001$, respectivamente), indicando que, em indivíduos com CU, piores condições de sono estão fortemente relacionadas a um aumento na severidade dos sintomas depressivos. (Sochal et al. 2023).

Avançando para estudos que investigam intervenções terapêuticas, Rusch et al. (2015) examinaram se a melhoria da qualidade do sono estava associada a reduções nos sintomas de depressão e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), em pacientes tratados com terapia cognitivo-comportamental para insônia e pressão positiva nas vias aéreas (CPAP). Não encontraram diferenças significativas nas concentrações de BDNF no pré e pós-tratamento, entre os participantes diagnosticados com depressão e/ou TEPT e aqueles com diagnóstico negativo. No entanto, os resultados pós-tratamento revelaram que os participantes que experimentaram melhorias na qualidade do sono apresentaram reduções significativas na depressão ($t_{27} = 3,061$, $p = 0,005$) e nos sintomas de excitação pós-traumática ($t_{27} = 2,993$, $p = 0,006$), além de uma melhoria no bem-estar emocional ($t_{27} = -3,207$, $p = 0,003$) e energia/fadiga ($t_{27} = -3,229$, $p = 0,003$). Enquanto isso, o grupo com declínio do sono não teve mudanças significativas na depressão ($p = 0,164$) ou nos sintomas pós-traumáticos ($p =$

0,177). Notavelmente, a redução dos sintomas de depressão não demonstrou associação significativa com alterações nas concentrações de BDNF ou no fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1). Os achados sugerem que, embora não tenha havido alterações discerníveis nas concentrações de BDNF, a melhoria na qualidade do sono desempenhou um papel crucial na redução dos sintomas depressivos e do TEPT (Rusch et al. 2015).

A terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), amplamente reconhecida como um tratamento eficaz para a apneia obstrutiva do sono (AOS) e outras condições respiratórias relacionadas ao sono, foi investigada por Rodriguez et al. (2019). O estudo avaliou o efeito da CPAP em diversos biomarcadores, incluindo inflamação, atividade antioxidante e depressão em mulheres com AOS. No entanto, não encontraram alterações significativas nos níveis dos biomarcadores inflamatórios (IL-6, CRP, TNF α , ICAM-1), na atividade antioxidante (CAT, SOD) ou na depressão (BDNF) entre os grupos CPAP e controle no final do acompanhamento. Então concluíram que doze semanas de terapia com CPAP não melhoraram os biomarcadores de inflamação, atividade antioxidante ou depressão em comparação com o tratamento conservador em mulheres com AOS moderada a grave (Rodriguez et al. 2019).

Outra abordagem terapêutica explorada foi a terapia com ozônio de baixa intensidade, uma intervenção relativamente nova e experimental que tem sido estudada para diversas condições de saúde, incluindo a melhoria da qualidade do sono. O estudo conduzido por Li (2021) avaliou a eficácia dessa terapia na qualidade do sono em pacientes com doença coronariana e insônia. Descobriu-se que níveis séricos aumentados de BDNF e GABA, estavam associados a uma diminuição nos escores de instrumentos de avaliação como o PSQI e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). Tais resultados indicam uma correlação negativa entre os níveis séricos de BDNF e GABA e os valores de PSQI ($r = -0.835$ $p < 0.001$; $r = -0.847$ $p < 0.001$) e HADS ($r = -0.682$ $p < 0.001$; $r = -0.668$ $p < 0.001$). Além disso, o curso de três meses de terapia com ozônio em baixas resultou em melhorias na ansiedade, depressão e qualidade do sono em pacientes com doença coronariana e insônia (Li, 2021).

A acupuntura, uma prática tradicional da medicina chinesa que envolve a inserção de agulhas finas em pontos específicos do corpo, também tem sido amplamente estudada por seus efeitos potenciais em diversas condições de saúde. Zuppa et al. (2015) examinaram os efeitos da acupuntura na qualidade do sono, estresse psicológico, níveis de BDNF e imunossenescência

em idosos. Embora não tenham observado diferenças nos níveis de BDNF entre os grupos submetidos à acupuntura real e ao placebo, tanto no início quanto após a intervenção, nem correlações significativas entre esses níveis e os escores de depressão, estresse e qualidade do sono, os resultados revelaram que a acupuntura foi altamente eficaz na melhoria da qualidade do sono e na redução do estresse e dos sintomas depressivos em idosos, sugerindo um possível efeito relaxante dessa prática terapêutica (Zuppa et al. 2015).

Três estudos distintos, conduzidos por Rethorst et al. (2015), Imboden (2021) e Gourgouvelis (2018), proporcionam insights valiosos ao explorarem a interação entre exercício físico, distúrbios do sono e biomarcadores neurobiológicos em pacientes com depressão. Rethorst et al. (2015) concentraram-se na análise da hipersonia e insônia, após tratamento com aumento de Exercício para Depressão por 12 semanas. Os resultados indicam uma correlação entre alterações nos níveis de IL-1 β e BDNF e as alterações na hipersonia ($\rho = -0,37$, $P = 0,003$; $\rho = 0,26$, $P = 0,029$). Também sugerem a influência do BDNF nas melhorias da qualidade do sono após o exercício, uma vez que as reduções no BDNF foram associadas à diminuição da hipersonia. Além disso, níveis basais mais baixos de IL-1 β foram preditivos de maiores melhorias na insônia. Por outro lado, no que se refere à insônia, não houve relação entre alterações nesses marcadores inflamatórios ou BDNF com as mudanças na insônia. Esses resultados sugerem um possível papel desses biomarcadores na regulação dos padrões de sono em pacientes deprimidos (Rethorst et al. 2015).

Imboden (2021) por sua vez, direcionou seu foco para os efeitos do exercício aeróbico e do alongamento nos sistemas neurobiológicos, especificamente cortisol salivar (CAR), fator neurotrófico derivado do cérebro (sBDNF), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e sono. Seus resultados evidenciaram um aumento significativo na qualidade subjetiva do sono ao longo do tempo, refletido por uma marcante redução nas pontuações do PSQI. O sBDNF também apresentou um aumento significativo durante o período do estudo. No entanto, não foram observados efeitos adicionais do exercício aeróbico nas medidas objetivas do sono, e a melhora na aptidão física não se correlacionou com a qualidade subjetiva do sono avaliada pelo PSQI. Além disso, o exercício aeróbico não exerceu efeitos suplementares sobre CAR, sBDNF, TNF-alfa e parâmetros do sono (Imboden 2021). Já o estudo de Gourgouvelis (2018), investigou os efeitos do exercício como terapia adjuvante, combinado com medicação antidepressiva e terapia cognitivo-comportamental (TCC). Observou-se que as alterações no BDNF foram significativamente correlacionadas à melhora dos sintomas depressivos ($p =$

0,002, $R^2 = 0,50$) e na qualidade do sono ($p = 0,011$, $R^2 = 0,38$). Observou ainda que os pacientes com TDM tiveram pontuação inferior aos controles saudáveis em testes cognitivos dependentes do hipocampo. A implementação de exercícios não apenas aprimorou a qualidade do sono, mas também impulsionou a função cognitiva, acompanhada por um aumento nos níveis de BDNF no grupo submetido ao tratamento com exercícios após o período de intervenção. Esses resultados acrescentam mais apoio à interação entre depressão, qualidade do sono e BDNF (Gourgouvelis, 2018).

No campo da psicofarmacologia, autores como Satynarayanan et al. (2020), Pu (2023) e Zhang X (2023) contribuíram substancialmente para esse campo emergente, explorando os efeitos de diferentes fármacos terapêuticos e técnicas de intervenção nos sintomas depressivos e na qualidade do sono. Satynarayanan et al. (2020), por exemplo, investigaram os efeitos do fármaco Ramelteon (RMT), utilizado principalmente para tratar distúrbios do sono, nas manifestações clínicas dos padrões de sono e nos marcadores biológicos periféricos do ritmo circadiano em pacientes com insônia, ansiedade e depressão comórbidas. O estudo revelou que, em comparação com os controles, o grupo de pacientes apresentou uma diminuição nas neurotrofinas (BDNF, GDNF e fator de crescimento do nervo beta), enquanto os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1 β , TNF- α e interferon) aumentaram. O tratamento com RMT foi associado a uma melhora clínica significativa nos escores de depressão na 8ª semana. Além disso, a qualidade geral do sono do grupo de pacientes também melhorou após o tratamento com Ramelteon, e os níveis de neurotrofinas e citocinas normalizaram (Satynarayanan et al. 2020).

Zhang x (2023) por outro lado, analisou os efeitos de oxalato de escitalopram e trazodona, medicamentos usados no tratamento de transtornos mentais, em dose baixa no estado psicológico e na qualidade de vida em pacientes com transtorno depressivo resistente ao tratamento (TDR). Antes da intervenção, não foram observadas diferenças significativas entre o grupo de estudo e o grupo de controle nos escores da Escala de Avaliação da Qualidade de Vida (QOL) ou no Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), e os níveis séricos de BDNF, proteína S-100B e Enolase Específica Neuronal (NSE) eram semelhantes entre os grupos. No entanto, os resultados indicaram que a combinação de escitalopram mais trazodona em dose baixa promove melhorias no estado psicológico, na qualidade de vida, no sono e na função neurológica dos pacientes com TDR, uma vez que ambos os grupos evidenciaram redução significativa nos sintomas de ansiedade e depressão pós-intervenção. Esses achados

sugerem que a terapia combinada é mais eficaz do que a monoterapia para aliviar a ansiedade e a depressão nesses pacientes (Zhang x, 2023).

Enquanto isso, Pu (2023) investigou os efeitos do fármaco agomelatina e da Estimulação Magnética Transcraniana (EMTr) na qualidade do sono e nos biomarcadores sanguíneos em pacientes adultos com depressão leve a moderada. A agomelatina é um antidepressivo com um perfil de ação distinto, utilizado principalmente no tratamento do transtorno depressivo maior (TDM). Por outro lado, a EMTr é uma técnica não invasiva que modula a atividade cerebral e é aplicada em diversas condições neurológicas e psiquiátricas. Os resultados do estudo não revelaram diferenças significativas entre os grupos em relação aos escores HAMD-17 ou PSQI, nem em parâmetros do sono como tempo total de sono (TST), eficiência do sono (SE), latência do sono (SL), tempo de despertar (AWT), tempos de microdespertar (MAT), e na proporção de sono NREM e REM. Além disso, não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos de norepinefrina, serotonina (5-HT), BDNF e melatonina no início do estudo. No entanto, a melhora na depressão, na qualidade do sono e nos níveis séricos de noradrenalina (NA) e BDNF foi mais significativa em pacientes que receberam EMTr de alta frequência (Pu, 2023).

Um dos agentes que têm recebido atenção significativa é a cetamina, devido às suas propriedades antidepressivas promissoras e ao potencial impacto na regulação do sono. O estudo de Wang (2021) avaliou o potencial antidepressivo de infusões contínuas de cetamina durante 12 dias em pacientes com distúrbios do sono. Este estudo revelou que os níveis séricos de BDNF foram mais elevados nos pacientes que responderam ao sono do que nos que não responderam e nos pacientes sem problemas de sono, após o tratamento. A cetamina desempenhou um papel benéfico na melhoria do sono, e a melhora do sono em pacientes deprimidos após a primeira infusão está positivamente associada à melhora dos sintomas de depressão (Wang 2021). Em contraste, a pesquisa de Duncan et al. (2013) focou nos efeitos agudos de uma única infusão de cetamina nos sintomas depressivos em pacientes com TDM resistentes ao tratamento. Nos resultados, não foram encontradas diferenças significativas entre respondedores e não respondedores em termos de níveis basais de BDNF. O subgrupo respondedor apresentou correlações significativas entre as variáveis do sono do EEG [SWA ($r = 0,595$, $p = 0,032$) e amplitude da onda lenta ($r = 0,626$, $p = 0,022$)] e alteração no log BDNF. Esta associação significativa não foi observada no grupo não respondido. A infusão de cetamina

melhorou os sintomas de depressão mais rapidamente (em poucas horas) em um grupo de pacientes com TDM resistentes ao tratamento (Duncan et al. 2013).

Os nutracêuticos também têm despertado interesse crescente como potenciais intervenções terapêuticas para uma variedade de condições de saúde mental, incluindo transtornos de humor como depressão e ansiedade. Estes compostos, que combinam características de alimentos e medicamentos, têm sido alvo de estudos que buscam entender seu papel na regulação de biomarcadores e no alívio dos sintomas psicológicos. Os estudos de Vigna et al. (2019) e Sarris et al. (2018) abordam o papel dos nutracêuticos no tratamento de transtornos de humor, como depressão e ansiedade, bem como sua relação com os níveis de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro). Vigna et al. (2019) investigaram o efeito da suplementação de *H. erinaceus* nos transtornos de humor e sua relação com os níveis circulantes de proBDNF e BDNF em indivíduos afetados por sobrepeso ou obesidade. O acúmulo de dados sugere uma associação entre obesidade e transtornos de humor, como depressão, ansiedade, compulsão alimentar e distúrbios do sono. Oito semanas de suplementação oral de *H. erinaceus* diminuíram a depressão, a ansiedade e os distúrbios do sono. A melhora nos transtornos de humor foi associada a uma alteração no proBDNF periférico e na relação pró-BDNF/BDNF. A *H. erinaceus* aumentou os níveis circulantes de proBDNF sem qualquer alteração significativa nos níveis circulantes de BDNF sérico (Vigna et al. 2019).

Sarris et al. (2018) investigaram o uso de diferentes combinações de nutracêuticos (NC) com suposta atividade antidepressiva. As análises revelaram reduções nos níveis de BDNF desde o início até a oitava semana para o grupo NC e para o grupo placebo. Já nos participantes não medicados, os níveis de BDNF aumentaram no grupo NC enquanto diminuíram no grupo placebo, no entanto essas diferenças não foram significativas. Também, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos em quaisquer outras medidas secundárias de depressão, ansiedade, psicossociais ou de resultados do sono. Polimorfismos genéticos e níveis de BDNF não foram relacionados à resposta ao tratamento. A NC teve um efeito modesto na redução dos sintomas depressivos, mas o placebo foi superior à combinação nutracêutica na redução do escore MADRS (Sarris et al. 2018).

Finalmente, o estudo conduzido por Palmer (2020) oferece uma contribuição significativa ao investigar os efeitos da melatonina na cognição, nos sintomas depressivos e na qualidade do sono em pacientes submetidos ao primeiro ciclo de quimioterapia adjuvante para

câncer de mama (ACBC) ao longo de um período de 10 dias. A melatonina, um hormônio produzido pela glândula pineal que regula os ciclos sono-vigília e os ritmos circadianos, é amplamente utilizada como suplemento para tratar distúrbios relacionados ao sono e outras condições. O estudo revelou que as alterações do receptor TrkB estavam inversamente associadas aos sintomas depressivos (Beta Padronizado = -9,31; $t = -2,13$, $P = 0,04$) e à qualidade do sono (Beta padronizado = -4,50; $t = -2,98$, $P = 0,006$), mas não associado ao desempenho cognitivo medido pelo teste de Trilhas A e B. Esses achados sugerem que o efeito da melatonina sobre os sintomas depressivos e a qualidade do sono pode estar relacionado à modulação dos processos de neuroplasticidade. Além disso, o estudo destacou o efeito neuroprotetor da melatonina nos processos de neuroplasticidade, evidenciado pela redução nos níveis séricos de BDNF e TrkB (Palmer, 2020).

Tabela 5 - Estudos Clínicos Experimentais com outras intervenções.

Ref.	[Condição de saúde]	Intervenção/tratamento	[Cognição]	Depressão	Qualidade Sono	BDNF	[Controle do Val66Met?]
1. ZHANG x (2023)	Depressão resistente ao tratamento (TDR)	Pré intervenção	n/a	[--]	[--]	[--]	no
		Tratamento com oxalato de escitalopram (ESC) mais trazodona (TRA) em dose baixa (LD).	n/a	↓	↓	↑	
2. SOCHAL (2023)	Doença inflamatória intestinal (DII)	Terapia anti-TNF.	n/a	--	+ -	↑	no
3. Pu z (2023)	Transtorno depressivo recorrente, ou episódio atual leve ou moderado; insônia não orgânica.	Pré intervenção	n/a	[--]	[--]	[--]	no
		EMTr de alta frequência ou simulada Agomelatina.	n/a	↓	↑	↑	
4. Wang (2021)	Transtorno depressivo maior ou transtorno bipolar	Tratamentos com cetamina - 12 dias.	n/a	↓	↑	↑	no
5. Imboden (2021)	Depressão	Exercício aeróbico e alongamento	n/a	[--]	↑	↑	no
6. Li Y (2021)	Doença coronariana e insônia	Terapia com Ozônio em baixas doses - 3 meses.	n/a	↓	↑	↑	no
7. Santiago (2020)	Depressão maior resistente ao tratamento	Internação na unidade de pesquisa para pernoite; Registro da duração do sono e a presença de despertar noturno.	n/a	++	↓	[--]	no
8. Palmer (2020)	Câncer de mama.	Melatonina oral ou placebo - 10 dias.		↓	↑	↓	no
9. Satynarayanan et al (2020)	Insônia primária comórbida com depressão e ansiedade	Pré tratamento	n/a	↑	↓	↓	no
		Ramelteon (RMT) - 8 semanas.	n/a	↓	↑	↑	

10.	Vigna et al (2019)	Sobrepeso ou obesidade	Tratamento com <i>Heridium erinaceus</i> .	n/a	↓	↑	↑	no
11.	Campos-Rodriguez et al (2019)	Diagnóstico de AOS moderada a grave	Terapia com CPAP ou tratamento conservador -12 semanas.	n/a	[--]	[--]	[--]	no
12.	Sarris et al (2018)	Transtorno depressivo maior resistente ao tratamento	Intervenção com Nutraceuticals; duas vezes por dia durante 8 semanas.	n/a	[--]	[--]	[--]	yes
13.	Zaki (2019)	Insônia	Avaliação noturna, monitorada continuamente - 8 horas.	↓	++	↓	++	yes
14.	Gourgouvelis (2018)	Transtorno depressivo maior e ansiedade comórbida	Pré intervenção	↓	↑	↓	↓	no
			Intervenção de exercício e terapia cognitivo-comportamental de grupo.		↓	↑	↑	
15.	Rethorst et al (2015)	Transtorno depressivo maior não remetido	Tratamento com Aumento de Exercício para Depressão - 12 semanas.	n/a	[--]	+ -	↓	no
16.	Rusch et al (2015)	Insônia ou comórbida com apneia obstrutiva do sono (AOS)	Pré tratamento	n/a	↑	↓	[--]	no
			4 a 8 sessões quinzenais de Terapia cognitivo-comportamental para insônia e tratamento automático com pressão positiva nas vias aéreas (CPAP).	n/a	↓	↑	[--]	
17.	Zuppa et al (2015)	Idosos saudáveis	10 sessões de Acupuntura.	n/a	↓	↑	[--]	no
18.	Duncan et al (2013)	Transtorno depressivo maior resistentes ao tratamento	Única infusão intravenosa de cetamina.	n/a	↓	↑	[--]	no

Legenda :

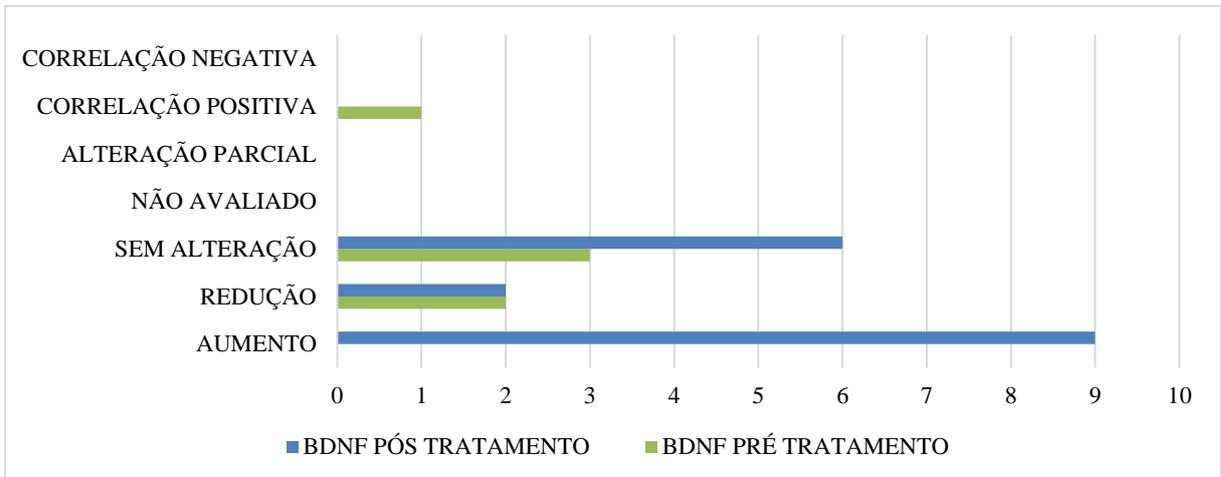
- ↑ Aumento – indica que houve um aumento significativo em relação aos parâmetros analisados
- ↓ Diminuiu - indica que houve uma diminuição significativa em relação aos parâmetros analisados.
- [--] representa ausência de alteração, indicando que não houve mudança significativa nos parâmetros avaliados.
- n/a indica que determinado parâmetro não foi avaliado.
- + - indica que ocorreram mudanças em apenas alguns aspectos específicos, mas não em todos os parâmetros analisados.
- ++ Representa uma correlação positiva significativa entre as variáveis analisadas.
- Indica uma correlação negativa significativa entre as variáveis analisadas.

Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2023).

A Tabela 5 oferece um resumo minucioso dos resultados obtidos pelos pesquisadores em estudos clínicos experimentais com diversas intervenções. Os níveis de BDNF apresentaram uma variedade de padrões. Em dois estudos, os níveis mostraram-se reduzidos antes do tratamento (Satynarayanan et al 2020; Gourgouvelis, 2018). Após as intervenções terapêuticas, nove estudos registraram um aumento nos níveis de BDNF (ZHANG x 2023; SOCHAL 2023; Pu z 2023; Wang 2021; Imboden 2021; Li Y 2021; Satynarayanan et al 2020; Vigna et al 2019; Gourgouvelis 2018). Contudo, dois estudos observaram uma diminuição nos níveis de BDNF mesmo após as intervenções terapêuticas (Palmer (2020; Rethorst et al 2015). Quanto à qualidade do sono, seis estudos indicaram uma redução (ZHANG x 2023; Santiago 2020; Satynarayanan et al 2020; Zaki 2019); Gourgouvelis 2018) Rusch et al 2015), ao passo que onze estudos relataram um aumento na qualidade do sono, após intervenções terapêuticas (Pu z 2023; Wang 2021; Imboden 2021; Li Y 2021; Palmer 2020; Satynarayanan et al 2020 ;Vigna et al 2019; Gourgouvelis 2018; Rusch et al 2015; Zuppa et al 2015; Duncan et al 2013). Adicionalmente, dois estudos observaram alterações em alguns parâmetros do sono (SOCHAL 2023; Rethorst et al 2015). A avaliação da cognição também foi abordada, mas de forma limitada: apenas dois estudos identificaram uma diminuição em aspectos específicos (Zaki 2019); Gourgouvelis 2018). No que concerne à depressão, três dos dezoito estudos identificaram um aumento nos sintomas depressivos pré-tratamento (Satynarayanan et al 2020; Gourgouvelis 2018; Rusch et al 2015) e dois não detectaram alterações (ZHANG x 2023; Pu z 2023). Em contraste, doze estudos observaram uma redução nos sintomas depressivos após tratamentos terapêuticos (ZHANG x 2023; Pu z 2023; Wang 2021; Li Y 2021; Palmer 2020; Satynarayanan et al 2020; Vigna et al 2019; Gourgouvelis 2018; Rusch et al 2015; Zuppa et al 2015; Duncan et al 2013), enquanto quatro não detectaram alterações (Imboden 2021; Campos-Rodriguez et al 2019; Sarris et al 2018; Rethorst et al 2015), e apenas três encontraram correlações significativas(SOCHAL 2023; Santiago 2020; Zaki 2019).

A variação nos níveis de BDNF antes e após as intervenções terapêuticas são ilustrados no gráfico 13. As barras verdes indicam os níveis de BDNF antes do tratamento, enquanto as barras azuis refletem os níveis após o tratamento. O gráfico ilustra o aumento significativo encontrado pelas pesquisas nos níveis de BDNF após as intervenções, embora dois estudos tenham registrado uma diminuição mesmo após o tratamento.

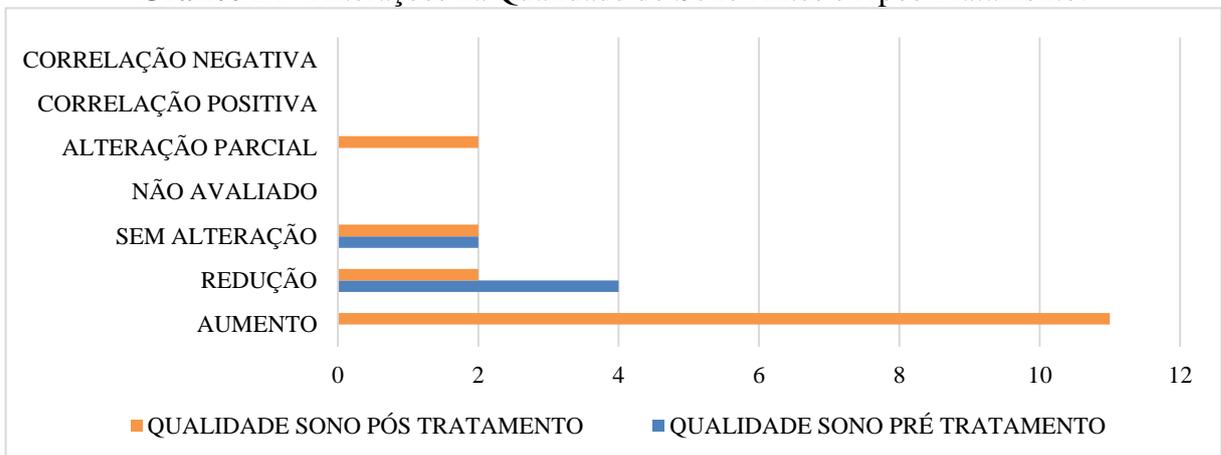
Gráfico 13 - Variação nos Níveis de BDNF Antes e Após Intervenções Terapêuticas.



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

O Gráfico 14 ilustra a variação na qualidade do sono antes e após as intervenções terapêuticas, conforme detalhado na Tabela 5. As barras representam a qualidade do sono medida antes do tratamento (em azul) e após o tratamento (em laranja). O gráfico revela que, em alguns estudos, houve uma redução na qualidade do sono antes do tratamento, enquanto a maioria observou uma melhoria significativa na qualidade do sono após as intervenções.

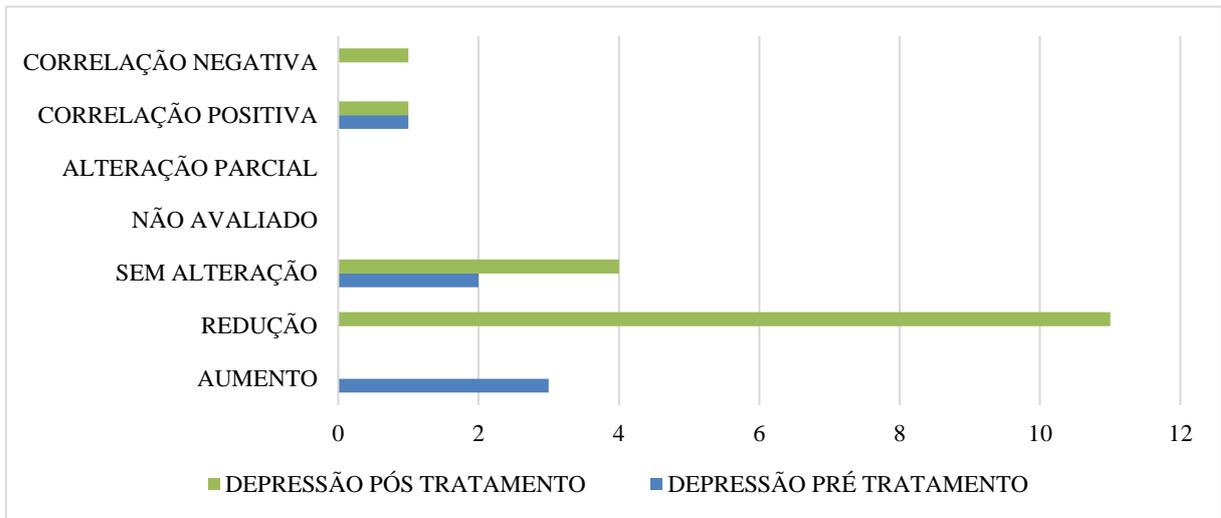
Gráfico 14 - Alterações na Qualidade do Sono Antes e Após Tratamento.



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

Os sintomas depressivos antes e após as intervenções terapêuticas são apresentados no gráfico 15. As barras azuis representam os sintomas depressivos antes do tratamento, enquanto as barras verdes mostram a situação após a intervenção. O gráfico ilustra que alguns estudos encontraram um aumento nos sintomas depressivos antes do tratamento, mas a maioria identificou uma redução significativa desses sintomas após o tratamento.

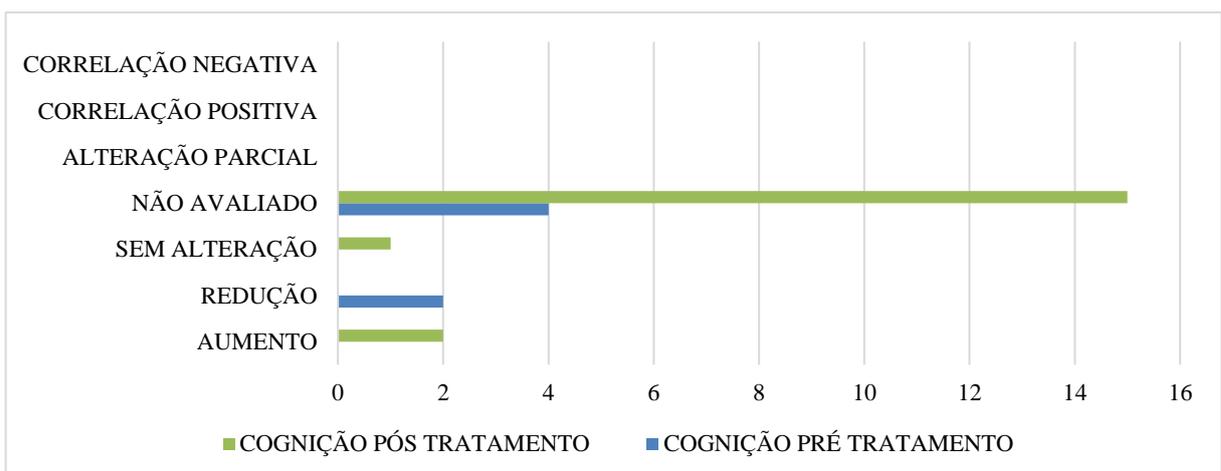
Gráfico 15 – Variação nos Sintomas Depressivos Pré e Pós-Tratamento.



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

Finalmente, o gráfico 16 ilustra a variação nos parâmetros cognitivos antes e após as intervenções terapêuticas, conforme resumido na Tabela 5. As barras representam a performance cognitiva antes do tratamento (em azul) e após o tratamento (em verde). A análise mostra que, em dois estudos, foram observadas diminuições em aspectos específicos da cognição antes do tratamento (Zaki, 2019; Gourgouvelis, 2018). No entanto, a maioria dos estudos não avaliou mudanças significativas na cognição, e os resultados sobre a eficácia das intervenções na melhoria cognitiva foram, em geral, limitados.

Gráfico 16 - Variação nos Parâmetros Cognitivos Pré e Pós Intervenção Terapêutica.



Fonte: Elaborado pelo(a) autor(a) (2024).

4 DISCUSSÃO

Dada a crescente incidência de depressão, nos últimos anos, a intensificação das pesquisas sobre seus mecanismos subjacentes é importante. Entre as diversas hipóteses exploradas, a ligação entre sono, depressão e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) tem se destacado por sua relevância, sendo o BDNF apontado na literatura como um possível mediador nessa relação. Nesta revisão, os resultados obtidos tanto em estudos com animais quanto em humanos demonstraram consistentemente níveis basais de BDNF significativamente mais baixos nos grupos que apresentam transtornos depressivos em comparação com os controles e níveis aumentados de BDNF associados à melhora dos sintomas depressivos, sugerindo uma correlação entre depressão e BDNF. Esses resultados são consistentes com a hipótese neurotrófica da depressão, que propõe que níveis reduzidos de BDNF no cérebro predisõem à depressão, enquanto aumentos nos níveis de BDNF no cérebro produzem uma ação antidepressiva (Gorgulu et al, 2009).

Para além dessa correlação geral, diferenças de gênero e estado fisiológico também parecem influenciar a regulação do BDNF e suas implicações na depressão. Estudos descobriram que os níveis séricos de BDNF foram mais altos em homens do que em mulheres (Nishichi et al., 2013), e gestantes com depressão leve a grave apresentam níveis superiores de BDNF em comparação com aquelas sem depressão ou com depressão mínima (Kriengtuntiwong, 2021). Essas descobertas podem apontar para diferenças biológicas intrínsecas ou para o impacto de fatores hormonais e genéticos na regulação do BDNF, uma área que merece investigação adicional para compreender suas implicações na saúde mental de ambos os sexos. Ademais, esses resultados levantam importantes questões sobre os mecanismos adaptativos do corpo durante períodos de mudanças hormonais significativas, como a gravidez, e como tais mecanismos podem ser afetados pela presença de condições depressivas.

A gravidade dos sintomas depressivos também parece estar intimamente ligada aos níveis de BDNF. Resultados revelaram que a gravidade dos sintomas depressivos mostrou-se associada à diminuição dos níveis plasmáticos, séricos e matinais de BDNF e proBDNF, ou seja, quanto mais grave a doença, menor o parâmetro biológico (De Menezes, 2021; Gabryelska, 2022; Dell'osso et al. 2010; Zaki 2019; Sochal, 2023). Essa tendência sugere que a intensidade dos sintomas depressivos está inversamente relacionada aos marcadores biológicos de neuroplasticidade, indicando uma possível disfunção na regulação neurotrófica associada à progressão e gravidade da doença.

O BDNF desempenha um papel crucial na regulação dos processos relacionados à depressão. Esse papel é mediado pela interação do BDNF com seu receptor específico, o TrkB (receptor de tropomiosina quinase B). Ainda, o BDNF modula diversos processos cerebrais, incluindo a qualidade do sono, enviando sinais ao núcleo tegmental pedunculopontino (PPT), uma região fundamental para a modulação do impulso homeostático do sono REM (Kriengtuntiwong, 2021). Evidências crescentes sugerem que a disfunção na sinalização do BDNF-TrkB pode estar associada à manifestação de sintomas depressivos e à piora da qualidade do sono. Os resultados obtidos neste estudo estão em consonância com as evidências previamente reportadas na literatura, ao observar diminuição significativa nos níveis de expressão tanto do BDNF quanto de seu receptor TrkB em indivíduos com sintomas depressivos e comprometimento na qualidade do sono, sugerindo uma possível correlação entre a expressão dessas proteínas e a manifestação de tais condições psicopatológicas. Em particular, as descobertas de Palmer (2020) contribuem substancialmente para compreender essa relação, indicando que as alterações na expressão do TrkB estão inversamente associadas aos sintomas depressivos e à qualidade do sono. Ou seja, quanto maior a alteração na expressão de TrkB, mais severos tendem a ser os sintomas depressivos e os problemas de sono. Essa correlação negativa reforça a hipótese de que uma diminuição da expressão de BDNF e de seu receptor TrkB pode ser uma causa potencial de depressão e comprometimento cognitivo (Zhang, Y, 2023).

Em relação ao aspecto cognitivo, a literatura oferece estudos com evidências convergentes de que o BDNF desempenha um papel na memória episódica verbal humana, bem como na integridade neuronal hipocampal e na ativação fisiológica, conforme demonstrado em experimentos *in vivo* (Egan et al., 2003). No entanto, os resultados encontrados nesta revisão são destoantes, uma vez que a maioria dos estudos não avaliou essa dimensão. Entre os estudos que investigaram esse aspecto, alguns observaram prejuízos na memória declarativa, na memória de trabalho, no aprendizado ou retenção de memória espacial, e nas habilidades cognitivas, enquanto outros não encontraram alterações significativas (Zhang Y et al., 2023; Arvin et al., 2023; Atrooz et al., 2019; Giacobbo et al., 2015; Li S, 2021). Essas discrepâncias podem refletir a complexidade da relação entre depressão, sono, BDNF e cognição, destacando a necessidade de mais pesquisas para esclarecer as interações entre esses fatores.

Assim como os níveis de BDNF variaram com a gravidade da depressão, o cortisol, outro importante biomarcador, também mostra padrões distintos em pacientes depressivos. A

análise dos estudos revelou discrepâncias nos achados sobre os níveis de cortisol em pacientes com depressão, especialmente em relação à sua associação com distúrbios do sono. Pacientes diagnosticados com TDM apresentaram perfis de cortisol diferentes daqueles observados em controles saudáveis, sendo que essas alterações eram altamente dependentes da gravidade dos sintomas depressivos e da qualidade do sono (De Menezes, 2021). Além disso, Santiago (2020) constatou menor cortisol salivar no grupo de pacientes com distúrbios do sono, em comparação com indivíduos saudáveis com boa e má qualidade de sono, e destacou ainda, uma correlação entre menor cortisol salivar, gravidade da depressão e distúrbios do sono, indicando uma possível ligação entre cortisol, qualidade do sono e depressão (Santiago, 2020). No entanto, a medida de cortisol não obteve correlações significativas no estudo de Mikoteit et al. (2019) nem nos demais estudos selecionados. Os resultados desses estudos nos levam a refletir sobre a complexidade das interações entre cortisol, qualidade do sono e sintomas depressivos em pacientes com TDM, destacando a importância de considerar múltiplos fatores na compreensão e abordagem da depressão.

Além das variáveis previamente discutidas, a privação de sono emerge como um fator significativo na modulação da depressão, mostrando efeitos complexos que variam conforme o contexto. Considerada um fator significativamente estressante, a privação de sono corresponde a um estado de sono restrito, que pode ser leve, parcial ou total, e que pode levar a prejuízos sociais, profissionais, psicológicos ou cognitivos, e tem sido associada ao desenvolvimento de transtornos de humor e doenças cardiovasculares. Estudos utilizando métodos de privação de sono em animais e humanos produziram resultados destoantes. Uma parcela significativa dos estudos analisados nesta pesquisa, demonstram que a privação de sono (SD) induz comportamentos tipo depressivos ou semelhantes à ansiedade e diminui a expressão de BDNF e TrkB, especialmente no hipocampo. Embora a expressão do BDNF também tenha sido reduzida no córtex frontal e no prosencéfalo basal, nos estudos de Dal-Pont (2019) e Santangelin et al. (2016). O hipocampo é conhecido por ser um dos principais locais de ação do BDNF, e estudos voltados para a avaliação dos níveis dessa neurotrofina em pacientes deprimidos frequentemente focam nesta região (Monteiro et al., 2017). No entanto, a expressão do BDNF foi significativamente reduzida no córtex frontal em alguns estudos em animais encontrados nesta pesquisa, sugerindo que essa área do cérebro, crítica para a regulação das funções cognitivas e emocionais, pode ser vulnerável também à diminuição dessa neurotrofina. Em modelos animais, a privação de sono também foi associada ao aumento nos níveis de corticosterona, serotonina (5-HT) e nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo

possível resposta exacerbada ao estresse e alteração no perfil neuroimune. Esses achados sustentam a visão de que a depressão é um tipo de estresse que afeta negativamente a função dos fatores neurotróficos (Zaki, 2019), e estão de acordo com a hipótese de uma vulnerabilidade aumentada ao estresse devido à perda de sono, o que pode levar a uma diminuição no BDNF (Schmitt K, 2016). Contrastando com essas observações, uma parcela minoritária de estudos indicou um aumento nos níveis séricos de BDNF e uma melhora dos sintomas depressivos após a SD, com duração máxima de 24 horas. Esses resultados sugerem que a privação de sono também pode aumentar os níveis de BDNF e ter possível efeito terapêutico, e que a duração da SD pode estar relacionada a efeitos sobre a depressão e fatores neurotróficos. Essa variabilidade nos resultados destaca a necessidade contínua de pesquisas para entender melhor os mecanismos subjacentes aos efeitos da privação de sono no humor, neuroplasticidade e saúde mental como um todo.

Essa variabilidade também é evidente ao analisar o sono REM. Enquanto a restrição prolongada do sono REM durante o período pré-puberal mostrou associações com sintomas semelhantes à ansiedade na adolescência e aumentos nos níveis de BDNF em ratos jovens (Da Silva et al., 2018), outros estudos identificaram que a privação aguda desse mesmo sono resultou em comportamentos semelhantes à depressão e reduções nos níveis de BDNF no córtex pré-frontal (Saadati et al., 2022 e Xu et al., 2020). Além disso, a privação de sono paradoxal (PSD) induziu características comportamentais associadas à mania e hiperatividade, acompanhadas de diminuição nos níveis de BDNF, NGF e GDNF no córtex frontal e hipocampo (Dal-Pont, 2019). Contrariamente a esses achados, Maturana et al. (2015) identificaram efeitos antidepressivos da privação do sono REM, evidenciados pelo aumento significativo nos níveis de BDNF na substância negra pars compacta (SNpc) e pela atenuação da deficiência de 5-HT no hipocampo. Essa diversidade de resultados também foi evidente ao considerar os estudos em humanos, como o de Mikoteit et al. (2019), que encontrou uma correlação positiva entre sBDNF e sono REM, enquanto Pu (2023) não encontrou diferenças significativas em diversos parâmetros do sono avaliados. Essa discrepância nos resultados ressalta a complexidade e a falta de consenso na compreensão dos efeitos específicos da privação do sono REM sobre o humor e os fatores neurotróficos.

Finalmente, a investigação dos distúrbios do ritmo circadiano oferece uma perspectiva adicional sobre como os fatores relacionados ao sono podem influenciar a depressão. Distúrbios do ritmo circadiano foram demonstrados em pacientes depressivos e a hipótese

circadiana de depressão destaca que a depressão está intimamente ligada aos distúrbios do ritmo circadiano (Boivin, 2000 apud Giacobbo et al 2015). Chen et al. (2021) identificaram um aumento no fenótipo depressivo, resultados variados em relação à ansiedade, alterações no perfil neuroinflamatório e supressão nos níveis de mRNA de BDNF no hipocampo de camundongos após 6 horas de avanço na fase clara. Da mesma forma, Martynhak et al. (2017) também encontraram um fenótipo depressivo e níveis elevados de BDNF no hipocampo após exposição prolongada à luz fraca durante a noite (dLAN) ao longo de duas semanas em um ciclo claro/escuro. Essas descobertas sugerem que a interrupção crônica do ritmo circadiano, assim como a privação do sono, pode influenciar o humor e a função neuroimune (Chen et al., 2021). As evidências também apoiam um papel do BDNF na modulação e mediação dos ritmos circadianos que parecem ser perturbados nos transtornos de humor.

4.1 Relação Entre BDNF Sono e Depressão

A crescente evidência sugere que níveis mais baixos de BDNF parecem estar envolvidos na má regulação subjetiva do sono e em psicopatologias, como transtornos depressivos maiores (Mikoteit et al. 2019). No entanto, os achados desta revisão, acerca da relação entre sono, depressão e parâmetros do BDNF são diversos e necessitam de investigações adicionais. Por exemplo, Gourgouvelis (2018) evidenciou uma associação significativa entre os níveis de BDNF e a melhora dos sintomas depressivos, bem como dos indicadores de qualidade do sono. Li (2021) também observou que o aumento dos níveis séricos de BDNF e GABA estava correlacionado com a diminuição dos escores do PSQI e HADS, indicando uma forte correlação negativa entre esses níveis e medidas de sono e depressão (Li, 2021). Adicionalmente, os resultados de Zaki (2019) indicam que o BDNF contribuiu para o desenvolvimento e manutenção da insônia, comprometimento cognitivo e sintomas depressivos. Outro estudo constatou que o grupo com insônia apresentou mais sintomas de depressão, ansiedade e carga sintomática, além de sintomas de insônia e níveis mais baixos de sBDNF em comparação aos controles saudáveis (Mikoteit et al. 2019).

Em contraste, alguns estudos identificaram relações diferentes entre BDNF, sono e depressão. Santiago (2020) constatou que todos os pacientes com TDM, apresentaram distúrbios do sono, especialmente a insônia inicial, e tiveram menor tempo de sono total, menor duração do sono em relação aos controles com sono bom e ruim, e maior latência do sono, o que foi associado a sintomas mais graves de depressão, mas não observou diferenças significativas em relação aos níveis de BDNF, somente nos níveis de cortisol. Similarmente,

Rusch et al. (2015) identificou que os participantes que experimentaram melhorias na qualidade do sono apresentaram reduções significativas na depressão, além de uma melhoria no bem-estar emocional e energia/fadiga, mas não demonstraram associação entre a redução dos sintomas de depressão com alterações nas concentrações de BDNF.

Por outro lado, alguns estudos não conseguiram encontrar associações significativas. Drinčić et al. (2023) não encontraram associação entre insônia e os níveis de biomarcadores para a gravidade da insônia, nem para a gravidade da insônia corrigida, para a gravidade da depressão, uso de antidepressivos, sexo, idade, grupo étnico, ou efeito nos níveis de fatores neurotróficos e neuropeptídios. Zuppa et al. (2015) também não encontraram correlações significativas entre os níveis de BDNF e os escores de depressão, estresse ou sono. Da mesma forma, Sarris et al. (2018) não encontraram diferenças significativas entre os grupos em outras medidas secundárias de depressão, ansiedade, fatores psicossociais ou sono.

A influência do polimorfismo Val66met do gene BDNF é outro ponto de divergência nos estudos selecionados. Dados *in vitro*, na literatura, sugerem que a substituição val66met impacta a secreção dependente de atividade do BDNF (Egan et al., 2003). Evidências adicionais indicam que este polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) está associado a alterações na memória e ao risco aumentado de desenvolver depressão e transtornos de ansiedade em humanos (Anastasia et al., 2013). No entanto, apenas três pesquisas incluíram controle sobre esse polimorfismo, e os resultados foram inconsistentes. Sarris et al. (2019) não encontraram associação significativa entre o polimorfismo e os níveis basais de BDNF ou alterações induzidas pelo tratamento. Kuhn et al. (2020) não identificaram diferenças significativas na distribuição dos genótipos entre os grupos. Por outro lado, Zaki (2019) foi o único a relatar associações significativas, sugerindo que o polimorfismo Val66Met desempenha um papel importante na variação dos sintomas de insônia, além de estar fortemente relacionado com a gravidade da depressão e comprometimento cognitivo.

Portanto, conclui-se que a relação entre sono, depressão e BDNF é multifacetada e sujeita a variações. A heterogeneidade nos resultados destaca a necessidade de mais estudos, considerando diferentes populações, métodos de avaliação e fatores genéticos para elucidar completamente a complexidade dessa interação.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão, encontramos um número relativamente significativo de artigos, que forneceram uma visão abrangente das evidências encontradas nos últimos anos, relacionadas a depressão, BDNF e sono.

Apesar das mais diversas metodologias utilizadas nas pesquisas selecionadas, a maioria dos resultados apresentam evidências de níveis de BDNF significativamente mais baixos em pacientes com transtorno depressivo maior, e níveis aumentados de BDNF associados à melhora dos sintomas depressivos. Além de alterações nos níveis de TrkB, principalmente no hipocampo em estudos post-mortem em animais, bem como nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, sugerindo que a depressão influencia o perfil neuroimune. Apresentam ainda, evidências de associação entre o fator neurotrófico no cérebro com a gravidade do transtorno depressivo. Descoberta de disfunções que se distribuem no lobo frontal, lobo parietal, lobo temporal lobo occipital e cerebelo. Além disso, a literatura indica que estas alterações estão associadas a declínio cognitivo, com alterações especialmente relacionadas aos prejuízos na memória.

Por fim, a possível associação entre depressão, BDNF e sono também foi reforçada por alguns estudos, ao mostrar melhora dos sintomas de depressão e dos indicadores de qualidade do sono, associado ao aumento dos níveis de BDNF, e/ou piora diante de reduções de BDNF. No entanto, as evidências expostas nesta revisão ainda não são suficientes para estabelecer uma relação causal.

Em conclusão, nossa revisão indica que mais estudos são necessários para compreender e confirmar essas descobertas preliminares sobre a correlação entre depressão, BDNF e sono, e para esclarecer melhor o papel do polimorfismo Val66met, bem como determinar a utilidade do sono e do BDNF como biomarcadores para o tratamento rápido de sintomas depressivos.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM V. 5 ed. Artmed, 2014.
- ANASTASIA, A., et al. Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction. *Nature Communications*, 4, 2490, 2013. <https://doi.org/10.1038/ncomms3490>
- ARVIN, P. et al. Therapeutic effects of growth hormone in a rat model of total sleep deprivation: Evaluating behavioral, hormonal, biochemical and electrophysiological parameters. **Behavioural Brain Research**, v. 438, p. 114190–114190, fev. 2023. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2022.114190>.
- ATROOZ, F. et al. Early Life Sleep Deprivation: Role of Oxido-Inflammatory Processes. **Neuroscience**, v. 406, p. 22–37, maio 2019. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.02.021>.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DEPRESSÃO, 2020/2021. DISPONÍVEL EM: <HTTPS://WWW.GOV.BR/SAUDE/PT-BR/ASSUNTOS/SAUDE-DE-A-A-Z/D/DEPRESSAO>.
- BROWN, R. W. et al. Eszopiclone facilitation of the antidepressant efficacy of fluoxetine using a social defeat stress model. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 99, n. 4, p. 648–658, out. 2011. <https://doi.org/10.1016/J.PBB.2011.06.013>.
- CAMPOS-RODRIGUEZ, F. et al. Effect of continuous positive airway pressure on inflammatory, antioxidant, and depression biomarkers in women with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. **Sleep**, v. 42, n. 10, out. 2019. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz145>.
- CHEN, R. et al. Chronic circadian phase advance in male mice induces depressive-like responses and suppresses neuroimmune activation. **Brain, Behavior, & Immunity - Health**, v. 17, p. 100337–100337, nov. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100337>.
- COLUCCI-D'AMATO, L.; SPERANZA, L.; VOLPICELLI, F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 7777–7777, out. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21207777>.
- DA SILVA ROCHA-LOPES, J.; MACHADO, R. B.; SUCHECKI, D. Chronic REM Sleep Restriction in Juvenile Male Rats Induces Anxiety-Like Behavior and Alters Monoamine Systems in the Amygdala and Hippocampus. **Molecular Neurobiology**, v. 55, n. 4, p. 2884–2896, abr. 2018. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0541-3>
- DAL-PONT, G. C. et al. Effects of lithium and valproate on behavioral parameters and neurotrophic factor levels in an animal model of mania induced by paradoxical sleep deprivation. **Journal of Psychiatric Research**, v. 119, p. 76–83, dez. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.09.003>.

DE MENEZES GALVÃO, A. C. et al. Pathophysiology of Major Depression by Clinical Stages. **Frontiers in Psychology**, v. 12, ago. 2021. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.641779>.

DELGADO-LOSADA, M. L. et al. Loneliness, Depression, and Genetics in the Elderly: Prognostic Factors of a Worse Health Condition? **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 23, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijerph192315456>.

DELL'OSSO, L. et al. Associations between Brain-Derived Neurotrophic Factor Plasma Levels and Severity of the Illness, Recurrence and Symptoms in Depressed Patients. **Neuropsychobiology**, v. 62, n. 4, p. 207–212, 2010. <https://doi.org/10.1159/000319946>.

DRINČIĆ, T. et al. The Relationship between Insomnia and the Pathophysiology of Major Depressive Disorder: An Evaluation of a Broad Selection of Serum and Urine Biomarkers. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms24098437>.

DUNCAN, W. C. et al. Concomitant BDNF and sleep slow wave changes indicate ketamine-induced plasticity in major depressive disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 2, p. 301–311, mar. 2013. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000545>.

EGAN, M. F., et al et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112(2), 257-269 2003.

GABRYELSKA, A. et al. BDNF and proBDNF Serum Protein Levels in Obstructive Sleep Apnea Patients and Their Involvement in Insomnia and Depression Symptoms. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 23, 2022. <https://doi.org/10.3390/jcm11237135>.

GIACOBBO, B. L. et al. Could BDNF be involved in compensatory mechanisms to maintain cognitive performance despite acute sleep deprivation? An exploratory study. **International Journal of Psychophysiology**, v. 99, p. 96–102, jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/J.IJPSYCHO.2015.11.008>.

GIESE, M. et al. Fast BDNF serum level increase and diurnal BDNF oscillations are associated with therapeutic response after partial sleep deprivation. **Journal of Psychiatric Research**, v. 59, p. 1–7, dez. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.09.005>.

GORGULU, Y.; CALIYURT, O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. **Brain Research Bulletin**, v. 80, n. 3, p. 158–162, set. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2009.06.016>.

GOURGOUVELIS, J. et al. Exercise Leads to Better Clinical Outcomes in Those Receiving Medication Plus Cognitive Behavioral Therapy for Major Depressive Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, mar. 2018. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00037>.

GÜNTHER, H. Pesquisa qualitativa versus pesquisa quantitativa: esta é a questão? **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 22, n. 2, p. 201–209, ago. 2006. <https://doi.org/10.1590/S0102-37722006000200010>.

IMBODEN, C. et al. Aerobic Exercise and Stretching as Add-On to Inpatient Treatment for Depression Have No Differential Effects on Stress-Axis Activity, Serum-BDNF, TNF-Alpha and Objective Sleep Measures. **Brain Sciences**, v. 11, n. 4, p. 411–411, mar. 2021. <https://doi.org/10.3390/brainsci11040411>.

JEE, H. J. et al. Fermented *Perilla frutescens* Ameliorates Depression-like Behavior in Sleep-Deprivation-Induced Stress Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 1, p. 622–622, dez. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms24010622>.

JIANG, Y.; ZHU, J. Effects of sleep deprivation on behaviors and abnormal hippocampal BDNF/miR-10B expression in rats with chronic stress depression. **International journal of clinical and experimental pathology**, v. 8, n. 1, p. 586–93, 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4348910/>.

KRIENGTUNTIWONG, T.; ZAW, Y. H.; TANEEPANICHSKUL, N. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Depression and Subjective Sleep Quality in the First Trimester of Pregnancy Among Migrant Workers in Thailand. **Journal of Multidisciplinary Healthcare**, v. Volume 14, p. 2549–2556, set. 2021. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S322355>.

KUHN, M. et al. Indices of cortical plasticity after therapeutic sleep deprivation in patients with major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 277, p. 425–435, dez. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.052>.

KUPFER, D. J. Long-term treatment of depression. **Journal of Clinical Psychiatry**, 52(Suppl), 28-34, 1991. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1903134/>

LI, S. et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on the cognitive impairment induced by sleep deprivation: a randomized trial. **Sleep Medicine**, v. 77, p. 270–278, jan. 2021a. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.06.019>.

LI, X. et al. Leptin Increases Expression of 5-HT_{2B} Receptors in Astrocytes Thus Enhancing Action of Fluoxetine on the Depressive Behavior Induced by Sleep Deprivation. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, jan. 2019. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00734>.

LI, Y. et al. Low-Dose Ozone Therapy Improves Sleep Quality in Patients with Insomnia and Coronary Heart Disease by Elevating Serum BDNF and GABA. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v. 170, n. 4, p. 493–498, fev. 2021b. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05095-6>.]

LUCCHESI, L. M. et al. O sono em transtornos psiquiátricos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 27, n. suppl 1, p. 27–32, maio 2005. <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000500006>.

- MARTYNHAK, B. J. et al. Transient anhedonia phenotype and altered circadian timing of behaviour during night-time dim light exposure in *Per3*^{-/-} mice, but not wildtype mice. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 40399–40399, jan. 2017. <https://doi.org/10.1038/srep40399>.
- MATURANA, M. J. et al. REM Sleep Deprivation Reverses Neurochemical and Other Depressive-Like Alterations Induced by Olfactory Bulbectomy. **Molecular Neurobiology**, v. 51, n. 1, p. 349–360, fev. 2015. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8721-x>.
- MIKOTEIT, T. et al. Brain-derived neurotrophic factor is a biomarker for subjective insomnia but not objectively assessable poor sleep continuity. **Journal of Psychiatric Research**, v. 110, p. 103–109, mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.12.020>.
- MONTEIRO, B. C. et al. Relationship Between Brain-Derived Neurotrophic Factor (Bdnf) and Sleep on Depression: A Critical Review. **Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health**, v. 13, n. 1, p. 213–219, nov. 2017. <https://doi.org/10.2174/1745017901713010213>.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Institutes of Health State of the Science Conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. NIH Consens State Sci Statements, 22(2), 1-30, 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268373/>
- NEVES, G. S. M. L et al. Transtornos do sono: visão geral. *Revista Brasileira de Neurologia*. 49(2):57-71, 2013. Disponível em:<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2013/v49n2/a3749.pdf>.
- NISHICHI, R. et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels Are Associated with Dyssomnia in Females, but not Males, among Japanese Workers. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 09, n. 07, p. 649–654, jul. 2013. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2828>.
- OPAS/OMS. <https://www.paho.org/pt/noticias/23-2-2017-aumenta-numero-pessoas-com-depressao-no-mundo>. 2017. Disponível em:<<https://www.paho.org/pt/noticias/30-3-2017-com-depressao-no-topo-da-lista-causas-problemas-saude-oms-lanca-campanha-vamos>>.
- PAGE MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
- PALMER, A. C. S. et al. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy; effects on cognition, sleep and depressive symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **PLOS ONE**, v. 15, n. 4, p. e0231379–e0231379, abr. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231379>.
- PU, Z. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation and agomelatine on sleep quality and biomarkers of adult patients with mild to moderate depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 323, p. 55–61, fev. 2023. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2022.11.062>.
- RAHMANI, M.; RAHMANI, F.; REZAEI, N. The Brain-Derived Neurotrophic Factor: Missing Link Between Sleep Deprivation, Insomnia, and Depression. **Neurochemical Research**, v. 45, n. 2, p. 221–231, fev. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02914-1>.

- RETHORST, C. D. et al. IL-1 β and BDNF are associated with improvement in hypersomnia but not insomnia following exercise in major depressive disorder. **Translational Psychiatry**, v. 5, n. 8, p. e611–e611, ago. 2015. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.104>.
- RUSCH, H. L. et al. Improved Sleep Quality is Associated with Reductions in Depression and PTSD Arousal Symptoms and Increases in IGF-1 Concentrations. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 06, p. 615–623, jun. 2015. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4770>.
- RYU, D. et al. Luteolin-7-O-Glucuronide Improves Depression-like and Stress Coping Behaviors in Sleep Deprivation Stress Model by Activation of the BDNF Signaling. **Nutrients**, v. 14, n. 16, p. 3314–3314, ago. 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14163314>.
- SAADATI, N. et al. Synergistic antidepressant effects of citalopram and SB-334867 in the REM sleep-deprived mice: Possible role of BDNF. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 219, p. 173449–173449, set. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173449>.
- SALEHI, I. et al. Electroconvulsive therapy (ECT) and aerobic exercise training (AET) increased plasma BDNF and ameliorated depressive symptoms in patients suffering from major depressive disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 76, p. 1–8, maio 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.01.012>.
- SANTANGELI, O. et al. Sleep and Behavior in Cross-Fostering Rats: Developmental and Sex Aspects. **Sleep**, v. 39, n. 12, p. 2211–2221, dez. 2016. <https://doi.org/10.5665/sleep.6328>.
- SANTIAGO, G. T. P. et al. Changes in Cortisol but Not in Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulate the Association Between Sleep Disturbances and Major Depression. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, abr. 2020. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00044>.
- SARRIS, J. et al. Nutraceuticals for major depressive disorder- more is not merrier: An 8-week double-blind, randomised, controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, p. 1007–1015, fev. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.092>.
- SATOMURA, E. et al. Correlations between brain-derived neurotrophic factor and clinical symptoms in medicated patients with major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 135, n. 1–3, p. 332–335, dez. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.06.041>.
- SATYANARAYANAN, S. K. et al. Melatonergic agonist regulates circadian clock genes and peripheral inflammatory and neuroplasticity markers in patients with depression and anxiety. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 85, p. 142–151, mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.03.003>.
- SCHMITT, K.; HOLSBOER-TRACHSLER, E.; ECKERT, A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. **Annals of Medicine**, v. 48, n. 1–2, p. 42–51, jan. 2016. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1131327>.
- SOCHAL, M. et al. Relation between Selected Sleep Parameters, Depression, Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy, and the Brain-Derived Neurotrophic Factor Pathway in

Inflammatory Bowel Disease. **Metabolites**, v. 13, n. 3, mar. 2023. <https://doi.org/10.3390/metabo13030450>.

VASEGHI, S. et al. Intricate role of sleep deprivation in modulating depression: focusing on BDNF, VEGF, serotonin, cortisol, and TNF- α . **Metabolic Brain Disease**, v. 38, n. 1, p. 195–219, jan. 2023. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-01124-z>.

VIGNA, L. et al. Hericium erinaceus Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers? **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2019, p. 1–12, abr. 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7861297>.

WANG, M. et al. Sleep improvement is associated with the antidepressant efficacy of repeated-dose ketamine and serum BDNF levels: a post-hoc analysis. **Pharmacological Reports**, v. 73, n. 2, p. 594–603, abr. 2021. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00203-1>.

WHO, World Health Organization, 2021. Depression. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

XU, X. et al. Effect of Electroacupuncture at GV20 on Sleep Deprivation-Induced Depression-Like Behavior in Mice. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1–11, ago. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7481813>.

ZAKI, N. F. W. et al. The association of BDNF gene polymorphism with cognitive impairment in insomnia patients. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 88, p. 253–264, jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.07.025>.

ZHANG, S. et al. Correlation Between Sleep Electroencephalogram, Brain-Derived Neurotrophic Factor, AVPR1B Gene Polymorphism, and Suicidal Behavior in Patients with Depression. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 195, n. 5, p. 2767–2785, maio 2023a. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-04197-9>.

ZHANG, X. et al. Effects of escitalopram oxalate plus low-dose trazodone on psychological state and quality of life in patients with treatment-refractory depression. **American journal of translational research**, v. 15, n. 3, p. 1905–1912, 2023b.

ZHANG, Y.-M. et al. Long-term environmental enrichment overcomes depression, learning, and memory impairment in elderly CD-1 mice with maternal sleep deprivation exposure. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 15, abr. 2023c. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1177250>.

ZHAO, A. et al. Jiedu Tongluo Granules Ameliorates Post-stroke Depression Rat Model via Regulating NMDAR/BDNF Signaling Pathway. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, maio 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.662003>.

ZUPPA, C. et al. Acupuncture for sleep quality, BDNF levels and immunosenescence: A randomized controlled study. **Neuroscience Letters**, v. 587, p. 35–40, fev. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.12.016>.