

Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador

Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor

Beatriz Duarte Palma,¹ Paula Ayako Tiba,¹ Ricardo Borges Machado,¹
Sergio Tufik,¹ Deborah Suchecki¹

Resumo

Objetivo: Revisar a literatura a respeito da interação entre sono e sistema imunológico. **Método:** Busca no Web of Science e no PubMed com os descritores: sono, privação de sono, estresse, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, sistema imunológico e doenças auto-imunes. **Resultados:** Foram encontrados 588 artigos no Web of Science. As 61 referências mais significativas e mais relacionadas aos objetivos do estudo foram utilizadas. Foram incluídos artigos originais e de revisão. **Conclusão:** A privação de sono e o sistema imunológico exercem e sofrem influências mútuas. A privação de sono é considerada um estressor, uma vez que induz a elevação do cortisol em seres humanos - ou da corticosterona em roedores. Os glicocorticóides, por sua vez, exercem um efeito imunossupressor. Por essas razões, foi proposto que o aumento da ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal seja um importante mediador das alterações imunológicas observadas em pacientes com insônia ou privados de sono.

Descritores: Privação de sono; Estresse; Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal; Sistema imunológico; Doenças auto-imunes

Abstract

Objective: To review the literature on the interaction between sleep and the immune system. **Method:** A search on Web of Science and Pubmed database including the keywords sleep, sleep deprivation, stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, immune system, and autoimmune diseases. **Results:** On Web of Science, 588 publications were retrieved; 61 references, more significant and closer to our objective, were used, including original articles and review papers. **Conclusion:** Sleep deprivation and immune system exert a bidirectional influence on each other. Since sleep deprivation is considered a stressor, inasmuch as it induces elevation of cortisol or corticosterone levels in humans and rodents, respectively, and given the well-known immunosuppressive effect of glucocorticoids, we propose that increased activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is a major mediator of the immune alterations observed in patients with insomnia or in sleep deprived subjects.

Descriptors: Sleep deprivation; Stress; Hypothalamic-pituitary-adrenal axis; Immune system; Autoimmune diseases

¹ Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

Correspondência

Deborah Suchecki

Departamento de Psicobiologia - Universidade Federal de São Paulo
Rua Napoleão de Barros, 925 - Vila Clementino

04024-002 São Paulo, SP, Brasil

Tel.: (55 11) 2149-0159 Fax: (55 11) 5572-5092

E-mail: suchecki@psicobio.epm.br

Financiamento: Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) - CEPID # 98/14303-3.
Conflito de interesses: Inexistente

Introdução

O organismo dos mamíferos tem o privilégio de contar com um sistema cuja função principal é manter o equilíbrio interno. Esse sistema neuroendócrino, conhecido como eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), é mobilizado toda vez em que há um perigo para a vida, seja ele real ou imaginário. Dessa forma, os comportamentos apropriados poderão ocorrer e as alterações metabólicas fornecerão a energia necessária para lidar com tais situações. Uma ativação inadequada do eixo HPA, seja para menos ou para mais, resultará em doenças (Figura 1), como transtornos do sono e doenças auto-imunes. Assim, propomos que o eixo HPA poderia mediar a relação entre os transtornos do sono (em especial a insônia) e o sistema imunológico.

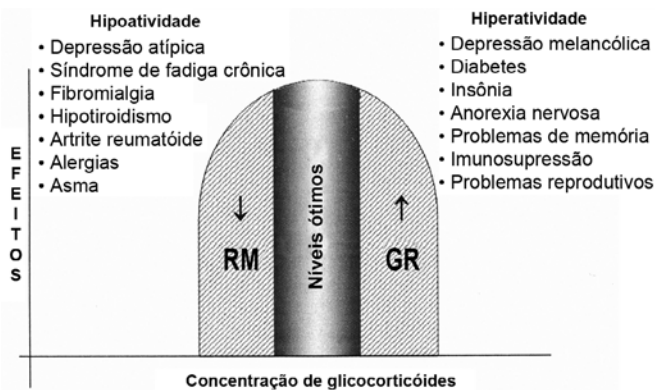


Figura 1 – Representação esquemática da hipo e hiperativação do eixo HPA

O sono humano

O sono nos seres humanos é dividido habitualmente em duas fases principais: sono de Movimento dos Olhos Rápido (REM) e o sono não-REM. O sono não-REM pode ser subdividido em quatro fases: estágios 1 e 2, e estágios 3 e 4. Estes últimos, em conjunto, são conhecidos como sono delta. Como pode ser verificado na Figura 2, as etapas seguem uma seqüência na qual existe uma predominância do sono delta durante a primeira metade da noite e eventos mais prolongados e freqüentes de sono REM durante o último terço da noite.

O sono evolui em ciclos de fases não-REM e REM que, somadas, duram aproximadamente 90 minutos. Durante esses ciclos, eventos fisiológicos específicos ocorrem, tais como a liberação de hormônio do crescimento (GH) durante o sono delta, ao mesmo tempo em que se observa uma atividade reduzida do eixo HPA.¹ As citocinas têm um perfil noturno similar ao encontrado para o hormônio dependente do sono, o GH. O início do sono está associado a um aumento nos níveis de circulação de algumas citocinas, e os valores de pico ocorrem 2,5 horas após o início do sono.² O ritmo circadiano das citocinas pró-inflamatórias pode explicar, pelo menos parcialmente, as exacerbações noturnas das doenças imunológicas e inflamatórias, tais como a asma e a artrite reumatóide.

O eixo HPA e a resposta ao estresse

A secreção do fator de liberação da corticotrofina (CRF), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), o cortisol ou corticosterona (CORT), a noradrenalina (NA) e a adrenalina relaciona-se também com o ciclo sono-vigília, mas é primordialmente controlada pelo ritmo circadiano. Dessa forma, o pico da atividade do eixo HPA e do sistema nervoso autônomo simpático ocorre pouco tempo antes do período ativo (o período do dia para os seres humanos e o da noite para os roedores), e o momento de menor atividade é observado pouco antes do sono¹ (Figura 3).

Portanto, a atividade do eixo HPA é intensificada na preparação para lidar com o estresse e em resposta a eventos estressantes. Dessa forma, é vital que o sistema seja ativado quando necessário, mas tão importante quanto é que o sistema seja desativado assim que a situação esteja controlada. O mais importante regulador desse sistema é o seu produto final, o glicocorticóide cortisol (em primatas e seres humanos) ou corticosterona (em roedores). Em um artigo de revisão clássico, Munck et al. propuseram que "a função fisiológica do aumento dos níveis de glicocorticóides induzido pelo estresse é a de proteger não contra a fonte do estresse propriamente, mas contra as reações normais de defesa que são ativadas pelo estresse. Os glicocorticóides realizam essa função desativando essas reações de defesa, evitando que elas sejam exageradas e ameacem elas próprias a homeostase".³ Isso significa que, se não fosse freada pelo sistema de feedback negativo de glicocorticóides, a ativação do eixo HPA poderia se tornar prejudicial. Os glicocorticóides (GCs), de fato, exibem efeitos ativadores e inibidores complementares, pois os primeiros preparam ou ativam os mecanismos de ação e os últimos limitam essas ações, por meio da ligação aos receptores de tipo II ou receptores de glicocorticóides (RG), a fim de exercer sua ação de feedback negativo (Figura 4). Os RG são distribuídos ubiquamente no SNC e no sistema periférico, incluindo o sistema imunológico, ao passo que os de tipo I ou receptores de mineralocorticóides (RM) apresentam uma distribuição mais restrita, localizados no sistema límbico, hipocampo e septo (Tabela 1). Estudos comportamentais e neuroendócrinos sugerem que os RM estão envolvidos nas ações ativadoras e/ou circadianas dos GCs, ao passo que os RG são responsáveis pelos efeitos inibidores, restabelecendo a homeostase prejudicada como resultado da exposição ao estresse.^{4-6,8}

Hormônios do eixo HPA e sono

Classicamente, a ativação dos sistemas HPA e/ou nervoso simpático ocasiona o despertar. Nos seres humanos ou nos animais, esses hormônios estão associados à atenção, vigilância e excitação. Esta pleora de efeitos é intuitiva, uma vez que ninguém sentirá sono em face ao perigo ou a uma ameaça de morte.

Como mencionado anteriormente, os níveis mais baixos de cortisol são obtidos durante o sono delta. Isso poderia sugerir que a liberação de cortisol seria inibida pelo sono delta, como se acreditou por um longo tempo.⁹ No entanto, um estudo recente demonstrou que, ao contrário da crença anterior, a falta de pulso de cortisol é que permite que ocorra o sono delta, já que a ausência de pulso de cortisol precede temporalmente este sono.¹⁰

Outro aspecto interessante se refere às alterações na sensibilidade do eixo durante todo o ciclo do sono, na medida em que uma resposta da hipófise a um desafio do fator liberador de corticotrofina/arginina vasopressina (CRF AVP) em voluntários

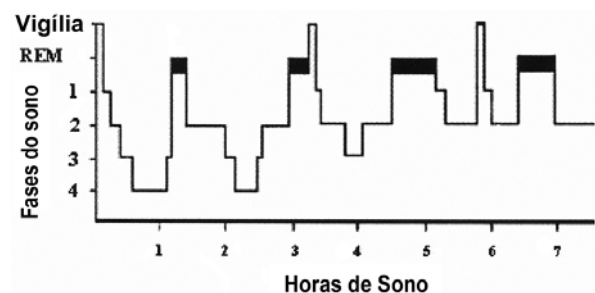


Figura 2 – Representação de um hipnograma obtido durante uma noite inteira de sono. REM: sono com movimento dos olhos rápido

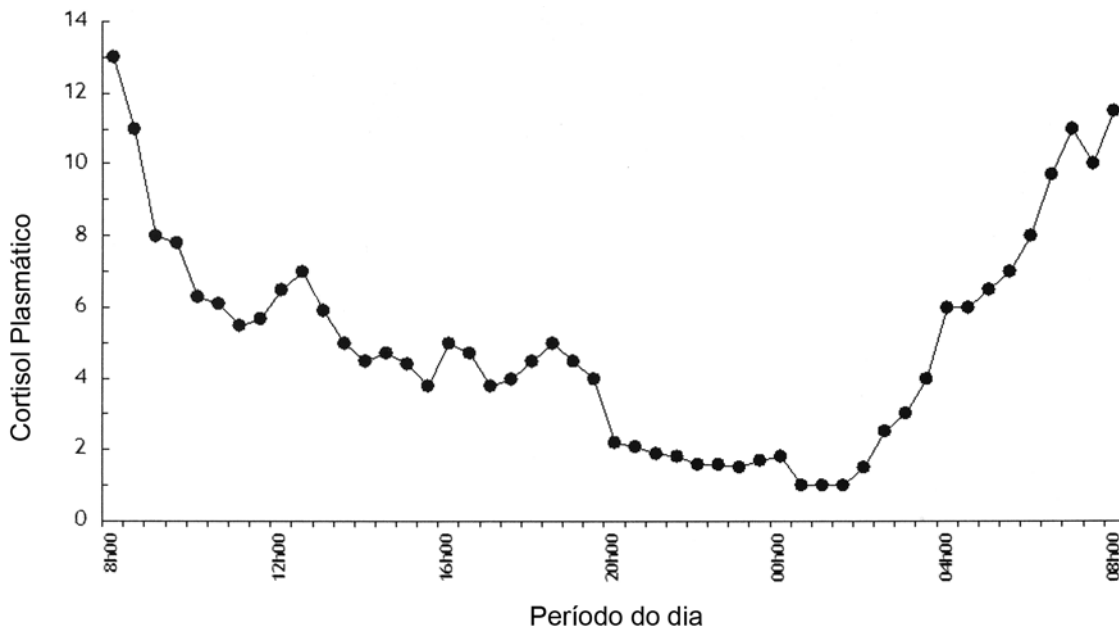


Figura 3 – Padrão típico de secreção diária de cortisol em um indivíduo saudável. A curva baseia-se em um representação apresentada na referência 1

saudáveis mantidos em vigília é mais alta do que quando são autorizados a dormir, independentemente do tempo de privação do sono,¹¹ sugerindo que a resposta reduzida da hipófise ao CRF não é somente um reflexo das influências circadianas, mas é, pelo contrário, inibida pelo início do sono.¹²

Numerosos achados confirmaram os efeitos do CRF no sono. Em animais, a injeção de CRF diretamente no *locus ceruleus* estimula a taxa de disparo dos neurônios dessa região,¹³ que se sabe serem mais ativos durante o despertar.¹⁴ Além disso, a administração intratecal de doses baixas de CRF resulta em um padrão de despertar no EEG, ao passo que o bloqueio dos receptores CRF ou a inativação da síntese de CRF reduz o despertar espontâneo e aumenta o sono delta em ratos tratados durante seu período ativo.¹⁵⁻¹⁶

Evidência adicional sobre o papel do CRF na regulação do despertar é dada pelos ratos Lewis, que apresentam uma deficiência genética na produção de CRF. Dessa forma, esses ratos apresentam um eixo HPA hipotativo e, conseqüentemente, também gastam menos tempo em

despertar e mais tempo em sono de ondas lentas do que ratos com atividade normal do eixo HPA.¹⁷ O bloqueio da síntese de cortisol com metirapona, um inibidor da 11 β -hidroxilase, leva a uma atividade intensificada do sistema CRF (devido à remoção química do sistema de feedback negativo) e, como resultado, redução no sono delta.¹⁸

A administração de CRF em seres humanos também prejudica o sono, mas as conseqüências também parecem ser dependentes da idade. Enquanto homens jovens (20-28 anos) somente exibem um tempo prolongado de despertar durante a segunda metade da noite em virtude do sono REM reduzido, voluntários de meia-idade (37-54 anos) apresentam prejuízos mais graves, incluindo tempo prolongado de despertar após o início do sono, durante toda a noite.¹⁹

Com relação aos efeitos dos GCs no sono, os dados são escassos e algumas vezes difíceis de interpretar devido à estreita relação entre os componentes do eixo HPA. Portanto, altos níveis de GCs podem influenciar o sono por via direta ou também via regulação dependente de CRF. Por exemplo, a administração repetida de hidrocortisona aumenta as freqüências theta e delta (atividade sincronizada no EEG), indicando sono delta aumentado. Pelo contrário, o sono REM é reduzido. Esses efeitos podem ser causados por uma inibição das ações de CRF no sono.²⁰

No entanto, deve ser enfatizado que níveis ótimos de cortisol são necessários para um sono de boa qualidade. Por exemplo, em ratos, a adrenalectomia leva a um aumento no sono de ondas lentas, mas reduz o sono REM.²¹⁻²² Da mesma forma, pacientes com insuficiência adrenal devido à doença de Addison apresentam sono REM prejudicado. O tratamento com hidrocortisona normaliza esse distúrbio, aumentando o percentual e reduzindo a latência do sono REM.²³

Pacientes em tratamento crônico com metilprednisolona (um agonista de RG) exibem redução na latência do sono REM e um deslocamento do sono de ondas lentas (SOL) entre a primeira e a segunda metade do período do sono. Ao contrário, o agonista RM canrenoato somente reduz o SOL.²⁴⁻²⁵ A mifepristona, um antagonista misto de receptor de progesterona e de RG, diminui o tempo do SOL e do sono REM, com o

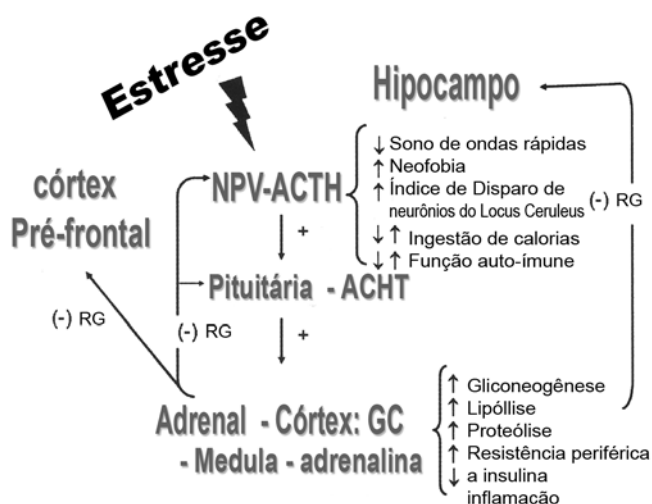


Figura 4 – Representação esquemática do eixo HPA e dos principais efeitos do CRF e dos glicocorticóides. Os principais sítios de feedback negativo de glicocorticóide são o córtex pré-frontal, hipocampo e a hipófise (adaptado de 7)

Tabela 1 – Características, distribuição e funções dos dois receptores de glicocorticóides intranucleares

Receptores de mineralocorticóides (MR)	Receptores de glicocorticóides (GR)
Alta afinidade pelo GC natural (cortisol ou corticosterona) e por aldosterona	Baixa afinidade pelos GC
Baixa afinidade por GC sintéticos	Alta afinidade por GC sintéticos (dexametasona)
Ocupação total durante o dia (90-100%)	Baixa ocupação durante o zênite do ritmo circadiano (10%) e alta ocupação durante o pico do ritmo ou durante condições estressantes (~70%)
Alta densidade no hipotálamo, hipocampo, septo lateral, amígdala medial e central, núcleo olfativo (corticosterona) e no órgão circumventricular (aldosterona)	Ampla distribuição no sistema nervoso central (CNS), pituitária e sistema periférico. No SNC, os GR estão presentes no córtex pré-frontal, hipocampo (exceto a área CA3), septo, amígdala, núcleo paraventricular e núcleo supraóptico
Associados às funções estimuladoras e basais dos GC	Associados aos efeitos de situações estressantes e responsáveis pelo feedback negativo dos GC

aumento da latência do sono. A combinação de dexametasona e espironolactona, um antagonista RM, reduz o sono REM; dexametasona seguida por mifepristona diminui o tempo de sono total (SOL e REM) e aumenta os despertares durante a noite.²⁶ Com relação à fraca influência dos RM no controle do sono, outro estudo demonstrou que o agonista RM deoxicorticosterona e espironolactona não afetam substancialmente o EEG durante o sono em seres humanos.²⁷

Os resultados apresentados acima sugerem que, em seres humanos, as alterações induzidas por corticosteróide no SOL são mediadas pelos receptores centrais de tipo RM, ao passo que as alterações no sono REM envolvem eventos mediados por RG.

O sistema imunológico e o eixo HPA

Os GCs representam o agente anti-inflamatório e imunossupressor endógeno mais poderoso, interferindo em praticamente todas as etapas das respostas imuno-inflamatórias. Como os GCs são vistos como as drogas anti-inflamatórias mais eficazes, foram considerados por muito anos agentes somente imunossupressores. Hoje em dia, o papel imunomodulador dos GCs é bem reconhecido, como a modulação da maturação, seleção e proliferação das células T e B e na sua influência no tráfego e ativação das células inflamatórias por meio da inibição da expressão das moléculas de adesão e dos antígenos do complexo central de histocompatibilidade (CCH) de classe II nos leucócitos. Além disso, os GCs inibem a produção de um amplo espectro de citocinas, incluindo IL-1, IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral α (TNF- α), e atenua os efeitos de certas moléculas inflamatórias em vários tecidos-alvo. Em concentrações fisiológicas, os GCs inibem a produção de citocinas de células T auxiliares de tipo I (Th1) e estimulam a produção da citocina nas de Tipo 2 (Th2), deslocando, então, as respostas imunológicas do padrão Th1 para Th2.²⁸ As respostas Th1 e Th2 são definidas pelos diferentes tipos de citocinas secretadas.²⁹ Por exemplo, a resposta Th1 define-se pela secreção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto que a Th2 secreta as principais citocinas anti-inflamatórias. Ambas as respostas cumprem um importante papel no curso da resposta imunológica, na medida em que a resposta Th1 promove a imunidade celular, enquanto a Th2 inicia a imunidade humoral e equilibra a resposta Th1. O desequilíbrio Th1/Th2 é um fator crucial que determina a manifestação de algumas doenças, como as auto-imunes e as inflamatórias. Alguns resultados sugerem fortemente que uma alta reatividade do eixo HPA está associada a uma alta capacidade de gerar respostas de tipo Th2, enquanto a baixa reatividade do eixo HPA está vinculada a uma maior capacidade de gerar uma resposta de tipo Th1.³⁰

A relação entre o sistema imunológico e o eixo HPA tem um padrão bimodal em que os GCs podem funcionar como fatores inibidores ou ativadores, a depender dos seus níveis séricos. O

distúrbio em qualquer nível do eixo HPA ou na ação dos GCs resulta em desequilíbrios imunológicos, que, conseqüentemente, são prejudiciais ao organismo. Os GCs atuam como moduladores do sistema imunológico, sendo que tanto sua liberação excessiva como sua deficiência estão associadas à enfermidade. Por um lado, a hiperestimulação do eixo HPA, com excessiva secreção de GCs, resulta em imunossupressão intensa e suscetibilidade aumentada à infecção; por outro lado, a insuficiente secreção dos GCs leva à enfermidades inflamatórias e auto-imunes.³¹

Consideremos, por exemplo, uma situação em que o estímulo estressante é uma lesão na pele. Uma resposta ao estresse adequada, com apropriados níveis de cortisol e adrenalina, resulta em vasoconstrição para evitar hemorragia, tráfego intensificado de leucócitos para combater algum possível antígeno e produção aumentada de fibrinogênio para auxiliar a fechar a ferida.³² O CRF também exhibe este padrão bimodal de efeito no sistema imunológico, pois diminui a proliferação das células T e a citotoxicidade das células *natural killer* (NK), mas também pode ampliar a proliferação das células B e a resposta da proliferação linfocitária a vários mitógenos.⁸ Dessa forma, em uma demanda inicial, esses hormônios são imunoestimulantes e não imunossupressores. O papel dos GCs em atingir a homeostase inclui seu efeito imunossupressor, pois reduz a probabilidade de uma reação auto-imune. As respostas policlonais são induzidas pelos desafios imunológicos, que podem aumentar o risco de auto-imunidade. Sob condições fisiológicas, os GCs são seletivos, "esculpindo" a resposta auto-imune de forma que os componentes supérfluos ou propensos à auto-imunidade são inibidos seletivamente, pois os GCs têm como alvo preferencial os linfócitos que são menos ativos ou que produzem anticorpos com menor afinidade pelo antígeno.⁸

O uso de modelos animais conduziu a muitos achados importantes que salientam o quão essencial é a resposta ao estresse, tanto para a regulação fisiológica do sistema imunológico como para o desenvolvimento e manifestação das doenças inflamatórias e auto-imunes. As linhagens de ratos Lewis (LEW/N) e Fischer (F344/N) são amplamente utilizadas para avaliar a regulação neuroendócrina de muitos aspectos da auto-imunidade. Os ratos LEW/N são mais suscetíveis ao desenvolvimento de transtornos auto-imunes/inflamatórios em resposta a antígenos, pois esta linhagem de ratos possui uma hiporresponsividade ao eixo HPA. A linhagem F344/N, pelo contrário, é relativamente resistente a esses transtornos devido à atividade intensificada do eixo HPA.³³

Outra característica extremamente intrigante é a relação bidirecional entre o eixo HPA e o sistema imunológico. A produção de GCs endógenos é estreitamente regulada pela ativação do sistema imunológico, como parte da resposta sistêmica ao estresse. As respostas inflamatórias e imunológicas resultam em uma rápida ativação do eixo HPA e na produção de GCs. A ativação do

eixo HPA ocorre no nível hipotalâmico³⁴ e via glândula hipófise, mas alguns dados indicam que a adrenal também pode ser um alvo direto de ação das citocinas durante a resposta imunológica.³⁵ Outras citocinas, incluindo IL-2, IL-6, TNF- α , e interferon- γ (IFN- γ), estimulam o eixo adrenocortical, ainda que nenhuma delas com a potência da IL-1.⁸ A liberação aumentada dos GCs no curso de desafios imunológicos representa um importante mecanismo regulador, fornecendo um feedback negativo em resposta à superprodução de citocinas.

Sono inadequado, sistema imunológico e eixo HPA

A interação entre sono e sistema imunológico tem sido sistematicamente estudada na última década. Essa relação bidirecional baseia-se na letargia e forte sonolência que ocorre durante infecções e condições inflamatórias e na maior suscetibilidade a infecções como consequência da privação do sono.

Um número crescente de estudos vem sendo realizado para avaliar o impacto do sono inadequado sobre a qualidade de vida, a morbidade e a mortalidade. Por exemplo, um estudo retrospectivo realizado na Dinamarca demonstrou que mulheres que trabalham à noite têm maior risco para desenvolver câncer de mama do que mulheres que trabalham de dia.³⁶ Em um elegante estudo *in vitro*, foram avaliados os efeitos do cortisol sozinho ou em associação com a melatonina na proliferação linfocitária humana após a estimulação com concanavalina A (CON A). A incubação com cortisol sozinho (como ocorre durante o dia) inibe a proliferação linfocitária, enquanto que a combinação de cortisol e melatonina (como naqueles que trabalham em turnos) inibe ainda mais a proliferação linfocitária, indicando que as perturbações no equilíbrio entre cortisol e melatonina são prejudiciais à atividade ótima do sistema imunológico.³⁷

Estudos em laboratório mostraram que a privação parcial do sono após imunização contra hepatite A reduz a produção de anticorpos quatro semanas após a imunização.³⁸ Além disso, indivíduos parcialmente privados de sono também exibem prejuízo na produção de anticorpos contra o vírus da influenza. As titulações de anticorpos foram mensuradas na quarta semana após a imunização, no período em que a produção estava no auge.³⁹ Esses achados ressaltam a importância do sono ótimo, dado que os efeitos da privação de sono podem manifestar-se muito mais tarde. Esses efeitos podem ser pelo menos parcialmente explicados pela bem conhecida natureza estressante da privação do sono, que foi demonstrada em seres humanos⁴⁰ e animais.⁴¹⁻⁴²

Transtornos do sono nos quais a privação do sono é a característica principal, como a insônia e a apnéia do sono, resultam em alterações importantes no sistema imunológico, que podem ser mediadas pela atividade aumentada do eixo HPA e/ou do sistema nervoso simpático. O estresse é considerado como um dos grandes fatores desencadeantes de insônia, à medida que os estudos epidemiológicos relatam que pacientes com insônia primária atribuem o início do transtorno a algum evento estressante.⁴³⁻⁴⁵ A internalização crônica dos sentimentos pode causar uma ativação psicológica ou fisiológica, levando, como resultado, à insônia. Alguns autores propõem que a atividade intensificada do eixo HPA produz a fragmentação do sono, que, por sua vez, eleva os níveis circulantes de cortisol,⁴⁶ ao passo que outros⁴³ acreditam na existência de um mecanismo de hiperativação cortical em pacientes insones, desencadeado por componentes emocionais, cognitivos e fisiológicos. Portanto, a hiperatividade exacerba a vigilância e tem impacto negativo sobre o sono, formando assim um círculo vicioso em que a dificuldade para dormir se torna o próprio fator estressante.⁴⁷ Essa hipótese foi confirmada pela correlação positiva entre níveis elevados de cortisol, atividade intensificada do sistema simpático e o momento do despertar em

insones crônicos.⁴⁸ No entanto, sempre se perguntou se a insônia leva à atividade intensificada do eixo HPA, ou a atividade aumentada do eixo HPA é um fator de risco para o desenvolvimento da insônia induzida pelo estresse. Demonstrou-se que, em insones crônicos, os níveis plasmáticos de ACTH e cortisol são elevados justamente durante o zênite do ritmo circadiano, i.e., entre 22 h e 2 horas da manhã, sem nenhuma alteração no padrão circadiano, mas com um achatamento de sua amplitude. Os autores interpretaram esses resultados como indicativo de que a atividade aumentada do eixo HPA é responsável por sono ruim em insones, pois, se existisse uma resposta à má qualidade do sono, os níveis de ACTH e cortisol deveriam estar elevados na manhã como uma resposta a este sono ruim.⁴⁹

No que diz respeito à correlação entre alterações imunológicas e insônia, foi demonstrado que pacientes com insônia crônica exibem uma redução de células CD3+, CD4+ e CD8+⁵⁰ e uma predominância da resposta Th2, i.e., resposta imunológica humoral ampliada.⁵¹ Vale a pena enfatizar que as alterações no equilíbrio Th1/Th2 são características das doenças auto-imunes. Um dos maiores efeitos dos GCs no sistema imunológico é a supressão da imunidade celular e a ampliação da imunidade humoral, um processo que também é estimulado pela alteração do padrão Th1 para Th2 no perfil de produção de citocinas. Portanto, níveis maiores do padrão cortisol poderiam explicar, pelo menos parcialmente, a alteração no equilíbrio da resposta Th1/Th2 em pacientes insones.

Observações finais

O sono é regulado por uma miríade de neurotransmissores e hormônios que operam em harmonia para garantir que um processo tão fundamental não seja gravemente perturbado por fatores ambientais. Da mesma forma, um sistema imunológico bem preservado é essencial para a sobrevivência. A não manutenção desses sistemas com funcionamento em perfeita harmonia pode ser considerada um estressor, levando então à ativação do eixo HPA, que pode resultar em mais perturbações. Assim, a resposta adequada ao estresse evocada pelo indivíduo é vital para o perfeito funcionamento desses sistemas. Ainda que muitos outros mediadores desempenhem um papel na atividade do sistema imunológico, acreditamos que a secreção exagerada de GCs é o principal mediador dos prejuízos induzidos por transtornos do sono no sistema imunológico.

Agradecimentos

O trabalho dos autores recebe o apoio da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP) e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). Paula Ayako Tiba recebe uma bolsa de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Ricardo Borges Machado recebe uma bolsa de doutorado da FAPESP. Deborah Suchecki e Sergio Tufik recebem bolsas do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

1. Born J, Fehm HL. The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise Health*. 2000;2(7):25-38.
2. Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int*. 1999;16(5):581-622.
3. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev*. 1984;5(1):25-44.
4. Dallman MF, Akana SF, Cascio CS, Darlington DN, Jacobson L, Levin N. Regulation of ACTH secretion: variations on a theme of B. *Recent Prog Horm Res*. 1987;43:113-73.
5. De Kloet ER, Reul JM. Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems. *Psychoneuroendocrinology*. 1987;12(2):83-105.

6. Ratka A, Sutanto W, De Kloet ER. On the role of brain mineralocorticoid (Type I) and glucocorticoid (Type II) receptors in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology*. 1989;50(2):117-23.
7. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*. 1999;160(1):1-12.
8. Sapolsky RM, Romero LM, Munck AU. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocr Rev*. 2000;21(1):55-89.
9. Weitzman ED, Zimmerman JC, Czeisler CA, Ronda J. Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(2):352-8.
10. Gronfier C, Brandenberger G. Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med Rev*. 1998;2(1):17-29.
11. Bierwolf C, Struve K, Marshall L, Born J, Fehm HL. Slow wave sleep drives inhibition of pituitary-adrenal secretion in humans. *J Neuroendocrinol*. 1997;9(6):479-84.
12. Spath-Schwalbe E, Uthgenannt D, Voget G, Kern W, Born J, Fehm HL. Corticotropin-releasing hormone-induced adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep and wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(5):1170-3.
13. Curtis AL, Lechner SM, Paucovich LA, Valentino RJ. Activation of the locus coeruleus noradrenergic system by intracerebral microinfusion of corticotropin-releasing factor: effects on discharge rate, cortical norepinephrine levels and cortical electroencephalographic activity. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;281(1):163-72.
14. Aston-Jones G, Bloom FE. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci*. 1981;1(8):876-86.
15. Chang FC, Opp MR. Blockade of corticotropin-releasing hormone receptors reduces spontaneous waking in the rat. *Am J Physiol*. 1998;275(3 Pt 2):R793-802.
16. Chang FC, Opp MR. A corticotropin-releasing hormone antisense oligodeoxynucleotide reduces spontaneous waking in the rat. *Regul Pept*. 2004;117(1):43-52.
17. Opp MR. Rat strain differences suggest a role for corticotropin-releasing hormone in modulating sleep. *Physiol Behav*. 1998;63(1):67-74.
18. Jahn H, Kiefer F, Schick M, Yassouridis A, Steiger A, Kellner M, Wiedemann K. Sleep endocrine effects of the 11-beta-hydroxysteroiddehydrogenase inhibitor metyrapone. *Sleep*. 2003;26(7):823-9.
19. Vgontzas AN, Bixler EO, Wittman AM, Zachman K, Lin HM, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Middle-aged men show higher sensitivity of sleep to the arousing effects of corticotropin-releasing hormone than young men: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1489-95.
20. Friess E, Tagaya H, Grethe C, Trachsel L, Holsboer F. Acute cortisol administration promotes sleep intensity in man. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(3):598-604.
21. Bradbury MJ, Dement WC, Edgar DM. Effects of adrenalectomy and subsequent corticosterone replacement on rat sleep state and EEG power spectra. *Am J Physiol*. 1998;275(2 Pt 2):R555-65.
22. Marinesco S, Bonnet C, Cespuglio R. Influence of stress duration on the sleep rebound induced by immobilization in the rat: a possible role for corticosterone. *Neuroscience*. 1999;92(3):921-33.
23. Garcia-Borreguero D, Wehr TA, Larrosa O, Granizo JJ, Hardwick D, Chrousos GP, Friedman TC. Glucocorticoid replacement is permissive for rapid eye movement sleep and sleep consolidation in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4201-6.
24. Born J, DeKloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL. Gluco- and antimineralocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *Am J Physiol*. 1991;260 (2 Pt 1):E183-8.
25. Friess E, Wiedemann K, Steiger A, Holsboer F. The hypothalamic-pituitary-adrenocortical system and sleep in man. *Adv Neuroimmunol*. 1995;5(2):111-25.
26. Wiedemann K, Lauer C, Pollmacher T, Holsboer F. Sleep endocrine effects of antigluco- and antimineralocorticoids in healthy males. *Am J Physiol*. 1994;267(1 Pt 1):E109-14.
27. Steiger A, Rupprecht R, Spengler D, Guldner J, Hemmeter U, Rothe B, Damm K, Holsboer F. Functional properties of deoxycorticosterone and spironolactone: Molecular characterization and effects on sleep-endocrine activity. *J Psychiatr Res*. 1993;27(3):275-84.
28. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10:359-68.
29. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383(6603):787-93.
30. Shanks N, Griffiths J, Anisman H. Central catecholamine alterations induced by stressor exposure: analyses in recombinant inbred strains of mice. *Behav Brain Res*. 1994;63(1):25-33.
31. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:125-63.
32. Dhabhar FS, Miller AH, McEwen BS, Spencer RL. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. Role of adrenal steroid hormones. *J Immunol*. 1996;157(4):1638-44.
33. Moncek F, Kvetnansky R, Jezova D. Differential responses to stress stimuli of Lewis and Fischer rats at the pituitary and adrenocortical level. *Endocr Regul*. 2001;35(1):35-41.
34. Berkenbosch F, van Oers J, del Rey A, Tilders F, Besedovsky H. Corticotropin releasing factor producing neurons in the rat are activated by interleukin-1. *Science*. 1987;238(4826):524-6.
35. Besedovsky H, del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science*. 1986;233(4764):652-4.
36. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology*. 2001;12(1):74-7.
37. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*. 2005;27(2):189-200.
38. Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J. Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med*. 2003;65:831-5.
39. Spiegel K, Sheridan JF, Van Cauter E. Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA*. 2002;288(12):1471-2.
40. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep*. 1997;20(10):865-70.
41. Suchecki D, Lobo LL, Hipolide DC, Tufik S. Increased ACTH and corticosterone secretion induced by different methods of paradoxical sleep deprivation. *J Sleep Res*. 1998;7(4):276-81.
42. Suchecki D, Tiba PA, Tufik S. Hormonal and behavioural responses of paradoxical sleep-deprived rats to the elevated plus maze. *J Neuroendocr*. 2002;14(7):549-54.
43. Drake CL, Roehrs T, Roth T. Insomnia causes, consequences, and therapeutics: an overview. *Depress Anxiety*. 2003;18(4):163-76.
44. Drake C, Richardson G, Roehrs T, Scofield H, Roth T. Vulnerability to stress-related sleep disturbance and hyperarousal. *Sleep*. 2004;27(2):285-91.
45. Cartwright RD, Wood E. Adjustment disorders of sleep: the sleep effect of a major stressful event and its resolution. *Psychiatry Res*. 1991;39(3):199-209.
46. Spath-Schwalbe E, Gofferje M, Kern W, Born J, Fehm HL. Sleep disruption alters nocturnal ACTH and cortisol secretory patterns. *Biol Psychiatry*. 1991;29(6):575-84.
47. Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, Bootzin RR, Wyatt JK. Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective. *J Sleep Res*. 1997;6(3):179-88.
48. Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, Stratakis CA, Zachman K, Kales A, Vela-Bueno A, Chrousos GP. Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J Psychosom Res*. 1998;45(1):21-31.
49. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(8):3787-94.
50. Savard J, Laroche L, Simard S, Ivers H, Morin CM. Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosom Med*. 2003;65(2):211-21.
51. Sakami S, Ishikawa T, Kawakami N, Haratani T, Fukui A, Kobayashi F, Fujita O, Araki S, Kawamura N. Coemergence of insomnia and a shift in the Th1/Th2 balance toward Th2 dominance. *Neuroimmunomodulation*. 2002-2003;10(6):337-43.