

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

JOYCE FERNANDES

TRIPTOFANO COMO ALIADO DO SONO: UMA REVISÃO

VOLTA REDONDA - RJ

2020

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

TRIPTOFANO COMO ALIADO DO SONO: UMA REVISÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição do UniFOA, como requisito à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Acadêmica: Joyce Fernandes

Orientador: Prof. Me. Anderson Gomes

VOLTA REDONDA – RJ

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

F363t Fernandes, Joyce
Tryptofano como aliado do sono: uma revisão. / Joyce Fernandes. –
Volta Redonda: UniFOA, 2020.

41 p. Il.

Orientador (a): Anderson Gomes

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Nutrição, 2020.

1. Nutrição - TCC. 2. Tryptofano – sono - revisão. I. Gomes, Anderson. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 613

FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:

TRIPTOFANO COMO ALIADO DO SONO: UMA REVISÃO

Elaborado por Joyce Fernandes, apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Nutrição.

Aprovada em xx de Novembro de 2020

Banca Avaliadora:

Professor Orientador

Anderson Gomes, M.e, Centro Universitário de Volta Redonda

Professor Avaliador

Kamila de Oliveira do Nascimento, Dra, Centro Universitário de Volta Redonda

Professor Avaliador

Paula Alves Leoni, M.e, Centro Universitário de Volta Redonda

Dedico este trabalho à minha família por toda força e apoio e pela capacidade de acreditar em mim durante essa trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus por me dá coragem e forças para chegar até aqui.

A minha família por toda dedicação e paciência, em especial a minha mãe por sempre está ao meu lado nos piores momentos e me dando forças para que eu não desistisse.

Ao meu pai por me ajudar diretamente apesar de toda dificuldade permaneceu firme para a realização desse sonho.

Agradeço aos meus amigos por entender quando eu tive que abrir mão de algumas coisas para me dedicar ao meu sonho.

Aos meus novos amigos que a Universidade meu deu por compartilhar momentos incríveis comigo nesse período.

Agradeço aos meus professores pelos ensinamentos em especial ao meu orientador.

Por fim agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para realização desse sonho.

“O êxito da vida não se mede pelo caminho que
você conquistou, mas sim pelas dificuldades
que superou no caminho”

Abraham Lincoln

RESUMO

O triptofano é um aminoácido essencial que o nosso corpo não produz e, por causa disso, precisa ser inserido na dieta. Esse aminoácido além de auxiliar o crescimento normal do organismo e a síntese proteica é o precursor da síntese do neurotransmissor serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-ht) que é produzida em dois sítios principais em nosso organismo: no Sistema Nervoso Central (SNC), pelos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe, núcleos encontrados no tronco cerebral e no trato gastrointestinal, pelas células enterocromafins, células enteroendócrinas que ocorrem no epitélio que reveste o lúmen do trato digestivo. A serotonina tem participação em extensas variedades de função no sistema nervoso central (SNC), como o controle do sono, humor, consumo alimentar, comportamento alimentar e alguns estados psíquicos. O sono é de extrema importância devido ao seu grande impacto na saúde e no seu conceito biológico, familiar, emocional e social, pois é no decorrer do sono que o organismo se recupera das atividades do dia a dia e se prepara para novas, é durante o sono que acontece o processo de reestruturação de todas as funções, acontecendo a renovação celular, anticorpos, hormônios, síntese de proteína. Partindo desta premissa, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão narrativa de caráter descritivo relacionado as carências nutricionais com os quadros de insônia. Como procedimento metodológico será empregado uma revisão bibliográfica de cunho exploratório, onde o objeto de estudo “carência nutricional e quadros de insônia” será explorado por intermédio de diferentes autores que já abordaram o tema a partir de publicações científicas, mediante levantamento de artigos nas reconhecidas bases de dados, SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO, BVS BIREME E CAPES sem a delimitação de tempo. A escolha do tema em questão se justifica por sua contribuição como produto de conhecimentos voltados à área de Nutrição.

Palavras-chave: Triptofano. Sono. Revisão.

ABSTRACT

Tryptophan is an essential amino acid that our body does not produce, because of that, it needs to be inserted in the diet. This amino acid, besides helping the normal body growth and protein synthesis, is the precursor to the synthesis of the neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamine or 5-HT) which is produced at two main spots in our body: the Central Nervous System (CNS), by the serotonergic neurons of the raphe nuclei, a nuclei that is found in the brain stem and in the gastrointestinal tract by the enterochromaffin cells, enteroendocrine cells that take place in the epithelium that surfaces the lumen of the digestive tract. Serotonin participates in an extensive range of function in the Central Nervous System (CNS), such as sleep control, mood, food consumption, alimentary behavior and some psychic conditions. Sleep is also extremely important due to its huge impact on health and its biological, family, emotional and social concept, as it is during sleep that the organism recovers from daily activities and prepares itself for new ones. It is during sleep that the process of restructuring all functions happens, such as the cell renewal, antibodies, hormones and protein synthesis. Based upon this premise, the goal of this project is to make a narrative review with descriptive content relating nutritional deficiencies with types of insomnia. As a methodological procedure, an exploratory bibliographic review will be used, in which the object of study "nutritional deficiency and insomnia" will be explored through different authors who have already approached the topic from scientific publications, by surveying articles in the renowned databases: SCIELO, GOOGLE SCHOLAR, BVS BIREME AND CAPES (Coordination for higher Education Staff Development), without time limits. The choice of the theme in question is justified by its contribution as a product of knowledge aimed to the area of Nutrition.

Keywords: Tryptophan. Sleep. Review.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Síntese da serotonina a partir do triptofano.12
- Figura 2 - Projeções do VLPO. Axônios do VLPO (gabaérgicos e galaninérgicos) projetam-se nos neurônios monoaminérgicos e colinérgicos promotores da vigília. .29

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. METODOS.....	14
3. DESENVOLVIMENTO	15
3.1 TRIPTOFANO.....	15
3.2 SEROTONINA E MELATONINA NO MECANISMO DO SONO	22
3.3 CICLO SONO VIGILIA.....	25
3.4 DIVISÕES HIPOLATAMICAS RESPONSÁVEIS PELO SONO	26
3.5 MECANISMO DOPAMINÉRGICOS NA REGULAÇÃO DO SONO	28
3.6 CICLO CIRCARDIANO.....	30
3.7 DISTÚRBIOS DO SONO	30
4. CONCLUSÃO.....	33
REFERENCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos tempos o sono tem merecido uma importância maior, devido ao seu grande impacto na saúde e no conceito biológico, familiar, emocional e social. É no decorrer do sono que o organismo se recupera das atividades que realizou durante o dia e se prepara para novas, o sono é reconhecido como um papel fundamental no processo de saúde, físico e de qualidade de vida (CARSKADON; ACEBO; JENNI, 2004; CRISPIM et al, 2011; VASCONCELOS et al, 2017).

É durante o sono que acontece o processo de reestruturação de todas as funções, acontecendo a renovação celular, anticorpos, produção de hormônios, síntese de proteína e regulação metabólica, permitindo também a recuperação psíquica e física (CARSKADON; ACEBO; JENNI, 2004; CRISPIM et al, 2011; VASCONCELOS et al, 2017).

Entretanto, dormir é extremamente importante para o ser humano pois, constitui uma necessidade homeostática essencial para o bom funcionamento orgânico, emocional e cognitivo, tornando-se essencial para a vida (DEMENT, 2002; PINTO et al, 2016).

O sono é estruturado em duas fases que se revezam entre si, de maneira periódica durante a noite o sono REM (*Rapid eye Movement*) que é o sono com efeito estabilizador, já o sono NREM ou sono lento como também é conhecido tem um efeito reparador (GASPAR et al 1988).

Um adulto normal costuma dormir por cerca de 7 a 8 horas, onde ocorrem ciclos de 4 a 6 por noite tornando-se necessários cerca de 70 a 120 minutos para esse ciclo se completar (ASERINSKY et al, 1953).

Um dos mecanismos no qual o sono é regulado é a homeostasia que depende da duração da vigília da sua qualidade e da duração dos episódios de sono, desta forma controlando o débito de sono e sua recuperação. Quando isso ocorre o sono tende a aumentar e quando ele está ausente, ele diminui fazendo isso em resposta ao excesso de sono (GUYTON; HALL, 2002).

Existe diversos neurotransmissores que participam do sistema de alerta do sono, entre eles inclui a histamina, acetilcolina, noradrelina, dopamina, hipocretina/orexina e a serotonina (CHOKROVERTY, 2010; GOMES et al, 2010).

A serotonina é um neurotransmissor que é sintetizado a partir do aminoácido de caráter neutro triptofano. A serotonina tem a função de estimular a vasoconstrição e agregação das plaquetas, intervindo então a hemostasia (BROWN et al, 1996; MILLS, 1997; LANE et al, 1997). O triptofano auxilia também o crescimento normal e a síntese proteica (KAPEZINSKI et al,1998; FERNSTROM et al, 2000). A Figura 1 ilustra como ocorre a síntese da serotonina pelo aminoácido triptofano.

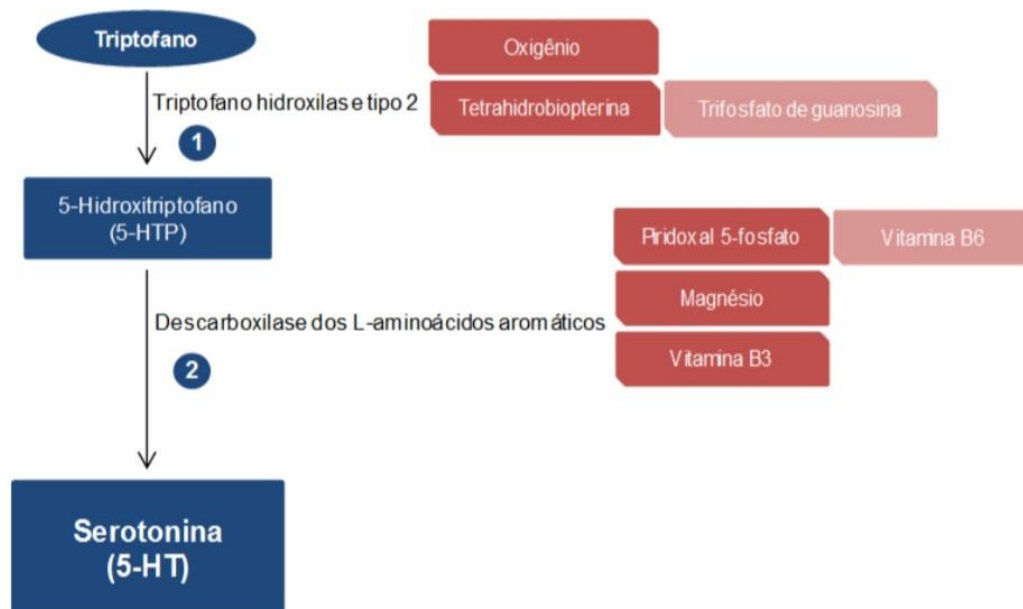


Figura 1 - Síntese da serotonina a partir do triptofano.

Fonte: GOMES, 2019.

Entretanto, apesar de sua grande importância fisiológica, o nosso organismo não o produz, dessa forma, ele precisa ser inserido na dieta através de alimentos proteicos como: carnes, sementes, banana, leite, ameixa seca, leite, pão, atum, queijo e chocolate (USDA, 2008). Sua dose diária recomendada para a dieta de um adulto varia entre 250 a 425 mg por dia que equivale a 3,5 a 6 mg por peso corporal por dia.

Já crianças e recém nascidos necessitam de níveis mais altos de triptofanos na dieta em relação aos adultos, aproximadamente 12 mg por peso corporal.

É necessário que o triptofano seja inserido na dieta de forma correta, a sua ingestão não precisa ser feita de maneira que se acumule nos tecidos. A sua química é necessária para a saúde, entretanto o seu excesso não é benéfico (YOUNG et al 1994; OMS, 2007).

O aminoácido triptofano pode ser encontrado nas classes de cereais e milho, desta maneira uma dieta balanceada e com variedades, pode em grande parte garantir a necessidade diária do triptofano. Portanto o que pode ocasionar um impacto nutricional, é uma dieta pobre em niacina (vitamina B3) e o triptofano, produzindo então a pelagra que se caracteriza por uma disfunção metabólica, causada por graves alterações no intestino, pele e atividade cerebral (HEGYI et al 2004).

A niacina é caracterizada como uma vitamina, seu composto é produzido por meio das transformações metabólicas do L-triptofano e em seu precursor ácido quinolínico. Entretanto isso explica por qual motivo o L-triptofano exerce a ação de proteção contra os sintomas da pelagra em dietas pobres de niacina. A quantidade de triptofano que é inserida na dieta é de extrema importância para a saúde humana e ao estado nutricional, devido a absorção pelos tecidos e cérebro e sua regulação no plasma (HEGYI et al 2004).

Com base no exposto, surgiu este trabalho, que tem como objetivo identificar a eficácia do uso do triptofano no sono através de uma revisão narrativa.

2. METODOS

O método utilizado nesta pesquisa foi o de revisão narrativa, de modo que foram revisados estudos relacionados à carência nutricional e quadros de insônia.

Adotou-se para o projeto uma revisão bibliográfica de caráter exploratório em artigos publicados e indexados nas principais bases de dados, quais sejam SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO, BVS BIREME e CAPES, sem delimitação de tempo, utilizando os seguintes descritores: “insônia”, “serotonina”, “triptofano”, “carência nutricional”.

Aplicou-se também o operador booleano “AND” para associar os arquivos que tivessem todos os descritores adotados no mesmo artigo. Além disso, também foram empregados os seguintes critérios de inclusão: livros e artigos indexados nos bancos de dados selecionados com os descritores agrupados, artigos que abordassem o tema proposto, artigos em português e texto completo; como critérios de exclusão, integrou-se artigos publicados em outras línguas, artigos que, na leitura, não apresentaram relação com o tema em questão e resumos; o que totalizou 100 artigos.

Dos 100 artigos encontrados, foram excluídos artigos repetidos, artigos que não abordavam a temática proposta, assim, resultou em 80 artigos utilizados para elaboração da pesquisa.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 TRIPTOFANO

Triptofano como aminoácido essencial

O triptofano é um aminoácido essencial que o nosso corpo não produz por isso ele precisa ser inserido na dieta, o triptofano além ser um aminoácido essencial ele também é neutro e auxilia o crescimento normal, a síntese proteica e a síntese do neurotransmissor serotonina (KAPEZINSKI et al, 1998; FERNSTROM et al, 2000).

A serotonina também conhecida como 5-hidroxitriptamina (5-ht) tem participação em extensas variedades de função no sistema nervoso central (SNC), dentre as quais o controle do sono, humor, consumo alimentar, comportamento sexual, aprendizagem e alguns estados psíquicos (BARROS et al 2006; DEIRÓ et al, 2006).

Desta maneira a 5-ht é de extrema importância para o controle da ingestão alimentar e da saciedade (LEE et al, 2002; CARLINI, et al, 2007). No entanto como o triptofano não pode ser produzido pelo organismo é adquirido através da degradação de proteínas cerebrais ou circulação plasmática (pool aminoácido), sendo também oferecido através ingestão dietética ou degradação proteica corporal (WURTMAN et al, 1975).

Fontes de triptofano

Os alimentos à base de proteínas são onde o triptofano podem ser encontrados, as fontes mais comuns do TRP inclui carnes, sementes, banana, ameixa seca, leite, pão, atum, queijo e chocolate (USDA 2008).

Esses alimentos também ajudam na síntese de serotonina no organismo, e são fontes responsáveis por gerar sensação de bem estar (MACHADO et al, 2018).

Entretanto, refeições com altos índices glicêmicos e carga também é uma alternativa para aumentar a disponibilidade do triptofano, o equilíbrio e a ingestão alimentar são definidos através dos níveis plasmáticos do triptofanos a sua remoção

do plasma acontece como parte do seu papel importante da biossíntese de proteínas (YOUNG et al, 1971; RICHARD et al, 2009; HERRERA et al, 2011).

3-3-3 Forma de absorção

A serotonina se encontra presente no trato gastrointestinal, nas plaquetas e no SNC, porém não pode influir na concentração cerebral, pelo fato de não atravessar a barreira hemocéfálica, e a sua maior parte é metabolizada antes de entrar na corrente sanguínea (BIRDSALL et al, 1998; GOIHL et al, 2006).

O aminoácido triptofano e o 5-hidroxitriptofano são precursores da serotonina e exercem outras funções importantes para o organismo, desta forma esses compostos são insuficientes na dieta e em níveis altos, podem estimular a síntese de serotonina cerebral.

A serotonina também faz parte do grupo das aminas biogênicas (neurotransmissores) que envolvem também as catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina). Esses sistemas possuem grupos funcionais amina e que regulam importantes vias do metabolismo. A sua sintetização acontece através da remoção de um aminoácido aromáticos (fenilalanina, tirosina e triptofano). Portanto a tirosina pode ser obtida através da fenilalanina que é o aminoácido precursor das catecolaminas, quanto a serotonina é obtida através do aminoácido triptofano (MEEUSEN et al, 1995).

Mecanismo de absorção, transporte e competição com outros aminoácidos.

O triptofano é a ponte para o sistema transportador de aminoácidos neutros, competindo desta forma pelo transporte com outros aminoácidos essenciais. No entanto essa competição acontece por transporte que se torna a base para algumas dietas de perda aguda de triptofano, a sua maior parte está dependente à albumina plasmática, portanto se torna indisponível para o transporte para o cérebro (AKEMAN et al, 1998).

Por conta disso o triptofano se torna limitado para a síntese central de serotonina, porém para ocorrer a liberação do triptofano através desse pool, podendo desta forma aumentar o transporte (AKEMAN et al, 1998).

Entretanto, o triptofano é um aminoácido que pode ter uma circulação sanguínea livre de (10%) principalmente quando ligado a uma proteína de transporte: a albumina do plasma (90%) (PARDRIDGE, 1986).

A quantidade de triptofano que se encontra disponível no cérebro para conversão em serotonina não depende somente da quantidade TRP no plasma e entre o TRP plasmático que compete com outros cinco aminoácidos neutros que são a leucina, isoleucina e valina, tirosina e fenilalanina (PÓLVOA et al ,2005).

Por essa razão apenas uma pequena parte do triptofano consegue atravessar a barreira hemocéfálica atingindo assim um baixo resultado de uma disponibilidade do triptofano em relação a outros aminoácidos como resultado uma baixa produção de serotonina (PÓLVOA et al, 2005).

Transporte através da barreira hematoencefálica.

Pelo fato do triptofano ser o único precursor da serotonina, uma vez que ele é consumido, o mesmo se distribuí por todo corpo humano no sistema circulatório, adverso dos outros aminoácidos o triptofano circulante está ligado à albumina. Portanto, o triptofano livre não ligado se encontra disponível para transporte via barreira hematoencefálica (YUWILER et al, 1977; WURTMAN et al, 1981; FERNSTROM, 1983; SAINIO et al, 1996; HOOD et al, 2005).

Apesar disso, visto que o triptofano tem uma afinidade maior como transportador da barreira hematoencefálica do que a albumina. Desta maneira o triptofano ligado à albumina que se encontra próximo a barreira hematoencefálica, possivelmente se desintegrará da albumina para ocorrer a absorção pelo cérebro (PARDRIDGE,1979; WURTMAN et al, 1979; WURTMAN et al, 1981).

Devido a essa diferença de afinidade o triptofano que se liga á albumina, também pode estar disponível para cruzar a barreira hematoencefálica, quando este aminoácido entra na corrente sanguínea acontece uma competição com outros

aminoácidos grandes e neutros, pelo transportador da barreira hematoencefálica (WURTMAN et al, 1981; FERNSTROM, 1983; MARSH et al, 2002).

Em razão do transporte competitivo que ocorre entre os aminoácidos LNNAs (histidina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, treonina e valina) o transporte para a barreira hematoencefálica ocorre através da biodisponibilidade do triptofano, por este motivo expressa a soma do triptofano com outros aminoácidos competitivos (GARDINER et al, 1990; REILL et al, 1997; LUCINI et al, 1996; MARSH et al, 2002; HOOD et al, 2005).

Suplementação de triptofano

O triptofano é um aminoácido essencial que o nosso corpo não produz por conta disso é preciso ser inserido na dieta. Portanto, existe grandes interesses nos efeitos de manipulação dietética da serotonina cerebral, por causa da sua sensibilidade nutricional (SILBER,2010).

Entretanto, a limitação da taxa para a síntese de serotonina envolve a conversão de triptofano em 5-hidroxitriptofano através da enzima triptofano hidroxilase esta enzima não está totalmente saturada e em condições normais, aconselhando o aumento dos níveis de triptofano no cérebro podendo aumentar a síntese de serotonina (SCHMITH et al, 2006).

O triptofano é o aminoácido que é escasso na maioria das proteínas da dieta, portanto uma refeição rica em proteína reduz essa proporção. Em controvérsia uma dieta rica em carboidratos e de baixa proteína tende a aumentar a proporção em particular isso aumento os níveis de insulina, levando à absorção do LNAA competidor do tecido periférico. (SCHMITH et al, 2006; SILBER, 2010).

O uso do triptofano intravenosa ou oral tende a aumentar a liberação de alguns hormônios dentre eles estão o hormônio do crescimento, prolactina e cortisol. Deste modo uma maneira de contornar essa dificuldade é optar pela administração de proteínas dietéticas ricas em triptofano como por exemplo a proteína do soro do leite a-lactalbumina, pode aumentar a disponibilidade do triptofano para o cérebro, aumentando então a síntese de serotonina (PORTER, 2003).

Dose diária

Nos seres humanos o armazenamento de tecido e a concentração de triptofano encontra-se mais baixa no corpo, relacionado a todos os outros aminoácidos (YOUNG et al, 2003).

Apesar de que, para uma nutrição adequada e saudável, seja necessário pequenas quantidades (HARPER et al, 1993; SAINIO et al, 1996). Para muitos indivíduos é necessário a ingestão de aproximadamente 900 a 1000 mg por dia, porém a dose diária recomendada para adultos é entre 250 mg a 425 mg por dia. Traduzindo para 3,5 a 6,0 mg kg de peso corporal por dia. Já crianças e recém nascidos necessitam de níveis mais altos de triptofanos na dieta aproximadamente 12 mg por peso corporal (OMS, 1973; HARPER, et al, 1993; YOUNG et al, 1994; JOVEM et al, 1994; SAINIO et al, 1996; RAMBALI et al, 2002; OMS, 2007).

Deficiência

Quando acontece o déficit de triptofano na dieta, ocorre a investigação do efeito da restrição dos seus níveis. No entanto, a ingestão de uma dieta contendo grande aminoácido neutro, porém carentes em triptofano no qual incentivam uma restrição aguda e confiável do triptofano plasmático. Este efeito ocorre devido ao fenômeno de que o déficit de triptofano na dieta estimula a síntese de proteína no fígado. Desta forma o triptofano plasmático disponível é utilizado (BISKUP CS, et al 2012; ARDIS TC et al 2009).

Sendo assim, com o aumento da síntese de proteínas do fígado e os grandes aminoácidos inseridos na dieta no qual competem com o triptofano pelo transporte através da barreira hemocéfálica, impedindo a entrada do triptofano no cérebro. Esgotando desta forma a serotonina centralmente e o triptofano (YOUNG et al, 1989; LIEBEM et al, 2004; JANS et al, 2010).

Portanto, esse déficit de triptofano impede a síntese de serotonina, reduzindo então o excesso de triptofano no fluido cerebrospinal (ERVIN et al, 1985; RIEDEL et al, 1999).

Excesso

O triptofano é essencial para a dieta humana, em razão disso a quantidade a ser consumida precisa ser de maneira correta. Isso por conta das suas diversas reações enzimáticas importantes no corpo, juntamente com à produção de metabólicos decorrentes do triptofano.

O triptofano é um aminoácido que precisa ser inserido em menor quantidade na dieta humana, devido a isso seu excesso pode causar acúmulos nos tecidos, portanto é necessário que o seu consumo seja feito de acordo com as necessidades do corpo (MILWARD, 1999; OMS, 2007).

Função na secreção dos hormônios GH e insulina.

A essencialidade do triptofano não se limita apenas no auxílio do crescimento normal e na síntese proteica, mas na regulação de mecanismos fisiológicos importantes. O triptofano também é precursor da vitamina B3 (niacina) esse aminoácido estimula a secreção da insulina e do hormônio do crescimento (CUQ et al, 1989).

O GH é um hormônio do crescimento que é fabricado pela hipófise anterior de maneira palpitante, nas fases três e quatro do sono profundo é onde ele tem a sua maior abrangência. É controlado por duas proteínas hipotalâmicas o hormônio que é liberador do GH (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) este age estimulando a secreção, e a somatostina de ação inibitória. Existe vários fatores que influenciam esses hormônios dentre eles estão atividade física, sono, nutrição, esteroides sexuais, estresse e hormônios tireoidianos (KEMP et al, 2011).

Essa ação do GH se faz presente por meio de ligação e dos seus receptores na placa de crescimento isso é dado tanto diretamente quanto indiretamente. Por meio de um impulso na produção hepática e tecidual do fator de crescimento insulina símile -1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). Nas crianças estes hormônios estão envolvidos na regulação do crescimento somático, já nos adultos o papel dele é de manter a normalidade de composição corporal, fatores de risco cardiovascular, massa esquelética e funcionamento físico e fisiológico (KEMP et al, 2011).

Como precursor da serotonina e melatonina.

Os hormônios melatonina e serotonina são produzidos no cérebro e participam do ajuste dos ritmos circadianos e do sono. Entretanto a melatonina pode ser classificada como um conjunto biológico ativo no qual possui de regular os ritmos diurnos, além disso ela também participa do sistema reprodutivo, imunológico e gastrointestinal.

A glândula pial secreta a melatonina durante a noite, desta forma regula o padrão de sono e ritmos circadianos (SZCZEPANK, 2007; RICHARD et al, 2009).

A síntese da melatonina acontece a partir da serotonina em sequências de conversão e reações do triptofano em serotonina e da serotonina em N-acetilserotonina e a conversão da N-acetilserotonina em melatonina (CLAUSTRAT et al, 2005).

A secreção da melatonina ocorre apenas a noite, esse processo acontece no período de 2 horas antes do horário habitual de dormir e entre 03:00-04:00 da manhã é quando os níveis plasmáticos são atingidos, portanto isso varia de acordo com o cronótipo de cada indivíduo. Após a sua secreção ela se espelha por vários tecidos corporais, onde não é guardada. (ENCEL et al, 1993; DAWSON et al, 1996; NAVE et al, 1996; LACK et al, 2007).

A melatonina manifesta uma alta solubilidade em lipídeos, desta facilita sua a passagem entre as membranas plasmáticas, atravessando também a barreira hematoencefálica (REITER et al, 1991).

Local da síntese.

Entendemos que o triptofano é o um aminoácido precioso para a vida humana, além de ser o único aminoácido em proteínas que são resultantes do indol um anel bicíclico composto por um grupo de pirrol e benzeno. Portanto, a presença deste anel na estrutura química do triptofano, certifica que altas características hidrofóbicas entre estas moléculas e todas as proteínas aminoácidos (NORMANDY et al, 2010).

Todavia, todos os aminoácidos poderiam ser sintetizados através do indol, porém entre eles o triptofano é o único que foi capturado como um componente de proteínas em organismos vivos. Além de sua estrutura ser mais simples entre todos

os aminoácidos de indol possíveis, o triptofano é metabolizado para produzir compostos de indol biologicamente ativos no qual tem uma grande influência nas funções vitais (NORMANDY et al, 2010).

Funções do triptofano.

O triptofano tem a capacidade de influenciar diretamente nas vias metabólicas e nas respostas fisiológicas. Desta forma as alterações que ocorre com os compostos derivados de L-triptofano podem ser associados a diversas doenças, inclusive as síndromes metabólicas que afeta os sistemas e órgãos que são responsáveis pela homeostase química, comportamental e celular. Entre eles se encontra o aparelho intestino-fígado, quando ocorre um desequilíbrio desse aminoácido, podendo então interferir na capacidade desses sistemas de interagir e discriminar o processo de desenvolvimento de estímulos estressores, antígenos exógenos e endógenos e nutrientes (ROSE, 1998).

Portanto, entre os compostos que são derivados do triptofano, se destaca a serotonina um neurotransmissor conhecido por regular as principais reações no SNC humano. Entre elas a resposta a mudanças ambientais, cognição, impulsividade, humor relacionada a ansiedade, agressividade, a libido, a tempera corporal e o comportamento alimentar (ROSE, 1998).

3.2 SEROTONINA E MELATONINA NO MECANISMO DO SONO

A melatonina é um composto orgânico também conhecido como N-acetil-5 metoxitriptamina, ela é altamente lipossolúvel e sua coloração é amarelo claro, além de ser transportada no plasma está ligada a diversas proteínas inclusive a albumina. a melatonina é derivada da serotonina e que tem como seu precursor o triptofano, a sua vida média dura em cerca de 30 a 60 minutos. (DUBOCOVICH et al, 2003; MACCHI et al, 2004; CLAUSTRAS et al, 2005).

A melatonina tem o poder de influenciar o ritmo de vários processos fisiológicos que ocorrem durante a noite, a temperatura do corpo cai, a digestão se torna mais

lenta, a pressão sanguínea e o ritmo circadiano tendem a diminuir e acontece a estimulação do sistema imunológico, regulação cardiovascular e da pressão arterial em especial (SOARES JR et al, 2003; TEIXEIRA et al, 2004).

Independentemente do tipo de espécie a melatonina é produzida apenas no período noturno, o fato de ser sintetizada apenas nesse período ela acaba funcionando como um sinalizador para o meio interno, independentemente de ser dia ou noite, ainda tem a capacidade de sinalização para as estações do ano (CIPOLLA-NETO et al, 1992).

Quando há presença de luz, ocorre a sincronização do ritmo circadiano, exercendo um efeito inibitório agudo sobre a síntese e liberação noturna da melatonina. A regulação da ritmicidade circadiana, ocorre através do ciclo claro – escuro ambiental, no qual necessita de uma via neural que se inicia nas células ganglionares da retina e, pela via retino hipotalâmica, projetando-se na região hipotalâmica anterior, especificamente no núcleo supraquiasmático (CIPOLLA-NETO, 1992).

O aminoácido triptofano e a serotonina se encontram presentes no ciclo de biossíntese de melatonina (SERAPHIN et al, 2000) É através da produção melatonenérgica que a glândula pineal controla o ciclo circadiano no qual é regulado pelo claro-escuro e mantendo desta forma a relação de intimidade com os acontecimentos biológicos do dia a dia tanto os fisiológicos quanto os comportamentais (NETO et al, 2008).

A melatonina também tem a capacidade de interferir na secreção de alguns hormônios como o hormônio do crescimento e o cortisol, além da sua capacidade proporcionar benefícios antioxidantes por atividades imunomoduladoras contra degeneração celular (NETO et al, 2005).

Devido a propriedade fotoperiódica exercer um papel regulatório importante, nos diversos acontecimentos metabólicos, fisiológicos e comportamentais humanos, por ocorrer a secreção melatonenérgica (NETO et al, 2008)

Os principais tipos celulares são os astrócitos e os pinealócitos que pode conter um arranjo folicular com espaços apertados ou largos, de acordo com as microscopia óptica os pinealócitos contém a mesma características das outras células, são

corados, os poucos grânulos que contem no citoplasma tem a função de armazenar serotonina para que possa ocorrer a conversão da melatonina (HISSA et al, 2008)

Está localizado no núcleo supraquiasmático hipotalâmico um marcapasso que tem como origem o controle rítmico circadiano, quando ocorre lesão desta região pode ocasionar a arritmicidade (MORENO et al, 1997)

A redução dos níveis da serotonina acontece através da atividade da enzima triptofano hidroxilase (TH) que é inibida pela p-clorofinilamina (NETO et al, 2008). Portanto, para acontecer a formação da serotonina é necessário que a enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase (5HTPD) remova o grupo terminal α -carboxilado 5-hidroxitriptofano (MORENO et al, 1997).

Quando a atividade do 5HTPD continua elevada, durante todo o processo do ciclo claro-escuro na glândula a ação mantém-se inalterada. A sintetização da melatonina acontece a partir da serotonina, através de um mecanismo β_1 -adrenérgico em que em pequena proporção, um α -adrenérgico (MORENO et al, 1997)

Além do mais a serotonina também passa por um outro processo com a N-acetiltransferase. É através dela que é realizada a catálise de mudança de um grupo acetila a partir da acetil-CoA para a serotonina e formando desta forma a N-acetilserotonina. Este é o processo restritivo da velocidade na biossíntese de melatonina (SERAPHIN et al, 2000).

No período da noite ocorre o aumento da melatonina, isso acontece devido a fotossensibilidade enzimática, e por conta do ritmo de atividade noturna da N-acetiltransferase que na glândula pinal os aponta picos de 20 a 100 vezes maiores do que o período diurno (SERAPHIN et al, 2000)

Na biossíntese, a conversão do triptofano ocorre primeiro pela triptofano hidroxilase em 5-hidroxitriptofano, que no caso é descarboxilada em serotonina (PERES et al, 2004).

Durante muito tempo a melatonina ficou conhecida como o hormônio do sono, portanto foi colocado em desuso já que a sua secreção ocorre de acordo com a variação de luz, tem o seu ritmo de secreção transformado com as mudanças do ciclo de luz claro-escuro (FILGUEIRAS et al, 2006). o despertar está relacionado com a

inibição dos neurônios serotoninérgicos da formação reticular, essa inibição acontece através da melatonina (KORKMAZ et al, 2008).

Quando as pessoas envelhecem os níveis de melatonina tendem a diminuir, ou seja, quando mais velho, menos elas dormem. A administração intranasal do hormônio melatonina pode ajudar nos quadros de insônia e na qualidade de sono. Portanto, as condições que o indivíduo se encontra durante o processo de adormecer pode influenciar como a hora e sonolência, o ambiente como luzes acesas e a postura durante o sono (FILGUEIRAS et al, 2006).

3.3 CICLO SONO VIGILIA

O sono é entendido como um processo biológico fundamental na manutenção fisiológica do organismo, que se alterna com os períodos de vigília. Os estados de sono-vigília são interpostos por modulações hormonais e neurais, estes processos fisiológicos modificam a temperatura corporal, funções cardiovasculares e a produção hormonal (LUYSTER et al, 2012).

Durante o processo do sono acontece uma típica postura de relaxamento, no qual a atividade motora se encontra ausente ou reduzida e existe um elevado limiar para resposta estímulos externos. No entanto o sono é reversivo à estimulação, em contrapartida a vigília se caracteriza por sua intensa atividade motora, por sua elevada responsividade e constituída por um ambiente neuroquímico que favorece o encadeamento e o registro de informações e a comunicação com o ambiente. O revezamento entre sono e vigília acontece de maneira circadiana, sendo esse ciclo alterável de acordo com características individuais (CHOKROVERTY et al, 2010).

Admite-se que a maioria das células vivas de plantas e animais apresentam flutuações rítmicas. Essas células ficam entrelaçadas entre si e são sincronizadas de acordo com o ambiente e seu ciclo luz-noite, quando elas não sincronizam, elas se tornam gradualmente fora de forma com o ciclo escuro porque ou são mais longas ou mais curtas que os ciclo de 24 horas (BARRET KIM et al, 2014).

Esse processo é dependente e na maioria dos casos são encontrados nos núcleos supraquiasmático (NQS). O núcleo supraquiasmático recebe a informação do ciclo claro escuro através de uma via neural especial, o trato retino-hipotalâmico (BARRET KIM et al, 2014).

Quando desviados do NQS provocam sinais humorais e neurais que sincronizam variedades de ritmos circadianos, incluindo o ciclo sono vigília (BARRET KIM et al, 2014).

Desta maneira a vigília que é o estado de alerta do sono dispõem se de sistemas individuais, mas que de certa forma estão interconectados. O ritmo circadiano é responsável pelo controle desse ciclo sono-vigília e a foto periodismo decorrente da alternância dia-noite controlado pelo “relógio mestre” que está localizado no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. Esse relógio mestre é o responsável pela organização cíclica e temporal do ciclo sono-vigília. (GOMES et al, 2010).

O ciclo sono vigília é influenciado pela luz do ambiente no decorrer do dia e durante a noite pela produção de melatonina., ela atua no início sono e na sua manutenção (GOMES et al, 2010).

O agente mais importante na sincronização do relógio circadiano como o ambiente externo é a luz, essa informação de luminosidade é conduzida ao núcleo supraquiasmático pelo trato retino-hipotalâmico, onde é feita a regulação do ciclo circadiano endógeno por meio do controle de secreção da melatonina (GULYANE et al, 2012).

Entretanto quando exposição a luz se comunica com o NSQ pode alterar os ciclos do relógio, luz intensa na parte da tarde atrasa o relógio, já a luz intensa pela manhã adianta o relógio (HOROWITZ et al, 2001).

3.4 DIVISÕES HIPOLATAMICAS RESPONSÁVEIS PELO SONO

O sono normal é definido pelo revezamento dos ciclos NREM e REM. O sono NREM é composto pela presença da sincronização das ondas no EEG e pode ser

dividido em quatro estágios: 1, 2, 3 e 4 (3 e 4 representam ao sono delta ou sono de ondas lentas). (SAPER et al, 2001; PACE-SCHOTT et al, 2002).

O eletroencefalograma (EEG) de sono REM é composto por dessincronização das ondas e com a amplitude baixa. No entanto essa sincronização-dessincronização das ondas eletroencefalograma do sono NREM e REM e da vigília são resultado das atividades neural nos circuitos tálamo-corticais (núcleos reticulares do tálamo e córtex cerebral), resultante da comunicação entre os núcleos monoaminérgico e colinérgicos do tronco encefálico (SAPER et al, 2001; PACE-SCHOTT et al, 2002).

Esse sistema monoaminérgico reticular ativador ascendente é composto pelos núcleos locus ceruleus (LC no adrenérgico) do tronco cerebral pelos núcleos dorsais da rafe (NDR serotoninérgico) e núcleo tuberomamilar (NTM histaminérgico) do hipotálamo posterior, que se desenvolvem difusamente para o córtex e núcleos reticulares do tálamo (SAPER et al, 2001).

As projeções aminérgicas-colinérgicas juntamente com o circuito tálamo-cortical são responsáveis pela dessincronização do eletroencefalograma na vigília. A elevada atividade aminérgica no decorrer da vigília ativa os circuitos tálamo-corticais, porém diminui durante o sono NREM, e se torna ausente no sono REM. Os neurônios aminérgicos são designados de "*wake-on-and-sleep-off*". Durante o sono REM o córtex cerebral está aminérgicamente detectado pela ausência do tônus aminérgico (SAPER et al, 2001; MIGNOT et al, 2002; TAHERI et al, 2002).

Esses sistemas aminérgicos se desenvolvem para o hipotálamo anterior inibindo as células galaninérgicas e gabaérgicas do núcleo pré-óptico ventro-lateral do hipotálamo anterior (VLPO) (PACE-SCHOTT et al, 2002).

Porém os núcleos colinérgicos pontinos látero-dorsais, e núcleo colinérgico do prosencéfalo basal tegmento pedúnculo-pontino fazem conexões excitatórias nos núcleos reticulares talâmicos, projeções tálamo-límbicas (córtex e amígdala) e projeções corticais diretas e estão sob o manejo inibitório do sistema núcleo dorsal da rafe (NDR) e núcleo locús cereus (LC). (PACE-SCHOTT et al, 2002).

Essas projeções são essenciais para a dessincronização eletroencefalográfica durante a vigília e sono REM. Em discordância com a atividade aminérgica que se encontra ausente em sono REM já a atividade colinérgica dos núcleos pontinos látero-

dorsais, tegumento pedúnculo-pontino e do prosencéfalo basal é encontrada em quantidade máxima durante o sono REM e vigília e durante o sono NREM é ausente ou mínima. Sendo assim os núcleos colinérgicos despertam-se durante o sono REM e durante a vigília através da dessincronização do EEG. As células colinérgicas são designadas de "*REM-and-wake-on*" (PACE-SCHOTT et al, 2002).

Todavia há uma diferença entre uma dessincronização do EEG, sono REM e na vigília. Os sistemas aminérgicos não se encontram ativos durante o sono REM e está ativação colinérgica ativa o córtex imediatamente. Portanto na vigília os sistemas dopaminérgicos, colinérgicos, aminérgicos e hipocretinas se encontram ativos. A diferença que ocorre neste processo de ativação tálamo cortical entre a vigília e o sono REM abre limites para a compreensão de determinados acontecimentos na modificação do sono.

3.5 MECANISMO DOPAMINÉRGICOS NA REGULAÇÃO DO SONO

Os neurônios da área ventral tegmental (AVT) mesencefálica são encontrados na substância negra e se desenvolvem no córtex cerebral via trato meso-cortico límbico. Os axônios excitatórios da AVT estendessem-se para o locus ceruleus (LC) e núcleos talâmicos límbicos, conectando-se com o sistema dopaminérgico mesostriatal em direção com o sistema ativador anterior responsável pela vigília (PACE-SCHOTT et al, 2002).

A dessincronização do EEG da vigília é promovida através dos neurônios da área ventral mesencefálica que recebem sinapses excitatórias das células hipocretinérgicas do hipotálamo lateral e isso ocorre quando somadas com a atividade excitatória do sistema aminérgico, colinérgico e hipocretinas (MIGNOT et al, 2002); (PACE-SCHOTT et al, 2002).

Portanto o efeito de agonistas dopaminérgicos no ciclo sono vigília necessitam de receptores dopaminérgicos que estimulam (pré e/ou pós-sinápticos), doses e tipos de agonistas. Essas doses muito baixas de agonistas dopaminérgicos D-2 produzem sonolência além de aumentar o sono REM. De outra forma, doses mais elevadas são suficientes para eliminar sono NREM e REM, por estímulo de receptores D-1. Os

efeitos causados por soporíficos D-2 são mediados por auto receptores D-2 inibitórios que estão localizados no corpo celular das células do trato meso-córtico-límbico. A inibição da atividade do trato meso-córtico-límbico é dada devido a estimulação desses auto receptores liberando desta forma o sono REM (RYE et al, 2002).

Existem substâncias terapêuticas usadas como estimulantes psicomotoras no tratamento da sonolência excessiva, como os metilfenidato, pemoline e as anfetaminas que causam um aumento da neurotransmissão da noradrenalina, serotonina e dopamina. Quando o fármaco modafinil atua de uma forma diferente ele aumenta a inibição noradrenérgica do LC sobre o núcleo gabaérgico pré-óptico ventrolateral do hipotálamo anterior (VLPO) Figura 2. Este fármaco impede a proteína transportadora da dopamina aumentando a neurotransmissão dopaminérgica nos circuitos dopaminérgicos da vigília (SCAMMELL et al, 2000; RYE et al, 2002).

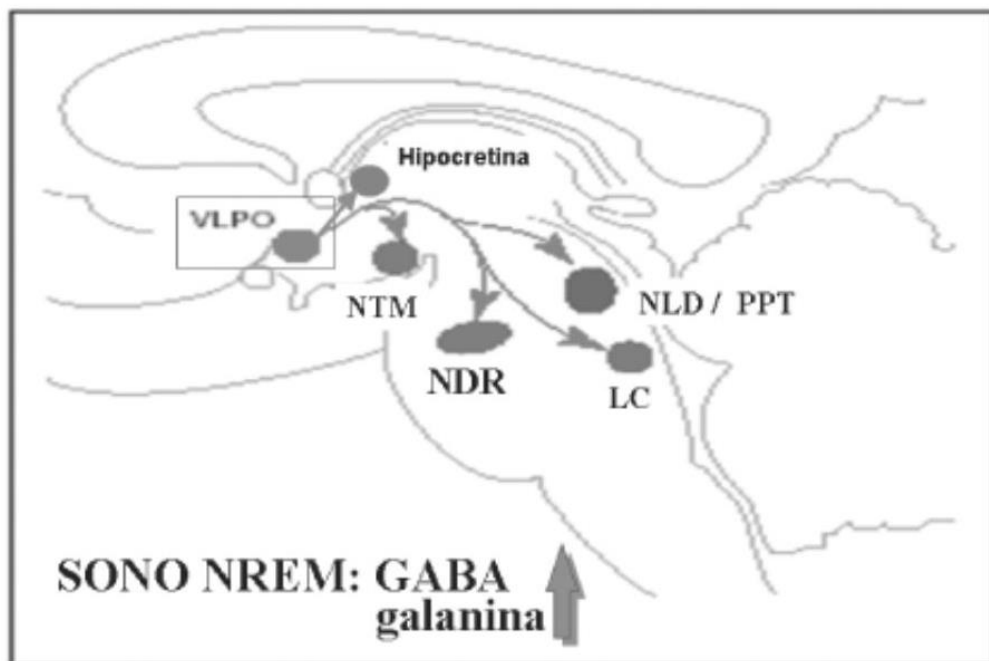


Figura 2 - Projeções do VLPO. Axônios do VLPO (gabaérgicos e galaninérgicos) projetam-se nos neurônios monoaminérgicos e colinérgicos promotores da vigília.

Fonte: ALOÉ et al, 2005

Sendo assim o neuropeptídeo inibitório do SNC que impede a neurotransmissão dopaminérgica D-1 meso-córtico-límbica é o gama-hidroxibutirato (GHB) no qual aumenta a transmissão gabaérgica (receptores GABA-B) hipotalâmica do VLPO (ERHARDT et al, 1998). Esse GHB em pessoas normais produz um aumento de sono

delta sem a presença dos ritmos rápidos no EEG (CARAI MAM et al, 2001). Este fármaco é conhecido como estimulante atípico promotor de vigília (SCAMMELL et al, 2000; BOUTREL et al, 2004).

3.6 CICLO CIRCARDIANO

Durante um terço da vida, os seres humanos passam dormindo sendo conduzido por ciclos diários entre o dia e a noite. São regulados por um relógio interno, tanto nas atividades diárias perceptíveis quanto as não perceptíveis que inclui os ciclos sono/vigília e os horários de alimentação (MARQUES et al, 2003; FOSTER et al, 2007).

Além do mais o homem é caracterizado como uma espécie diurna, adaptado para exercer suas atividades no ciclo claro/escuro e dormir na fase escura, isso devido a nossa sujeição as informações luminosas (ARENDRT, 2006).

Desse modo as variações resultantes do dia, são componentes que nos protegem para manter um ritmo de atividade intercaladas com repousos alternados e funções de ingestão e eliminação dentro do padrão circadiano. O organismo humano retrata ciclos complexos de secreção hormonais e neurotransmissores, assim como os padrões de atividade estabelecidos pelos centros encefálicos que se unem aos sincronizadores, permitindo assim uma variação da sintonia entre o biorritmo e o ciclo circadiano da terra. O núcleo supra-óptico é um dos centros encefálicos mais importantes na sincronização que no hipotálamo recebe impulsos luminosos carregados pelo nervo óptico apresentando assim a luz como um dos elementos que influenciam o funcionamento deste centro (CULEBRAS; 1996).

3.7 DISTÚRBIOS DO SONO

Dormir é fundamental para o desenvolvimento da memória, uniformização das funções endócrinas termorregulação, manutenção e restauração da energia, além da

reconstrução do metabolismo energético cerebral. Em razão a essas importantes funções, as perturbações do sono podem ocasionar alterações significativas no funcionamento cognitivo, físico, ocupacional e social. Podendo comprometer significativamente, a qualidade de vida do indivíduo (JANSEM et al, 2007; CALDAS et al, 2009).

As causas do prejuízo do sono são a fragmentação e sua restrição. A restrição do sono pode ser definida como uma alta demanda de trabalho, fatores pessoais as preocupações e responsabilidade familiar, e estilo de vida. Essa fragmentação pode resultar em um sono de quantidade e qualidade inadequadas, sendo interrompidos por condições biológicas ou fatores ambientais. Para que ocorra um ótimo estado de vigília, o adulto precisa ter em média de 7 a 8 horas de sono em um período de 24 horas, Entretanto algumas pessoas necessitam de menor número de horas de sono, esses são conhecidos como dormidores curtos, já outros precisam de mais horas de sono, e são denominados como dormidores longos (CANANI et al, 1998; ALMONDES et al, 2003; TOGEIRO et al, 2005).

Os ciclos de sono são repetidos quatro a cinco vezes por noite (CANANI et al, 1998; ALMONDES et al, 2003; CHELLAPPA et al, 2007; TUFIK et al, 2008). E isso é devido as fases as duas fases em que o sono é composto: movimento rápido dos olhos (REM) e movimento não rápido dos olhos (NREM). A fase NREM é constituída por quatro estágios, que quando somado à fase REM, formam um ciclo que dura em média 90 a 110 minutos no adulto.

Existem outros fatores frequentes que podem interferir na qualidade do sono. A insônia é caracterizada como um dos principais distúrbios relacionado ao sono e possui algumas causas precipitantes destacando o estresse e ansiedade. Esses fatores estão relacionados com a dificuldade de iniciar o sono normal em até 30 minutos. O indivíduo que sofre de insônia apresenta um padrão de sono fragmentado, ou seja, com episódios de despertares noturnos. E durante o dia pode-se apresentar cansaço, sonolência excessiva (CANANI et al, 1998; JASEN et al, 2005; CHELLAPPA et al, 2007; TUFIK et al, 2008).

No entanto uma qualidade de sono ruim pode acarretar prejuízos no dia a dia como os transtornos nas relações familiares e sociais, dores crônica, sonolências diurnas excessivas e isso pode associar ao risco elevado de acidentes, tanto no

trabalho, quanto os automobilísticos (JASEN et al, 2007; CHALLAPPA et al, 2007; FERRO et al, 2008;BERTOLAZI, 2011; BOARI et al, 2011).

4. CONCLUSÃO

O triptofano é um aminoácido essencial em que o nosso corpo não produz, por conta disso ele precisa ser inserido na dieta, além de ser precursor da serotonina um neurotransmissor que é produzido em dois principais sítios do no organismo sistema Nervoso central (SNC), pelos neurônios serotonérgicos dos núcleos de rafe, núcleos encontrados no tronco cerebral e no trato gastrointestinal. A serotonina tem participação em extensas variedades de função no Sistema nervoso central como controle do sono, humor, consumo alimentar e alguns estados psíquicos. O sono é extremamente importante e gera um grande impacto para a saúde, no meio biológico, social, familiar e emocional. Os distúrbios de sono, e a dificuldade para dormir tem sido cada vez mais frequente na sociedade moderna, isso devido as tecnologias, as preocupações familiares, trabalho em excesso, o que tem ocasionado uma restrição e fragmentação ao sono dos indivíduos. Um dos principais fatores que está relacionado ao distúrbio do sono é a insônia que é considerado um dos principais distúrbio de sono.

Diante do estudo podemos observar como o triptofano é um aliado no sono quando usado de maneira correta e de acordo com as necessidades do corpo. Apesar do sono dos indivíduos serem diferentes e suas necessidades distintas, bem como o período de estágio do sono, latência do sono e sono REM. Portanto, um fator que pode alterar a qualidade do sono é alimentação, a administração de alimentos de proteínas dietéticas ricas em triptofano pode aumentar a disponibilidade do triptofano para o cérebro, aumentando então a síntese de serotonina. Desta maneira, conclui-se que essa pesquisa obteve resultados significativos e o triptofano é um grande aliado para a saúde do ser humano e benéfico ao que se diz respeito aos distúrbios do sono. Tem a capacidade de melhorar a qualidade do sono e sua duração.

REFERENCIAS

ALMONDES KM, ARAUJO JF. Padrão do ciclo sono-vigília e sua relação com a ansiedade em estudantes universitários. **Estud Psicol** (Natal). 2003;1(8):37-43.

ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of ocular mobility and concomitant phenomena during sleep. **Science**, Washington, D. C. v. 118, p. 273-274, 1953. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/dpress/v10n4/v10n4a15>

ARDIS TC, CAHIR M., ELLIOTT JJ, BELL R., REYNOLDS GP, COOPER SJ Effect of Aguda tryptophan depletion on noradrenaline and dopamine in the rat brain. **J. Psychopharmacol.** 2009; 23 : 51–55. doi: 10.1177 / 0269881108089597.

ARENDT J. **Melatonin and human rhythms.** Chronobiol Int. 2006;23(1-2):21-37. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132008000300008&script=sci_arttext&tIng=pt

BOARI L, CAVALCANTI CM, BANNWART SR, SOFIA OB, DOLCI JE. Avaliação da escala de Epworth em pacientes com a síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono. **Rev Bras Otorrinolaringol.** 2004;70(6):752-6. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n1/a4027.pdf>

BERTOLAZI AN. **Tradução adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de Epworth e índice de qualidade de sono de Pittsburgh.** Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do S; 2008. Citado em 2011 Out 27. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n1/a4027.pdf>

BIRDSALL, T. C.; ALTERNAT. **5-hidroxitriptofano: Um precursor da serotonina clinicamente eficaz** Med. Rev. 1998, 3, 271. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422010000200016&script=sci_arttext

BISKUP CS, SANCHEZ CL, ARRANT A., VAN SWEARINGEN AE, KUHN C., ZEPF FD Effects of Aguda Tryptophan Depletion on Brain Serotonin Function and Concentrações of Dopamine and Norepinephrine in **C57BL / 6J and BALB / CJ mice.** **PLoS ONE.** 2012; 7 : 56. doi: 10.1371 / journal.pone.0035916.

BOUTREL B, KOOB GF. **What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications.** **Sleep.** 2004;27(6):1181-94. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

BROWN Tm, SKOP Bp, MARETH Tr. 1996. Pathophysiology and management of the serotonin syndrome. **Ann Pharmacother.** 30:527-533. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano02/artigo1002.php>

CARAI MAM, COLOMBO G, BRUNETTI G, MELIS S, SERRA S, VACCA G, ET AL. Role of GABA(B) receptors in the sedative/hypnotic effect of gamma-hydroxybutyric acid. **Eur J Pharmacol.** 2001;428(3):315-21. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

CALDAS SG, RIBEIRO AA, SANTOS-PINTO L, MARTINS LP, MATOSO RM. Efetividade dos aparelhos intrabucais de avanço mandibular no tratamento do ronco e da síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS): revisão sistemática. **Rev Dental Press de Orton Ortop Facial.** 2009;4(14):74-82.

CLAUSTRAT B, BRUN J, CHAZOT G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. **Sleep Med Rev.** 2005;9(1):11-24.

CANANI SF, SILVA FA. A evolução do sono do feto ao adulto: aspectos respiratórios e neurológicos. **J Pediatr (Rio J.).** 1998;74(5):357-64.

CARLINI VP, GAYDOU RC, SCHIÖTH HB, DE BARIOGLIO SR. **Selective serotonin reuptake inhibitor (fluoxetine) decreases the effects of ghrelin on memory retention and food intake.** **Regul Pept.** 2007; 140(1-2):65-73. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732010000400001&script=sci_arttext

CARSKADON, M.A. (2004) Sleep in Adolescents: e Perfect Storm. **Pediatr Clin North Am.** 58(3), 637–647.

CIPOLLA-NETTO, J. & AFECHE, S.C. **Glândula pineal: fisiologia celular e função.** In: B. Wajchenberg (Ed), Tratado de Endocrinologia Clínica, pp.83- 93, 1992.

CHELLAPPA SL, ARAUJO JF. Qualidade subjetiva do sono em pacientes com transtorno depressivo. **Estud Psicol.** 2007;12(3):269-74.

CHOKROVERTY S. Overview of sleep & sleep disorders. **Indian J Med Res.** 2010;131:126-40. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2013/v49n2/a3749.pdf>

CULEBRAS A. **The biology of sleep.** In: Culebras A, ed. Clinical handbook of sleep disorders. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996. p. 13-5. Disponível em: <http://www.periodicos.usp.br/rmrp/article/view/372/373>

CRISPIM J.N., BOTO, L.R., MELO I.S. & FERREIRA R. (2001). Padrão de sono e factores de risco para privação de sono numa população pediátrica portuguesa. **Acta Pediátrica Portuguesa**, 42 (3):93-98

DAWSON D, ENCEL N. Melatonin and sleep in humans. **J Pineal Res.** 1993, 15(1), pp. 1-12.

DAWSON D, ARMSTRONG SM. Chronobiotics-drugs that shift rhythms. **Pharmacol Ther.** 1996, 69(1), pp. 15-36.

DUBOCOVICH L, RIVIERA-BERMUDEZ MA, GERDIN MJ, MASANA MI. **Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors**. *Front Biosci*. 2003;8(10):1093-108.

DJ MILLWARD, “O valor nutricional das dietas à base de plantas em relação aos requisitos de aminoácidos e proteínas humanos,” **Proceedings of the Nutrition Society** , vol. 58, nº 2, pp. 249–260, 1999.

ERHARDT S, ANDERSSON B, NISSBRANDT H, ENGBERG G. Inhibition of firing rate and changes in the firing pattern of nigral dopamine neurons by gamma-hydroxybutyric acid (GHBA) are specifically induced by activation of GABA(B) receptors. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**. 1998;357(6):611-9. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

FERRO CV, IDE MR, STREIT MV. Correlação dos distúrbios do sono e parâmetros subjetivos em indivíduos com fibromialgia. **Fisioter Mov**. 2008;21(1):33-8. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2014/v12n1/a4027.pdf>

FILGUEIRAS, Marcelo Quesado. **Glândula Pineal: revisão da anatomia e correlações entre os marca-passos e fotoperíodos na sincronização dos ritmos circadianos**. 2, abril - junho de 2006, HU rev, Vol. 32, pp. 47-50.

FOSTER R, KREITZMAN L. I RITMI DELLA VITA. **Gli orologi biologici che controllano l'esistenza di ogni essere vivente**. 2nd ed. Milano: Longanesi; 2007. Disponível em : https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822012000300016&script=sci_arttext

FUNG MM, PETERS K, REDLINE S, ET AL. **A diminuição do sono de ondas lentas aumenta o risco de desenvolver hipertensão em homens idosos**. *Hipertensão*. 2011; 58 : 596–603. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3353049/>

GOMES MM, QUINHONES MS, ENGELHARDT E. **Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos [revisão]**. 2010;46(1):5-15. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2013/v49n2/a3749.pdf>

GOIHL, J.; FEEDSTUFFS 2006, 78, 12. **Determinação simultânea de precursores de serotonina**. *Med. Ver.* Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422010000200016&script=sci_arttext

GUYTON, A. C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 10 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002.

HISSA, MIGUEL NASSER, et al. Melatonina e glândula pineal: artigo de revisão.; 8(1): 64-74 74 *Juiz de Fora :s.n.*, 2008, **Revista eletrônica pesquisa médica** (UFC. Online), Vol. 2, pp. 1-10.

HOROWITZ TS, CADE BE, WOLFE JM, CZEISLER CA. Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2001;281(2):E384-91. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-37132008000300008&script=sci_arttext&tlng=pt

JANSEN JM, LOPES AJ, JANSEN U, CAPONE D, MAEDA TY, NORONHA A, ET AL. **Medicina da noite: da cronobiologia à prática clínica**. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2007. 339 p.

JANS LAW, KORTE-BOUWS GAH, KORTE SM, BLOKLAND A. Os efeitos da depleção aguda de triptofano no comportamento afetivo e cognição em ratos marrons da Noruega e sprague dawley. **J. Psychopharmacol.** 2010; 24 : 605–614. doi: 10.1177 / 0269881108099424

J. NORMANLY, "**Approaching cell and molecular resolution of auxin biosynthesis and metabolism**", Cold Spring Harbor Perspectives in Biology , vol. 2, não. 1, Artigo ID a001594, 2010.

KANDEL ER, SCHWARTZ JH, JESSELL TM. **Princípios da Neurociência**. 4a ed. Manole. São Paulo, Brasil, 2003.

KORKMAZ, AHMET, et al. 11, 2008, **Hyperglycemia-related pathophysiologic mechanisms and potential beneficial actions of melatonin Cellular & Structural Biology**, Vol. 8, pp. 1144-1153. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/rmsbr/article/view/9081/6311>

LACK LC, WRIGHT HR. Chronobiology of sleep in humans. **Cell Mol Life Sci.** 2007, 64, pp. 1205-1215.

LANE R, BALDWIN D. 1997. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. **J Clin Psychopharmacol.** 17:208-221. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano02/artigo1002.php>

LEE MD, KENNETT GA, DOURISH CT, CLIFTON PG. 5-HT1B receptors modulate components of satiety in the rat: behavioural and pharmacological analyses of the selective serotonin1B agonist CP-94,253. **Psychopharmacology.** 2002; 164(1):49-60. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-52732010000400001&script=sci_arttext

LIEBEN CK, BLOKLAND A., WESTERINK B., DEUTZ NE Acute triptophan and serotonin depletion usando uma mistura otimizada de carboidratos de proteína sem triptofano no rato adulto. **Neurochem. Int.** 2004; 44 : 9–16. doi: 10.1016 / S0197-0186 (03) 00102-5.

LOURENÇÃO LG, MOSCARDINI AC, SOLER ZA. Saúde e qualidade de vida de médicos residentes. **Rev Assoc Med Bras.** 2010;56(1):81-91. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-69912016000600438&script=sci_arttext&tlng=pt

LUYSTER FS, STROLLO PJ JR, ZEE PC, WALSH JK. Sleep: **A health imperative. Sleep** 2012; 35(6): 727-34. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2015.v18n1/42-53/pt/>

MACCHI MM, BRUCE JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. **Front Neuroendocrinol.** 2004;25(3-4):177-95.

MCARDLE WD, KATCH FI, KATCH VL. **Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano.** 5a ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, Brasil, 2003.

MARQUES N, MENNA-BARRETO L. **Cronobiologia: princípios e aplicações.** 3ª ed. São Paulo: EDUSP; 2003. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822012000300016&script=sci_arttext

MIGNOT E, TAHERI S, NISHINO S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. **Nat Neurosci.** 2002;5(suppl):10715. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

MILLS Kc. 1997. Serotonin syndrome: a clinical update. **Crit Care Clin.** 13:763-783. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano02/artigo1002.php>

MOURA, G. et al. Transtornos do sono: Visão geral. **Revista Brasileira de Neurologia.** 49(2): 57-70; 2013. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/b2ef/73698495ad47a7123be7948c4412d594052e.pdf>

MORENO, ALCIONE. **A glândula pineal.** São Paulo: s.n., 1997, V - Simpósio Brasileiro do Pensamento Espírita.

NAVE R, HERER P, HAIMOV I, SHLITNER A, LAVIE P. **Hypnotic and hypothermic effects of melatonin on daytime sleep in humans: lack of antagonism by flumazenil.** **Neurosci Lett.** 1996, 214(2-3), pp. 123-126.

NETO, JÚLIO ANSELMO SOUZA E CASTRO, BRUNO FREIRE de. 1, 2008, Melatonina, ritmos biológicos e sono - uma revisão de literatura **Revista Brasileira de Neurologia**, Vol. 44, pp. 5-11.

----- SCALDAFERRI, PAULO MALLARD. 1, 2005, Melatonina e câncer - revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Vol. 51, pp. 49-58.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, “**Requisitos de proteínas e aminoácidos na nutrição humana. Relatório de uma consulta conjunta da OMS / FAO / especialista**”, WHO Technical Report Series 935, World Health Organization (WHO), Geneva, Switzerland, 2007. Disponível em: [Google Scholar](#)

PAIVA, T. (2017). Recomendações SPS-SPP: **Prática da sesta da criança nas creches e infantários.**

PACE-SCHOTT EF, HOBSON JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. **Nat Rev Neurosci.** 2002;3(9):591-605. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

PERES, MARIO FERNANDO PRIETO. **Melatonina e doenças neurológicas.** Periódico de Educação continuada em Saúde do Hospital Albert Einstein. 2004

PORTER , RJ , GALLAGHER , P , WATSON , S , ET AL. (2003) Respostas elevadas de prolactina à infusão de l- triptofano em pacientes deprimidos sem medicação . **Psychopharmacology** 169 , 77 - 83 . Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/chronic-treatment-with-a-tryptophanrich-protein-hydrolysate-improves-emotional-processing-mental-energy-levels-and-reaction-time-in-middleaged-women/ab54dc8c47af5c589b87edd30b382386>

NEVES GSML et al. Transtorno de visão geral. **Revista Brasileira de Neurologia** » Volume 49 » Nº 2 » abr - maio - jun, 2013.

RIEDEL WJ, KLAASSEN T., DEUTZ NE, VAN SOMEREN A., VAN PRAAG HM A depleção de triptofano em voluntários normais produz comprometimento seletivo na consolidação da memória. **Psychopharmacology.** 1999; 141 : 362–369. doi: 10.1007 / s002130050845.

REITER RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. **Endocr Rev.** 1991, 12, pp. 151-180.

RICHARD, D. M., M. et al. **L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications.** Int J Tryptophan Res.v. 2, p.45–60. 2009.

RYE DB, JANKOVIC J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. **Neurology.** 2002;58(3):341-6. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

SAPER C, CHOU T C, SCAMMELL TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. **Trends Neurosci.** 2001;24(12):726-31 Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

SCAMMELL TE, ESTABROOKE IV, MCCARTHY MT, CHEMELLI RM, YANAGISAWA M, MILLER MS, ET AL. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. **J Neurosci.** 2000; Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

SCHMITT , JA , WINGEN , M , RAMAEKERS , JG , ET AL. (2006) Serotonin and human cognitive performance . **Curr Pharm Des** 12 , 2473 - 2486 .Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/chronic-treatment-with-a-tryptophanrich-protein-hydrolysate-improves-emotional-processing-mental-energy-levels-and-reaction-time-in-middleaged-women/ab54dc8c47af5c589b87edd30b382386>

SERAPHIN, P. M., ET AL A glândula pineal e o metabolismo de carboidratos, São Paulo : s.n., agosto de 2000, **Arq Bras Endocrinol Metab**, Vol. 44.

SILBER , BY & SCHMITT , JA (2010) Effects of triptophan loading on human cognition, mood, and sleep . **Neurosci Biobehav Rev** 34 , 387 - 407 .Disponível em:

<https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/chronic-treatment-with-a-tryptophanrich-protein-hydrolysate-improves-emotional-processing-mental-energy-levels-and-reaction-time-in-middleaged-women/ab54dc8c47af5c589b87edd30b382386>

S. GASPAR C. MORENO, L. MENNA-BARRETO Os plantões médicos, o sono e a ritmicidade biológica [Journal] // **Revista da Associação Médica Brasileira**. 1988. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000300013

SOARES JR JM, SIMÕES RS, SIMÕES MJ, BARACAT EC. Aspectos moleculares dos receptores de melatonina e sua ação na reprodução. *Femina*. 2003;31(6):495-500

----- MASANA MI, ERSAHIN C, DUBOCOVICH ML. Functional melatonin receptors in rat ovaries at various stages of the estrous Cycle. **J Pharmacol Exp Ther**. 2003;306(2):694-702.

----- SIMOES MJ, OSHIMA CT, MORA AO, DE LIMA GR, Baracat EC. Pinealectomy changes rat ovarian interstitial cell morphology and decreases progesterone receptor expression. **Gynecol Endocrinol**. 2003;17(2):115-23.

SZCZEPANIK, M. Melatonin and its influence on immune system. **J Physiol Pharmacol**. V. 58S6, p. 115–24. 2007.

TAHERI S, ZEITZER J M, MIGNOT E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. **Annu Rev Neurosci**. 2002;25:283-313. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462005000500007&script=sci_arttext

TEIXEIRA AAC, SIMÕES MJ, WANDERLEY-TEIXEIRA V, SOARES JR. JM. Evaluation of the implantation in pinealectomized and/or submitted to the constant illumination rats. **Int J Morphol**. 2004; 22(3):189-94.

TOGEIRO SM, SMITH AK. Métodos diagnósticos nos distúrbios do sono. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27(Supl I):8-15.

TUFIK S. **Medicina e biologia do sono**. São Paulo: Manole; 2008. 483 p

VASCONCELOS, A, PRIOR, C., ESTEVÃO, H., LOUREIRO, H.C., FERREIRA, R. **Tecnologia & inovação na promoção de comportamentos saudáveis em adolescentes** Disponível em: https://repositorio.ipsantarem.pt/bitstream/10400.15/2943/1/TeenPower-Livro-12_4_2019_FINAL.pdf

YOUNG SN, ERVIN FR, PIHL RO, FINN P. Biochemical aspectos da depleção de triptofano em primatas. **Psychopharmacology**. 1989; 98 : 508–511. doi: 10.1007/BF00441950.

----- SMITH SE, PIHL RO, ERVIN FR A depleção de triptofano causa uma rápida redução do humor em homens normais. **Psychopharmacology**. 1985; 87 : 173–177. doi: 10.1007 / BF00431803.