

Repercussões da privação do sono no sistema imunológico: uma revisão integrativa de literatura

Repercussions of sleep deprivation on the immune system: an integrative literature review

Repercusiones de la privación del sueño en el sistema inmunológico: una revisión integrativa de la literatura

Recebido: 30/04/2022 | Revisado: 09/05/2022 | Aceito: 13/05/2022 | Publicado: 17/05/2022

Carla Orrana Coimbra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5338-3250>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: carlacoimbra@unipam.edu.br

Bruna Alves de Matos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3146-4663>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: brunamatos@unipam.edu.br

Manuella Costa de Melo Faria

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9634-5094>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: manuellacmf@unipam.edu.br

Elisângela Aparecida Galdino Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7668-3854>
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil
E-mail: draelisangelamenezes@gmail.com

Resumo

Introdução: Estudos mostram o aumento de citocinas pró-inflamatórias na fase inicial do sono. Não obstante, os mediadores inflamatórios apresentam níveis aumentados em situações de privação de sono. O aumento nesses níveis se deve a influências da desordem do sistema nervoso central sobre a resposta imunológica. **Objetivo:** Revisão de literatura sobre a relação entre sono e sistema imunológico. **Método:** Foi realizada uma busca ativa na Scielo, EbscoHost e PubMed através dos descritores “sono e sistema imunológico”; “sono e imunidade”; “ciclo sono-vigília e imunidade” e “sleep and immune system”. Foram selecionados artigos originais publicados entre 2007 e junho de 2021. **Resultados:** Foram encontrados 28 artigos dos quais 20 foram selecionados para compor o trabalho. **Discussão:** A privação do sono provoca perda da integridade do sistema imune, com imunossupressão, diminuição da ação de células NK, de células T auxiliares e da ação fagocítica. Além disso, indivíduos que sofrem de insônia apresentam aumento de citocinas pró-inflamatórias, levando a um processo inflamatório. O sistema imunológico produz diversas substâncias regulam o sono, dentre elas IL-1 e o TNF- α componentes da imunidade inata, que exercem influência significativa no ciclo sono-vigília agindo como moléculas sonogênicas e modulando o sono não-REM. **Conclusão:** É possível perceber uma relação entre o sistema imune e o sono, em que o primeiro tem capacidade sonogênica e o segundo mantém a integridade do sistema imunológico. A privação do sono desencadeia diminuição da ação do sistema imune e exacerbação da inflamação.

Palavras-chave: Privação de sono; Sistema imune; Transtorno do Ciclo Sono-Vigília; Imunossupressão; Transtornos da imunidade.

Abstract

Introduction: Studies show an increase in pro-inflammatory cytokines in the initial phase of sleep. Nevertheless, inflammatory mediators have increased levels in situations of sleep deprivation. The increase in these levels is due to influences of the central nervous system disorder on the immune response. **Objective:** Review of the literature on the relationship between sleep and the immune system. **Method:** An active search was carried out on Scielo, EbscoHost and PubMed using the keywords “sleep and immune system”; “sleep and immunity”; “sleep-wake cycle and immunity” and “sleep and immune system”. Original articles published between 2007 and June 2021 were selected. **Results:** 25 articles were found, of which 15 were selected to compose the work. **Discussion:** Sleep deprivation causes loss of immune system integrity, with immunosuppression, decreased action of NK cells, helper T cells and phagocytic action. In addition, individuals who suffer from insomnia have an increase in pro-inflammatory cytokines, leading to an inflammatory process. The immune system produces several sleep-regulating substances, including IL-1 and TNF- α , components of innate immunity, which exert a significant

influence on the sleep-wake cycle acting as somogenic molecules and modulating non-REM sleep. Conclusion: It is possible to perceive a relationship between the immune system and sleep, in which the first has sonogenic capacity and the second maintains the integrity of the immune system. Sleep deprivation triggers a decrease in the action of the immune system and exacerbation of inflammation.

Keywords: Sleep deprivation; Imune system; Sleep-Wake Cycle Disorder; Immunosuppression; Immunity disorders.

Resumen

Introducción: Los estudios muestran un aumento de las citoquinas proinflamatorias en la fase inicial del sueño, sin embargo, los mediadores inflamatorios tienen niveles elevados en situaciones de privación del sueño. El aumento de estos niveles se debe a influencias del trastorno del sistema nervioso central sobre la respuesta inmunitaria. Objetivo: Revisión de la literatura sobre la relación entre el sueño y el sistema inmunológico. Método: Se realizó una búsqueda activa en Scielo, EbscoHost y PubMed utilizando los descriptores “sueño y sistema inmunológico”; “sueño e inmunidad”; “ciclo sueño-vigilia e inmunidad” y “sueño y sistema inmunológico”. Se seleccionaron artículos originales publicados entre 2007 y junio de 2021. Resultados: se encontraron 25 artículos, de los cuales 15 fueron seleccionados para componer el trabajo. Discusión: La privación del sueño provoca pérdida de la integridad del sistema inmunológico, con inmunosupresión, disminución de la acción de las células NK, células T auxiliares y acción fagocítica. Además, las personas que sufren de insomnio tienen un aumento de citoquinas proinflamatorias, lo que lleva a un proceso inflamatorio. El sistema inmunitario produce varias sustancias reguladoras del sueño, entre ellas IL-1 y TNF- α , componentes de la inmunidad innata, que ejercen una influencia significativa en el ciclo sueño-vigilia actuando como moléculas somogénicas y modulando el sueño no REM. Conclusión: Es posible percibir una relación entre el sistema inmunológico y el sueño, en que el primero tiene capacidad sonogénica y el segundo mantiene la integridad del sistema inmunológico. La privación del sueño desencadena una disminución de la acción del sistema inmunitario y una exacerbación de la inflamación.

Palabras clave: Privación del sueño; Sistema inmunológico; Trastorno del Ciclo Sueño-Vigilia; Inmunosupresión; Trastornos de la inmunidad.

1. Introdução

O sono é caracterizado como um processo fisiológico capaz de promover a homeostase do organismo no qual há aumento do limiar de excitação e diminuição da resposta a estímulos externos (Ibarra-Coronado et al., 2017). Esse sistema é composto por duas etapas: o sono de movimento rápido dos olhos (REM) e o sono não-REM, este subdividido em quatro estágios (Silverthorn, 2017). O sono não-REM está relacionado com a liberação de hormônios e a integridade do sistema imunológico, já o sono REM relaciona-se com o aumento do fluxo sanguíneo e consolidação da memória (Lent, 2019). Sabendo que o sono é responsável por regular diversos processos fisiológicos, incluindo do sistema imune, considera que o mesmo também controla o período de sono, sendo que inicialmente há uma necessidade de um controle negativo do eixo hipófise pituitária-adrenal e do sistema nervoso simpático, sendo esses de ação anti-inflamatória, havendo, pois, um aumento em citocinas e fatores pró-inflamatórios e posteriormente uma fase anti-inflamatória com duração mais longa devido a síntese de glicocorticoides e citocinas e anti-inflamatórias, sendo que, há a necessidade de um equilíbrio seguro para garantir que todas as fases do sono aconteçam de maneira satisfatória, não ocorrendo nem deficiência imunológica nem uma resposta exacerbada. (Vainer et al., 2021). No entanto, em desordens da homeostasia, como é no caso de estresse com consequente privação de sono, há emissão de sinais de alerta e consequentemente ativação do HPA, com a qual descontrola o ciclo circadiano normal com um efeito anti-inflamatório de início e a posteriori os níveis hormonais diminuem para haver recuperação do sinal de alarme desencadeado pelo estresse, aumentando fatores pró-inflamatórios que pode levar a manifestações patológicas no indivíduo. (Barros et al., 2017).

Tal fato é observado no estudo realizado por Martins e Amaral (2021) onde cita indivíduos com uma semana de restrição de sono foi o suficiente para aumentar a contagem de células brancas a qual não voltou à linha de base em 9 dias. Como citado anteriormente há o aumento de citocinas pró-inflamatórias na fase inicial do sono (Palma et al., 2007) e também dos mediadores inflamatórios que apresentam níveis aumentados em situações de privação de sono. Isso se deve a influências da desordem do sistema nervoso central sobre a resposta imunológica (Asif et al., 2017). Sendo que, os distúrbios do sono

podem gerar imunossupressão (di Comite et al., 2007) em virtude da ativação do sistema neuroendócrino (eixo hipotálamo-pituitária-adrenal – HPA), que é marcada pelo aumento de glicocorticoides como o cortisol (Fernandes et al., 2020). Os glicocorticoides por sua vez desativam as respostas imunes de defesa, limitando sua intensidade. Sendo assim, a ação dos glicocorticoides pode se tornar prejudicial na ausência de um sistema de feedback negativo (Palm et al., 2007). Considerando o exposto, torna-se relevante conhecer detalhadamente a relação entre sono e o funcionamento do sistema imunológico.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura acerca da relação entre o sistema imune e o sono. A questão de pesquisa delimitada foi “Existe relação entre o sistema imunológico e o sono?”. Para responder a essa questão, foi realizada pesquisa nos bancos de dados National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e EbscoHost utilizando-se os descritores “sono e sistema imunológico”; “sono e imunidade”; “ciclo sono-vigília e imunidade” e “sleep and immune system”.

A busca foi realizada no mês de junho de 2021 e abrangeu estudos publicados no período entre 2007 e 2021. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores. Apenas os artigos originais que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo foram selecionados. Foram encontrados 28 artigos. Destes, 20 foram selecionados para compor o trabalho.

3. Resultados e Discussão

Após a seleção dos artigos por meio dos critérios de inclusão e de exclusão, elaborou-se um quadro (Quadro 1) contendo as principais informações e achados acerca do tema deste trabalho.

Quadro 1: Estudos utilizados na Revisão Integrativa e achados principais.

Estudo	Título	Achados principais
1. Asif, N; Iqbal, R; Nazir, C., 2017	Human immune system during sleep.	Segundo o estudo, a privação do sono relaciona-se com prejuízo na saúde, diminuição da capacidade de vigilância, da atividade das células natural killer (NK), níveis elevados de citocinas inflamatórias e com níveis plasmáticos de glicocorticoides e catecolaminas aumentados.
2. Zou, X <i>et al.</i> , 2017	The effects of Jiao-Tai-Wan on sleep, inflammation and insulin resistance in obesity-resistant rats with chronic partial sleep deprivation.	A perda do sono está intimamente relacionada com aumento das citocinas pró-inflamatórias, podendo levar à inflamação crônica e resistência aumentada à insulina, precedendo a diabetes mellitus tipo II.
3. Almeida, C. M. O. de; Malheiros. 2016	Sleep, immunity and shift workers: A review.	Em trabalhadores noturnos que lidam com privação de sono aguda (54 a 60 horas) há um aumento temporário na atividade das células NK, um aumento da contagem de linfócitos T-CD4 +, CD8 +, monócitos, granulócitos e NK. Já aqueles com privação parcial do sono (madrugada ou tarde da noite) e privação crônica, que são mais comuns na prática clínica, há diminuição na atividade das células NK e na contagem dos níveis de CD 16 +, CD 56+, CD 57+ e IL-2. Houve também uma desregulação na relação de Th1/Th2, em favor do Th2.
4. Carroll et al., 2019	Obstructive sleep apnea, nighttime arousals, and leukocyte telomere length: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.	O estudo analisou medições de sono subjetivos e objetivas; percebeu-se que a apneia obstrutiva do sono grave foi associada com diminuição do comprimento de telômeros de leucócitos.

5. Fernandes, E. R <i>et al.</i> , 2020	Sleep Disturbance during Infection Compromises Tfh Differentiation and Impacts Host Immunity.	Tanto o sono exerce efeito regulatório sobre a imunidade, quanto a imunidade no sono. O estudo demonstra que uma elevação de interleucina 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) fazem aumentar o sono N-REM. Ademais, os distúrbios do sono têm sido amplamente associados à uma ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, que por sua vez, libera mais glicocorticoides, os quais exercem efeito imunossupressor.
6. Ibarra-Coronado, E. G. I <i>et al.</i> , 2017	Innate immunity modulation in the duodenal mucosa induced by REM sleep deprivation during infection with <i>Trichinella spirallis</i> .	A privação do sono desregula o sistema imunológico que por sua vez influencia a barreira intestinal. Sendo assim, percebeu-se aumento de mastócitos, eosinófilos e células caliciformes na mucosa intestinal do grupo submetido a privação de sono. Além de aumentar a quantidade de citocinas pró-inflamatórias quando há privação do sono REM.
7. Ackermann <i>et al.</i> , 2012	Diurnal Rhythms in Blood Cell Populations and the Effect of Acute Sleep Deprivation in Healthy Young Men.	Foi observado nesse estudo realizado com 15 homens que o ritmo diurno no número de granulócitos é significativamente afetado pela perda de sono, exibindo menor amplitude e perda de ritmicidade, e isso é acompanhado por um aumento geral nos níveis circulantes de granulócitos.
8. Palma, B <i>et al.</i> , 2007	Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador.	Os transtornos do sono estão relacionados com o aumento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), esse fragmenta o sono e aumenta quantidade de cortisol (imunossupressor). Além disso, demonstrou que indivíduos com insônia crônica exibem uma redução de células CD3+, CD4+ e CD8+50 e uma predominância da resposta Th2 e uma resposta imunológica humoral ampliada. Houve uma alteração no equilíbrio entre Th1/Th2, a qual proporciona maior probabilidade de doenças autoimunes.
9. Sousa, M. E. P <i>et al.</i> , 2020	Invariant Natural Killer T cells resilience to paradoxical sleep deprivation associated stress.	Reduzir o sono para menos de 6 horas ao dia diminui a atividade fagocítica e NADPH oxidase dos neutrófilos, indicando uma resposta inata prejudicada contra infecções bacteriana. Ademais, a privação do sono está associada com maiores concentrações de glicocorticoides, diminuição significativa no peso do timo e no número total de células do timo. Além de diminuição significativa de células NK. Foi percebido também que a privação de sono influencia a distribuição natural das células invariáveis natural killer (iNKT) na periferia, mas não suas respostas biológicas a um antígeno cognato.
10. Santana, N. P <i>et al.</i> , 2021	Sono e imunidade: papel do sistema imune, distúrbios do sono e terapêuticas.	A restrição do sono tornou-se um problema comum afetando cerca de 45% dos adultos. Dessa forma, afeta também o sistema imune, visto que, eles estão bidirecionalmente ligados. A privação do sono pode diminuir as defesas do organismo, tornando esse susceptível à infecção. Há ativação do sistema simpática e do eixo HHA, que impedem respostas antivirais, estimulam citocinas pró-inflamatória (IL-1, TNF- α).
11. Irwin; Opp, 2017	Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity.	Foi observado que a privação de sono leva a aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-17). Ativação de marcadores endoteliais vasculares (isto é, E-selectina, molécula de adesão intercelular, s-ICAM-1). Ademais, a perda de sono prolongada ou 40 h de vigília induziu níveis elevados de atividade semelhante a IL-1 e semelhante a IL-2.
12. Besedovsky, L; Lange, T; Haack, M. 2019	The Sleep-immune crosstalk in health and disease.	A curta duração do sono de 5 horas foi relacionada a um aumento no risco de mortalidade por todas as causas por meio de carga inflamatória elevada (ou seja, medida composta de níveis de proteína C reativa (CRP), interleucina 6 (IL-6), Fator de necrose tumoral (TNF), receptor de fator de necrose tumoral solúvel (sTNF-RII), interferon gama (INF- γ)). Níveis mais elevados de CRP e IL-6. Declínio de células T naivas, ou seja, menor atividade contra novos antígenos.
13. Sánchez Cárdenas, A. N <i>et al.</i> , 2015	Insomnio. Un grave problema de salud pública.	Indivíduos com insônia tem diminuição da resposta imunológica à vacina contra a gripe. Os distúrbios do sono em certos ambientes hospitalares, como unidades de terapia intensiva, podem diminuir a resposta imunológica e aumentar o risco de infecções.

14. Reinhardt, E. L. 2013	Avaliação do impacto do trabalho em turnos noturnos na produção de citocinas inflamatórias salivares e na secreção de melatonina e cortisol.	O Trabalho noturno foi associado a uma diminuição na secreção de melatonina. Houve perda do ritmo de secreção de cortisol. Além disso, nos trabalhadores diurnos a privação do sono foi associada a um aumento na concentração de IL-6 na saliva
15. Meira E. Cruz; Miyazawa; Gozal, 2020	Putative contributions of circadian clock and sleep in the context of SARS-CoV-2 infection.	No estudo que relata a relação entre ciclo circadiano e infecção pela SARS-CoV-2, é possível perceber que ainda não há evidências entre sono interrompido e infecção pela SARS-CoV-2. Porém, os sintomas clínicos e mecanismos patológicos envolvem cascatas imunoinflamatórias, essa ativação por sua vez é influenciada pelo ritmo circadiano do sono. Sendo que, a privação do sono pode alterar a susceptibilidade à infecção, bem como modificar as manifestações clínicas.

Fonte: Autores (2021).

O sono e o sistema imune estão ligados, visto que a ativação do sistema imunológico modifica o sono, que é um processo essencial e fisiológico com características regulatórias sobre o sistema imunológico (Santana et al., 2021). De acordo com Fernandes *et al.* (2020), diversas substâncias regulam o sono, dentre elas a interleucina 1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que são componentes da imunidade inata, exercem influência significativa no ciclo sono-vigília agindo como moléculas sonogênicas e modulando o sono não-REM. Essa mesma relação entre IL-1 e TNF- α também foi demonstrada no estudo realizado por Almeida e Malheiro (2016).

Não só o sistema imunológico é capaz de regular o sono como também a privação de sono pode modificar a integridade do sistema imune, favorecendo infecções e doenças inflamatórias. Entre possíveis causas para ocorrer privação de sono destaca-se o estresse, quando a estimulação do eixo HPA leva à liberação de cortisol e consequente imunossupressão. Além disso, o eixo HPA tem ação no despertar dos indivíduos através da estimulação dos neurônios do *locus coeruleus* (Palma et al., 2007). Ademais, o estresse ativa o sistema simpático que tem função de diminuir respostas antivirais e ampliar genes pró-inflamatórios (Santana *et al.*, 2021).

Segundo Asifet al. (2017) com a privação do sono há diminuição da ação das células natural killer (NK), redução do número de células T auxiliares CD3 e CD4. Igualmente, em outro estudo percebeu-se que, quando comparados indivíduos que dormem bem com aqueles que são insones, há maior quantidade de linfócitos TCD3, TCD4 e TCD8, bem como células NK nos primeiros, com diminuição da ação das células Th1, importante para ativação de linfócitos, nos últimos (Almeida; Malheiro, 2016).

No estudo realizado por Sousa *et al.* (2020) em ratos para observar a privação do sono, foi relatado que quando há limitação do sono para menos de 6 horas por dia, a atividade fagocítica e de NADPH oxidase dos neutrófilos diminui, indicando uma resposta inata prejudicada contra as bactérias. Nesse mesmo estudo, observou-se que nos ratos que foram expostos à privação de sono a diminuição do peso do timo, bem como diminuição do número total de suas células. Outros estudos demonstram redução do número de células T naives, ou seja, prejudicando a resposta imune a novos antígenos (Besedovsky et al., 2019). Também corroborando a hipótese da influência da privação de sono sobre o funcionamento do sistema imunológico, pessoas que sofrem com insônia apresentam uma diminuição da resposta imunológica às vacinas (Sánchez Cárdenas et al., 2016).

Vários estudos retratam a relação entre privação do sono e níveis elevados de citocinas inflamatórias. Irwin e Opp (2017) apontam evidências que mesmo curtos períodos de restrição de sono induzem o aumento de interleucina 6 (IL-6), TNF, IL-1 α e interleucina 17 (IL-17), que persistem mesmo após uma noite de recuperação. Além disso, a curta duração de sono está relacionada ao aumento do risco de mortalidade por todas as causas devido a carga inflamatória elevada, mediada por altos níveis de proteína C reativa (PCR), IL-6 e TNF.

Essa relação entre perda de sono e inflamação fica em evidência no estudo realizado por Zou *et al.* (2017) que descreve a fisiopatologia da restrição do sono associando-a à obesidade e à resistência à insulina e demonstrando o papel das citocinas inflamatórias plasmáticas na gênese do diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). A imunossupressão relacionada à privação de sono associa-se também a distúrbios gastrointestinais. O sistema imune realiza a manutenção da mucosa intestinal e, em situações de privação de sono, foi constatada a migração de patógenos para linfonodos e outros tecidos devido à alteração na integridade da barreira (Ibarra-Coronado *et al.*, 2017).

4. Considerações Finais

É possível estabelecer que o ciclo sono-vigília e a resposta imune estão intimamente relacionados, uma vez que os estudos apresentam indícios de um elo regulatório mútuo, especialmente sobre a fase não-REM e influência sonogênica de componentes do sistema de defesa, como IL-1 e TNF- α . A presente revisão de literatura mostra a importância do sono para o funcionamento da resposta imune inata e adaptativa, evidenciando diminuição de células T naive, aumento de citocinas inflamatórias, elevação do cortisol, diminuição da ação das células NK, redução do número de células T auxiliares (CD3 e CD4) e redução da capacidade fagocitária de neutrófilos. Conclui-se que é notável a relação entre sono e sistema imunológico na medida em que a privação do sono pode modificar significativamente o funcionamento do sistema imunológico, deixando indivíduos insones mais suscetíveis a quadros infecciosos e em condição pró-inflamatória.

Referências

- Ackermann, K., *et al.* (2012). Diurnal rhythms in blood cell populations and the effect of acute sleep deprivation in healthy young men. *Sleep*, 35 (7), 933–940, 2012.
- Almeida, C. M. O & Malheiros, A. (2016). Sleep, immunity and shift workers: A review. *Sleep Science*, 9 (3), 164–168.
- Asif, N, Iqbal, R, & Nazir, C. F. (2017). Human immune system during sleep. *American Journal of clinical and experimental immunology*, 6 (6), 92–96.
- Barros, R. B. A, Gallina, A. Z, & Radaelli, P. B. (2017). A influência do estresse e dos hábitos de vida imunidade dos acadêmicos de medicina do Centro Universitário Assis Gurgacz. *Revista Thêma et Scientia*, 7 (2).
- Besedovsky, L, Lange, T, & Haack, M. (2019). The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiological Reviews*, 99 (3), 1325–1380.
- Carroll, J. E., Irwin, M. R., Seeman, T. E., Diez-Roux, A. V., Prather, A. A., Olmstead, R, Epel, E, Lin, J, & Redline, S. (2019). Obstructive sleep apnea, nighttime arousals, and leukocyte telomere length: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep*, 42 (7), 1–10.
- Di Comite, G., *et al.* (2007). Conversation galant: How the immune and the neuroendocrine systems talk to each other. *Autoimmunity Reviews*, 7 (1), 23-29.
- Fernandes, E. R., *et al.* Sleep Disturbance during Infection Compromises Tfh Differentiation and Impacts Host Immunity. *iScience*, 23 (10).
- Ibarra-Coronado, E. G., Pérez-Torres, A, Pantaleón-Martínez, A, M, Velazquez-Moctezuma, J, Rodriguez-Mata, V, & Morales-Montor, J. (2016). Innate immunity modulation in the duodenal mucosa induced by REM sleep deprivation during infection with *Trichinella spiralis*. *Scientific Reports*, 7 (1), 1–14.
- Irwin, M. R. & Opp, M. R. (2017). Sleep Health: Reciprocal Regulation of Sleep and Innate Immunity. *Neuropsychopharmacology*, 42 (1), 129–155.
- Lent, R. (2018). *Neurociências da mente e do comportamento*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Martins, B, & Amaral, G. (2021). *Sono e suas implicações na saúde e performance esportiva em adultos praticantes de atividade física*. Tese de Doutorado - Centro Universitário de Brasília, 1-30.
- Meira, E. Cruz, M, Miyazawa, M, & Gozal, D. (2020). Putative contributions of circadian clock and sleep in the context of SARS-CoV-2 infection. *European Respiratory Journal*, 55 (6), 1–7.
- Palma, B. D, Tiba, P. A, Machado, R. B, Tufik, S, & Suchecki, D. (2007). Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 29 (1), 33–38.
- Reinhardt, E. L. (2013). *Avaliação do impacto do trabalho em turnos noturnos na produção de citocinas inflamatórias salivares e na secreção dos hormônios melatonina e cortisol*. Tese de Doutorado - Universidade de São Paulo, 1-98.
- Sánchez Cárdenas, A. G., *et al.* (2016). Insomnio: un grave problema de salud pública. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 54 (6), 760–769.
- Santana, T. P., *et al.* (2021). Sono e imunidade: papel do sistema imune, distúrbios do sono e terapêuticas / Sleep and immunity: role of the immune system, sleep disorders and treatment. *Brazilian Journal of Development*, 7 (6), 55769–55784.

Silverthorn, D. U. (2017). *Fisiologia Humana: uma abordagem integrada*. (7a ed.), Artmed.

Sousa, M., et al. (2020). Invariant Natural Killer T cells resilience to paradoxical sleep deprivation-associated stress. *Brain, Behavior, and Immunity*, 90 (1), 208–215.

Vainer, A.M, Rocha, V. S, & Juvenale, M. (2021). Melatonina e sistema imune: uma relação com duas vias regulatórias. *Brasilian Journal of Health Review*. 4 (1), 2906-2929.

Zou, X., et al. (2017). The effects of Jiao-Tai-Wan on sleep, inflammation and insulin resistance in obesity-resistant rats with chronic partial sleep deprivation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17 (1), 1-9.