

BRUNO LIMA GIACOBBO

EFEITOS DA PRIVAÇÃO DE SONO SOBRE ASPECTOS COGNITIVOS E
SUA RELAÇÃO COM NÍVEIS DE BDNF

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de
Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular
da Faculdade de Biociência da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Prof.^a Dr. Elke Bromberg

PORTO ALEGRE

2015

RESUMO

Transtornos crônicos do sono são relacionados a problemas cognitivos e alterações no Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF). No entanto, os efeitos da privação aguda do sono nos níveis de BDNF e sua relação com o desempenho cognitivo permanecem incertos. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre os níveis de BDNF no soro e desempenho cognitivo em sujeitos jovens saudáveis após uma privação de sono aguda. Neste estudo, 19 sujeitos privados de sono e 20 controles completaram questionários de depressão, ansiedade e qualidade do sono. O grupo privado passou uma noite acordado realizando atividades lúdicas para se manter acordado. Atenção, função executiva e memória de trabalho, dependentes do córtex pré-frontal, foram analisados com os testes de Stroop e Span de dígitos. Memória declarativa, dependente do hipocampo, foi analisada com o teste de Memória Lógica. O BDNF foi analisado por sandwich-ELISA. Os dados foram analisados com testes T para amostras independentes e regressões por estimativa de curva. $P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. Nossos dados mostraram que o grupo privado de sono apresentou maiores níveis de BDNF no soro. Atenção, função executiva e memória de trabalho não apresentaram diferença significativa entre grupos. No entanto, a memória declarativa foi prejudicada em indivíduos privados de sono. Foi encontrada uma relação sigmoide entre o BDNF e o teste de Stroop, mostrando que o pico de performance neste teste está relacionado com os níveis mais altos de BDNF. Estes resultados mostram que o BDNF pode estar relacionado, em parte, com a manutenção das funções cognitivas normais no córtex pré-frontal após a privação de sono. Esta relação em potencial deve ser mais investigada.

Palavras-chave: BDNF; privação de sono; memória declarativa; atenção; função executiva.

ABSTRACT

Chronic sleep disorders are related to cognitive impairments and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) alterations. However, the effects of acute sleep deprivation on BDNF levels and its relation with cognitive performance remains unknown. The objective was to investigate BDNF levels, cognitive performance and their relations in healthy subjects after acute sleep deprivation. In this study, nineteen sleep-deprived and twenty control subjects completed depression, anxiety and sleep quality questionnaires. Sleep deprived subjects spent a full night awake performing different playful activities to keep themselves awake. Attention, executive function and working memory (prefrontal cortex-dependent) were assessed with Stroop and Digit-span tests. Declarative memory (hippocampus-dependent) was assessed with Logical Memory test. Serum BDNF was measured by sandwich ELISA. Data were analyzed with independent samples T-test and curve estimation regressions. $P < 0.05$ was deemed statistically significant. Our results show that the sleep-deprived group had higher BDNF levels and normal performance on attention, executive function and working memory. However, declarative memory was impaired. A sigmoidal relation between BDNF and Stroop Test scores was found, showing that the test performance was greater when the BDNF levels were at its peak. These data showed that increased BDNF could be related, at least in part, to the maintenance of normal prefrontal cognitive functions after sleep deprivation. This potential relation should be further investigated.

Keywords: BDNF; sleep deprivation; declarative memory; attention; executive function.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
1.1. SONO	6
1.2. SONO E ASPECTOS COGNITIVOS	9
1.3. BDNF E SUA RELAÇÃO COM O PADRÃO DE SONO	13
1.4. OBJETIVOS	17
OBJETIVO GERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	18
REFERÊNCIAS	22

1. INTRODUÇÃO

Observações epidemiológicas indicam que a duração de sono ótima para a manutenção de uma boa qualidade de vida varia individualmente. Uma variação deste período pode estar associada com uma menor qualidade de vida em termos de morbidade (GANGWISCH et al., 2006, 2007; HALL et al., 2008; VAN CAUTER et al., 2008) e mortalidade (HUBLIN et al., 2007; KRIPKE et al., 2002; KRONHOLM et al., 2008). Mais de 40% da população brasileira possui alguma reclamação referente à qualidade do sono, e a perda de sono pode ser um fator preponderante a acidentes (DINGES, 1995). O sono é um processo fisiológico crucial para a manutenção da homeostase, além de ser um mecanismo importante para o reparo, pois é o momento que a célula regula alguns processos fisiológicos. Sua regulação é realizada por fatores circadianos (seguindo um ciclo de 24 horas) e homeostáticos (dependente de fatores decorrentes do dia a dia)(BORBELY; ACHERMANN, 1999; CIRELLI, 2009) e é caracterizado pela redução significativa da atividade motora e da percepção de estímulos sensoriais. Dormir é uma ação encontrada em todos os vertebrados conhecidos e estágios semelhantes ao sono já foram descritos e identificados em diversos invertebrados (CIRELLI; TONONI, 2008; CIRELLI, 2009).

Estudos envolvendo os efeitos da privação do sono são extensos. Sabe-se que a privação de sono causa profundos distúrbios na cognição e comportamento, porém, ainda não está esclarecido quais fatores levam a este declínio na performance, principalmente no córtex pré-frontal, uma área de extrema importância na análise da cognição. Dentre estes fatores cognitivos, a memória apresenta-se altamente deficitária em estudos envolvendo a privação do sono. O objetivo deste estudo foi verificar os efeitos da privação aguda do sono sobre a memória declarativa, bem como a atenção e função executiva (que é o processo cognitivo responsável pelo planejamento e execução de atividades), aspectos importantes para a codificação e evocação de memórias, respectivamente, e investigar a relação dos mesmos com os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF).

Os estudos envolvendo privação de sono e memória abrangem principalmente a capacidade de aprendizado e consolidação de memórias (HERNANDEZ; ABEL, 2011; TYLER

et al., 2002). Sabe-se que o hipocampo é altamente afetado por protocolos de privação de sono (GUZMAN-MARIN et al., 2006; YOO et al., 2007) e quanto maior a duração da perda de sono, maiores os efeitos negativos na performance cognitiva e funcionalidade geral do organismo (COHEN et al., 2010; VYAZOVSKIY et al., 2011; ZIELINSKI et al., 2014).

Adicionalmente, os mecanismos subjacentes aos efeitos do sono, e de sua privação, ainda não estão totalmente esclarecidos, especialmente quando voltamos nossa atenção às funções exercidas pelo lobo frontal na regulação do sono e em aspectos cognitivos. Entre os fatores que sofrem alterações em função dos mecanismos circadianos e homeostáticos do sono, o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) tem sido alvo de diversos estudos, principalmente por sua função na proteção e plasticidade neuronal, também relacionados à modulação de funções cognitivas. Porém, sua função durante o sono, ou durante sua privação, ainda não estão totalmente esclarecidas e grande parte dos trabalhos envolvem distúrbios crônicos de sono, como insônia crônica e narcolepsia, tendo poucos trabalhos utilizando privação aguda e seus efeitos sobre o organismo (PHILIP et al., 2012; VAN DONGEN et al., 2003).

Com base no exposto acima, o objetivo deste estudo foi investigar o efeito de um protocolo de privação total aguda do sono na memória, atenção e função executiva dos indivíduos, bem como avaliar os níveis de BDNF no soro e analisar a relação desta substância com a privação do sono em jovens saudáveis. Este estudo é importante para contribuir com o estabelecimento das bases neurobiológicas do sono, de aspectos cognitivos e de sua interação em uma população que, por diversos fatores, é constantemente levada a permanecer em vigília noturna.

1.1. SONO

O sono em mamíferos é um processo dinâmico caracterizado pelas alternâncias entre os estágios de movimento rápido dos olhos (REM – *rapid eye movements*) e não-REM (NREM – *non REM* ou SWS – *slow wave sleep*, sono de ondas lentas), além de estágios de transição entre o sono de ondas lentas e o sono REM. O sono REM é mais pronunciado na metade final da noite, e é caracterizado pela atonia muscular, ativação randômica de

diversas áreas cerebrais, movimentos rápidos dos olhos, espasmos musculares e mudanças na pressão sanguínea e respiração. O sono NREM é mais acentuado no início da noite e está relacionado com a recuperação do organismo (MCCARLEY, 2007).

Em uma análise por eletroencefalograma (EEG), o sono REM é apresentado com ondas de oscilação rítmica de 1.5 a 3 Hz de frequência, já no estágio NREM são verificadas ondas de maior amplitude e menor frequência, variando entre 0.5 a 4 Hz, de modo que este estágio do sono é chamado de atividade de ondas lentas (SWA – *slow wave activity*)(STERIADE, 2003). O sono NREM ainda está associado ao papel fundamental de restauração das funções cognitivas, emocionais e metabólicas (BONNET; ARAND, 1996; VAN DONGEN; DINGES, 2005) (Figura 1).

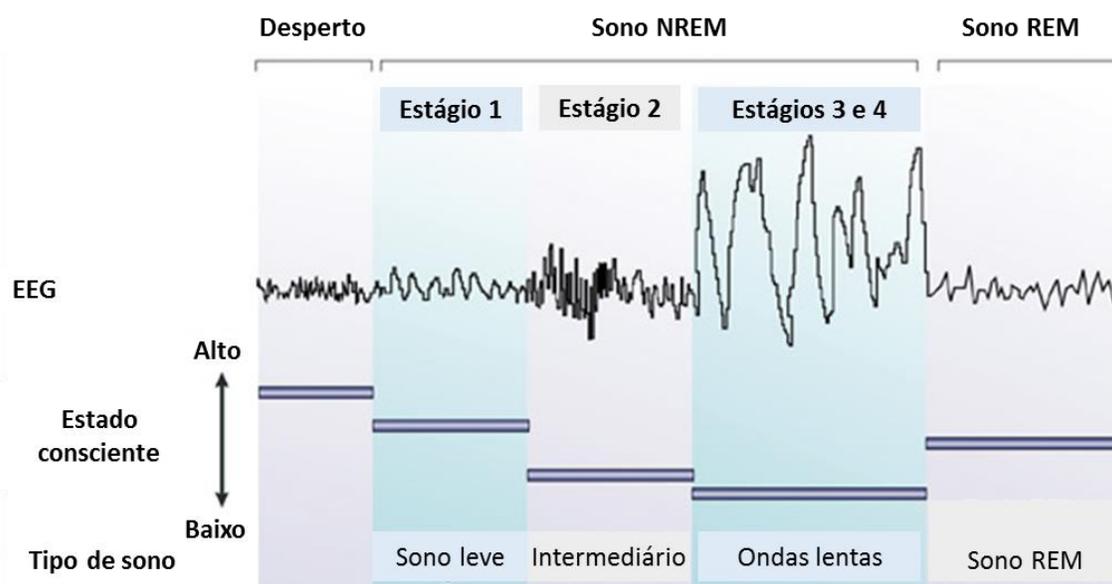


Figura 1: Eletroencefalograma (EEG) demonstrando o padrão de ondas encontrado nos diversos estágios do sono e durante a vigília. Adaptado de Bryant et al., 2004.

A principal hipótese sobre o funcionamento da homeostase e manutenção do sono foi proposta por Borbély (BORBELY, 1982) e Daan (DAAN; BEERSMA; BORBELY, 1984), utilizando um modelo de regulação por dois mecanismos paralelos. O processo homeostático (S), regulado principalmente pelo hipotálamo, onde o padrão de ondas lentas vistos no estágio SWS (Figura 1) e um importante marcador da pressão para dormir, cresce ao longo do dia, tendo seu ápice no momento de início do sono, e decaindo até o despertar.

O processo circadiano, regulado pelo núcleo supraquiasmático, segue o padrão diurno-noturno para modular (C) o ciclo vigília/sono (Figura 2).

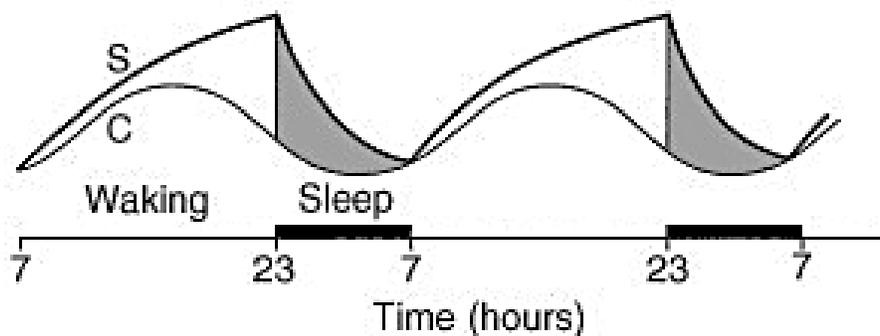


Figura 2: modelo proposto por Borbély (BORBELY, 1982) mostrando o modelo homeostático (S) e circadiano (C) atuando paralelamente para a regulação da homeostase do sono.

Outros estudos mostram que os períodos de descanso e vigília também são controlados por múltiplos sistemas de neurotransmissores (MURILLO-RODRIGUEZ et al., 2012; SAPER et al., 2010). Diferentes abordagens experimentais têm sido utilizadas para elucidar seus papéis na modulação do sono. A maioria dos estudos com animais experimentais aborda os efeitos de agonistas e antagonistas de receptores, deleção de genes para receptores e alteração da atividade de enzimas envolvidas no metabolismo dos neurotransmissores. Estudos com seres humanos têm avaliado as alterações induzidas no padrão de sono e vigília em pacientes com doenças neurodegenerativas, resultantes de disfunções em sistemas de neurotransmissores, e o efeito de fármacos capazes de modular o efeito destes neurotransmissores.

Dentre os sistemas que têm suas funções melhor descritas, tanto em termos celulares e moleculares quanto comportamentais, estão o serotoninérgico (MONTI, 2011; PENALVA et al., 2003) e o noradrenérgico (CIRELLI et al., 2005; LEPPÄVUORI; PUTKONEN, 1980). Ambos mostram-se fisiologicamente ativos durante a vigília e apresentam um decréscimo de atividade durante o sono. Déficits nos níveis destes neurotransmissores diminuem o período desperto e aumentam a duração do estágio REM (serotonina) (ARPA et al., 1998; BOUTREL et al., 2002; TRULSON; JACOBS; MORRISON, 1981) ou NREM (noradrenalina) (CIRELLI et al., 2005; DE SARRO et al., 1987). O sistema histaminérgico também modula negativamente o sono (BROWN; STEVENS; HAAS, 2001; HUANG et al.,

2001), sendo seu principal efeito sobre o estágio REM, o qual pode demonstrar aumento em sua duração em situações de depleção histaminérgica ou nocaute do receptor histaminérgico H1 (HUANG et al., 2006; PARMENTIER et al., 2002; TASHIRO et al., 2002). Os sistemas colinérgico (LEE et al., 2005; LÉNA et al., 2004) e dopaminérgico (DE SAINT HILAIRE et al., 2000; KUME et al., 2005) também modulam o sono, pois déficits em sua atividade (por alteração na disponibilidade das moléculas neurotransmissoras ou por bloqueio na responsividade dos receptores) levam a alterações na sonolência, hiperatividade e/ou diminuição na duração do estágio NREM (DE SAINT HILAIRE et al., 2001; MURILLO-RODRÍGUEZ et al., 2007; NEYLAN et al., 1992). Outro sistema neurotransmissor importante na regulação do sono é o GABAérgico (GOTTESMANN, 2002). O ácido gama-aminobutírico (GABA) está envolvido tanto na regulação do sono natural quanto na indução do sono através de benzodiazepínicos (BELELLI et al., 2005). Entretanto, seus mecanismos de atuação também não estão completamente elucidados, sendo que estudos envolvendo a mutação em diferentes subunidades do receptor GABA-A produzem respostas diferentes àquelas encontradas em benzodiazepínicos (BELELLI et al., 2005; KOPP et al., 2004; LANCEL, 1999).

Apesar dos muitos resultados demonstrando o papel dos neurotransmissores e seus receptores na fisiologia do sono, pouco se sabe sobre o efeito da privação de sono acerca destas substâncias, especialmente em humanos (LONGORDO; KOPP; LÜTHI, 2009). É interessante ressaltar que estes mesmos sistemas moduladores do ciclo sono/vigília também estão intimamente relacionados com a modulação de processos cognitivos como a memória, a atenção e a função executiva. Portanto, é possível inferir através destes resultados que a privação de sono pode alterar parâmetros neuroquímicos e comportamentais.

1.2. SONO E ASPECTOS COGNITIVOS

Desde o estudo proposto por Patrick e Gilberts (1897) com privação do sono em humanos, muito trabalhos mostraram que o sono possui efeitos relevantes na cognição. Diversos estudos apontam problemas de atenção seletiva, memória de trabalho (, memória

de curta duração e velocidade de processamento como os principais fatores limitantes da qualidade de vida decorrentes da privação do sono (BANKS; DINGES, 2007; MCCOY; STRECKER, 2011; STICKGOLD et al., 1999). Também se sabe que uma noite bem dormida facilita a performance cognitiva humana (ELLENBOGEN, 2005). Déficits atencionais dependentes de privação de sono já foram bem documentados anteriormente através de EEG (FULDA; SCHULZ, 2001; KILLGORE, 2010), e se verificou uma diminuição de atividade na área frontal do córtex. Esta diminuição deve-se a mudanças na atividade dos neurônios associados ao córtex pré-frontal. Vyazovski e colaboradores (2011) mostraram que ratos privados de sono por longos períodos apresentavam neurônios individuais desativados na região do neocórtex, em um padrão de ondas tipicamente encontrado no estágio NREM do sono. A incidência de neurônios desativados aumentava de acordo com o período de privação, e foi correlacionado com uma baixa performance em uma tarefa cognitiva para obtenção de comida (VYAZOVSKIY et al., 2011).

Os mecanismos que envolvem as alterações da função executiva dependentes do sono ainda não estão totalmente esclarecidos. Porém, Muzur e colaboradores citam em seu estudo que o motivo pelo qual a função executiva é afetada pela privação de sono é, provavelmente, um distúrbio no córtex pré-frontal e suas regiões aferentes (MUZUR; PACE-SCHOTT; HOBSON, 2002). O sono também tem funções conhecidas nas memórias declarativas (memórias que podem ser recuperadas e esclarecidas, como a capital de um país ou o qual foi o almoço do dia) e não declarativas (memórias que não são conscientemente recuperáveis, como andar de bicicleta ou tocar algum instrumento musical) e no aprendizado (DIEKELMANN; BORN, 2010; GOEL et al., 2009). Experimentos com animais e humanos demonstraram que o sono normal facilita a memória e o aprendizado, principalmente na consolidação de novas memórias, que é a estabilização de memórias após sua aquisição inicial, podendo leva-las a durar um período de meses a anos (ANTONY et al., 2012; WALKER; STICKGOLD, 2004, 2006). Diferentes estudos utilizando neuroimagem sugerem que a privação de sono pode levar a mecanismos adaptativos, como o recrutamento compensatório de estruturas cerebrais, para a manutenção do

desempenho cognitivo apesar da perda de sono (DRUMMOND et al., 2005; DRUMMOND; BROWN, 2001).

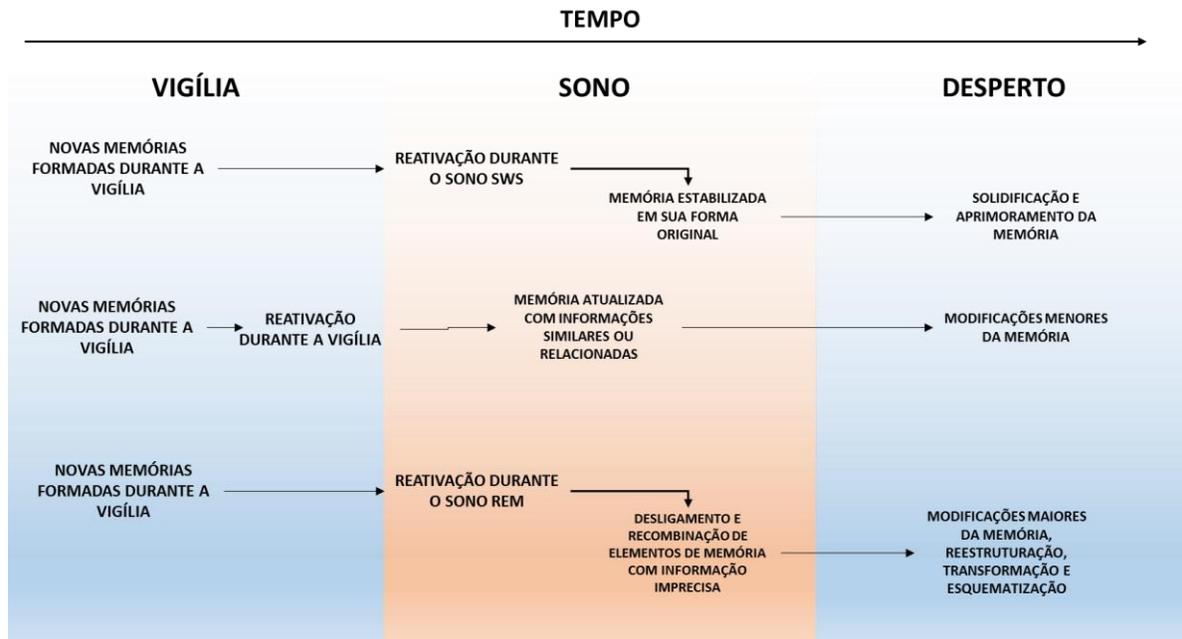


Figura 3: Reativação e aprimoramento da memória durante o sono. Topo: reativação durante o sono de ondas lentas leva a uma estabilidade da memória representada como foi adquirida durante a vigília. Centro: reativação da memória quando desperto leva à adição de novos elementos àquela memória, permitindo modificações relacionadas à informação. Baixo: Reativação durante o sono REM leva a recombinação de fragmentos, subtraindo elementos irrelevantes e mantendo elementos relevantes a esta memória; esta modificação pode levar a soluções de problemas e esquematização da memória. Adaptado de Payne, 2011.

O primeiro desenho experimental capaz de verificar a consolidação da memória em diferentes estágios do sono foi descrito por Yaroush e colaboradores (1971). Os indivíduos eram induzidos a aprender uma lista com pares de palavras durante a primeira ou a segunda metade da noite. Após o período de aprendizado, os sujeitos dormiam por 03 horas e realizavam um teste para lembrar as palavras após o sono (YAROUSH; SULLIVAN; EKSTRAND, 1971). Pelo fato do sono NREM ser mais pronunciado na metade inicial, e o sono REM mais intenso na metade final do período de sono. Neste estudo, os autores conseguiram analisar o tempo total que o voluntário passa em cada estágio do sono, NREM e REM, em tempo real e sem causar maiores distúrbios aos indivíduos. Os resultados mostraram pela primeira vez a importância do estágio NREM para a memória declarativa. Um estudo seguindo o mesmo protocolo, porém utilizando um aprendizado de memória

não declarativa e declarativa mostrou que, indivíduos que dormiram na primeira metade da noite, no período de sono NREM mais ativo, a consolidação da memória declarativa foi mais pronunciada, enquanto que indivíduos que dormiram na segunda metade da noite obtiveram uma performance melhor nas tarefas de memória não declarativa (FOWLER; SULLIVAN; EKSTRAND, 1973). Apesar de já haver descrições sobre o papel do sono REM na consolidação de memórias declarativas, os dados ainda não são conclusivos. Fogel e colaboradores (2007) verificaram que o sono REM também é importante para a consolidação de memórias declarativas, atuando como um reforço das conexões sinápticas formadas durante o sono NREM (FOGEL; SMITH; COTE, 2007). Outros trabalhos verificaram que pacientes com insônia, ou modelos de insônia através de protocolos utilizando o efeito da primeira noite (FNE), onde o paciente passa uma noite de sono em um ambiente estranho, apresentam uma consolidação maior de memórias declarativas durante o sono REM (BACKHAUS et al., 2006; ZAMMIT et al., 2009), mostrando um mecanismo compensatório do sono REM quando há distúrbios do estágio NREM. Estes dados mostram que o sono REM é capaz de consolidar memórias declarativas tanto como um reforço ou como um mecanismo para compensar algum efeito adverso no sono NREM. A consolidação, por muito tempo, tem sido o principal foco de estudo envolvendo a privação de sono. No entanto, há diversas lacunas a serem preenchidas quando nos referimos aos efeitos de um protocolo de privação aguda de sono em memórias de curta duração, utilizando protocolos de retenção/evocação da memória em um período de tempo imediatamente após o protocolo de privação de sono ser concluído.

A privação de sono provoca distúrbios na memória e aprendizado como descrito anteriormente, mas as causas dos problemas de memória derivados da privação do sono ainda não estão totalmente esclarecidas. Como o processo de estimulação sensorial é reduzido drasticamente durante o sono, acredita-se que o período de sono seja ótimo para consolidar os estímulos recebidos durante o dia. Estes resultados tornam o papel do sono altamente importante para a regulação dos aspectos cognitivos, em especial a memória, tornando estudos relacionando privação de sono e cognição de grande importância para entender seu funcionamento.

1.3. BDNF E SUA RELAÇÃO COM O PADRÃO DE SONO

O BDNF é uma neurotrofina que tem um papel essencial na sobrevivência e diferenciação neuronal no desenvolvimento, sendo fundamental na plasticidade sináptica em encéfalos maduros (LU, 2003). Além de seu papel neuroprotetor, o BDNF estimula a formação de conexões sinápticas apropriadas, controlando a direção e taxa de crescimento axonal (LI et al., 2005; WANG; POO, 2005), bem como a forma das ramificações e espinhas dendríticas (AN et al., 2008; KWON et al., 2011). No hipocampo adulto, o BDNF está envolvido na memória e aprendizado, além de ser essencial na potenciação de longa duração (LTP) (MINICHELLO et al., 2002), um modelo de plasticidade sináptica que apresenta diversas similaridades com mecanismos subjacentes à memória. Tanto a expressão gênica como sua secreção são fortemente regulados pela atividade neuronal (LU, 2003; MARTINOWICH; MANJI; LU, 2007). Em cérebros em desenvolvimento, o BDNF facilita a maturação da circuitaria inibitória cortical, e promove a maturação dos neurônios GABAérgicos (HUANG et al., 1999; RUTHERFORD et al., 1997). Um dos fatores que diferencia o BDNF de outras neurotrofinas é que a regulação de sua expressão e secreção é dependente de atividade (MARTINOWICH et al., 2011). Sob efeito de fortes estímulos, o BDNF é secretado de forma dependente de influxo de Cálcio através de receptores glutamatérgicos NMDA, ou por canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem (AICARDI et al., 2004; BALKOWIEC; KATZ, 2002).

O BDNF tem sua função mediada por duas classes de receptores de membrana: um Receptores Tirosina Quinase (Trk), que possui afinidade a neurotrofinas específicas, e o Receptor de Fator de Crescimento Neural de Baixa Afinidade (LNGFR ou p75NTR) (LESSMANN; GOTTMANN; MALCANGIO, 2003; PATAPOUTIAN; REICHARDT, 2001; SCHINDER; BERNINGER; POO, 2000), que são de pouca afinidade e especificidade e, portanto, podem se ligar a quaisquer neurotrofinas. O BDNF pode ser secretado tanto por terminais pré-sinápticos como por terminais pós-sinápticos. Os possíveis mecanismos atuantes na secreção incluem a ativação dos canais de Ca^{2+} do tipo-N, e a mobilização do Ca^{2+} de reservas intracelulares (BALKOWIEC; KATZ, 2002). Uma vez secretado na fenda sináptica, o BDNF se liga aos receptores TrkB localizados em ambos os terminais sinápticos

(DRAKE; MILNER; PATTERSON, 1999). A ativação destes receptores desencadeia uma série de cascatas bioquímicas induzidas pela ativação de tirosina quinase que levam à indução de rotas de transdução de sinal intracelulares. A grande maioria dos estudos sobre BDNF envolvem o receptor TrkB. A ligação do BDNF ao receptor TrkB ativa uma das três cascatas bioquímicas sinalizadoras conhecidas: a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e a fosfolipase C- γ (PLC- γ) (MINICHELLO, 2009), rotas estas que modulam fatores que envolvem a plasticidade, sobrevivência e a potenciação de longa duração (LTP).

Plasticidade refere-se a capacidade do cérebro de modificar elementos-chave de sua circuitaria em resposta a estímulos ambientais e pode ser definida como o processo pelo qual as conexões sinápticas entre dois neurônios são reforçadas ou enfraquecidas. Aliada a esta mudança sináptica encontra-se uma alteração estrutural destas sinapses. A teoria de que a memória é armazenada em sinapses tornou a plasticidade um mecanismo celular importante no estudo do aprendizado e memória. Dentre os modelos de plasticidade, a LTP é a forma mais estudada.

Por seu papel importante na modulação da plasticidade, o BDNF é relacionado à cognição e distúrbios relacionados com a função cognitiva. Estudos com pacientes que apresentam declínio cognitivo dependente de estresse (XU et al., 2007), doença de Alzheimer (CACCAMO et al., 2010) e diabete-tipo 2 (ARENTOFT et al., 2009) demonstram uma diminuição da expressão do BDNF e redução da plasticidade neuronal. Estudos envolvendo diversos distúrbios crônicos do sono em humanos e sua relação com os níveis de BDNF mostram que a neurotrofina apresentou uma significativa alteração de seus níveis periféricos (GIESE et al., 2013; KLEIN et al., 2013; NISHICHI et al., 2013; WANG et al., 2012, 2010) porém, devido à inconsistência dos resultados apresentados sobre se há aumento ou diminuição dos níveis de BDNF durante distúrbios de sono, a relação entre sujeitos com transtorno de sono e a neurotrofina ainda não está clara. No entanto, diversos estudos mostram que estas doenças associadas ao sono são prejudiciais à função cognitiva normal (CIPOLLI; MAZZETTI; PLAZZI, 2013; NISHICHI et al., 2013; WALLACE; BUCKS, 2013). Estes resultados mostram que é possível que haja uma relação entre os níveis de BDNF e

capacidade cognitiva em sujeitos com distúrbios de sono, contudo, se a relação é positiva ou negativa permanece incerta.

Várias hipóteses das funções do BDNF no sono já foram propostas. Dentre as mais aceitas encontra-se a de que o período de sono é favorável à plasticidade cerebral (BENINGTON; FRANK, 2003). Estudos sobre o efeito da privação do sono sobre os níveis de BDNF apontam dados inconsistentes, alguns mostrando uma diminuição (GUZMAN-MARIN et al., 2006), outros aumento (FUJIHARA et al., 2003). Cirelli e Tononi (2000), e Taishi e colaboradores (2001), mostraram em modelos animais que oito horas de privação de sono provoca um aumento nos níveis de RNAm do BDNF no córtex (CIRELLI; TONONI, 2000; TAISHI et al., 2001), elevando assim, a expressão proteica do BDNF. Outro estudo aponta uma diminuição dos níveis de BDNF proteico no cerebelo e tronco encefálico com seis horas de privação seletiva, sendo apenas o sono REM inibido. O hipocampo também é afetado pela privação aguda de sono, onde animais privados apresentaram desempenho diminuído em tarefas de memória (ALKADHI et al., 2013). Martinowich e colaboradores (2011) verificaram que ratos nocaute para a expressão do promotor IV do BDNF possuem distúrbios comportamentais relacionados com um déficit na regulação homeostática do sono, levando à hipótese de que o BDNF pode, mesmo que parcialmente, regular o sono (MARTINOWICH et al., 2011).

É suposto que o sono tem papéis múltiplos que vão desde a reativação de populações neuronais durante o sono após uma fase de treinamento a modificações moleculares (MAQUET, 2001). Estudos recentes evidenciam que a expressão de certos genes envolvidos na regulação da plasticidade é afetada pelo estado sono/vigília, porém, a relação do BDNF com o ritmo circadiano está pouco estudada (BACHMANN et al., 2012; CIRELLI; TONONI, 2000).

Um importante avanço de estudos recentes mostra que a SWA pode ser regulada localmente no córtex cerebral e também é afetada pela plasticidade sináptica mediada por fatores neurotróficos (FARAGUNA et al., 2008; HUBER et al., 2004, 2006). A SWA é um indicador importante da pressão de dormir e pode estar envolvida na função restauradora do sono (BORBELY, 1982), porém, os mecanismos neurais modulados pelo aumento da SWA

dependente da pressão do sono ainda são desconhecidos. Estes experimentos sugerem que a SWA é afetada por modificações de plasticidade sináptica em circuitos locais e, mais especificamente, a SWA é aumentada durante a potenciação sináptica e diminuída durante a depressão sináptica (TONONI; CIRELLI, 2006). Estes resultados conferem com o trabalho de Hill e Tononi (2005), que mostra que sinapses mais fortes aumentam a SWA, melhorando a sincronização, enquanto que sinapses mais fracas têm o efeito inverso (HILL; TONONI, 2005). Porém, o principal revés dos estudos relacionando BDNF e sono atualmente é de que a grande maioria é realizada em modelos animais. Pouco do que se é conhecido tem como base estudos em humanos, e é de grande importância a análise dos efeitos do BDNF e sua relação com a privação do sono em humanos.

A importância do BDNF para a plasticidade e cognição é um fator importante a ser estudado. O papel BDNF quando relacionado à cognição e memória é bem explorado na região do hipocampo. Porém, seu papel em processos cognitivos, como a função executiva, bem como sua função em outras formas de memória em outras regiões cerebrais ainda necessita de maiores investigações. Este trabalho visa analisar o nível de BDNF relacionando com a cognição, memória incidental e protocolo de privação do sono.

1.4. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Avaliar os efeitos da privação aguda de sono em adultos jovens sobre os níveis de BDNF no soro, bem como sobre aspectos cognitivos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os níveis de BDNF em indivíduos adultos jovens privados de sono e não privados de sono;
- Comparar a performance dos grupos experimentais nas tarefas de memória, atenção e função executiva;
- Investigar uma possível correlação entre o nível de BDNF e desempenho cognitivo nos grupos experimentais;

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve por objetivo avaliar os efeitos de uma privação aguda de sono sobre o BDNF e sua relação com a memória, atenção e função executiva em jovens estudantes, comparando-os com indivíduos que não sofreram alteração no padrão de sono. Nossos resultados mostraram um claro aumento nos níveis de BDNF nos indivíduos privados de sono quando comparados com o grupo controle. Estes dados são condizentes com estudos anteriores que mostram uma tendência do BDNF a aumentar após um período de privação aguda de sono, tanto em animais como em humanos (FUJIHARA et al., 2003; GORGULU; CALIYURT, 2009). Visto a importância do BDNF na regulação da função cerebral, acredita-se que o BDNF possa ser um mecanismo de proteção para a homeostase neuronal, bem como um importante marcador para a pressão homeostática de sono, conhecido como processo S proposto por Borbely. Sendo assim, o papel do BDNF na regulação do sono, e o modo como é afetado por uma privação, apesar de ainda não se estar totalmente esclarecida, parecem demonstrar uma forte relação entre si, levando a crer que o BDNF é um fator crucial para a manutenção homeostática do organismo durante o ciclo sono/vigília (FARAGUNA et al., 2008).

Um dado interessante dos nossos resultados foi a performance semelhante dos grupos experimentais nos testes de atenção e função executiva, que vai de encontro a outros estudos na área (KILLGORE, 2010; WILCKENS; ERICKSON; WHEELER, 2012). Estudos anteriores mostraram que alguns fatores podem ter influenciado nestes resultados: como idade (HEDDEN; GABRIELI, 2004) e complexidade dos testes utilizados (HARRISON; HORNE, 2000). Nossos grupos experimentais apresentaram uma diferença significativa para a idade, entretanto, ao utilizarmos este fator como covariável para avaliar seu efeito nos testes cognitivos, este não apresentou efeito significativo. Como os grupos experimentais apresentaram-se semelhantes nos parâmetros demográficos (escolaridade; gênero) e psicológicos (sintomatologia de depressão e ansiedade; qualidade do sono), e a idade não teve efeito significativo nos testes cognitivos, podemos inferir que estes dados não interferiram com os resultados obtidos nas tarefas de atenção e função executiva. Nos estudos envolvendo privação de sono em humanos, a principal tarefa utilizada é a Tarefa

de Vigilância Psicomotora (PVT – em inglês, Psychomotor Vigilance Task), uma tarefa simples que envolve apenas funções básicas de atenção e vigilância. Em uma meta-análise, Lim e Dinges (2010) avaliaram os efeitos da privação de, no máximo, 48 horas de sono em testes cognitivos envolvendo atenção, memória e função executiva. Neste estudo, viu-se que testes mais complexos (que envolvem múltiplos domínios e/ou múltiplas tarefas) são menos afetados por períodos curtos de privação de sono (LIM; DINGES, 2010). Nossos testes utilizaram funções complexas de inibição de respostas e memória de trabalho, o que pode ser uma hipótese para explicar o desempenho semelhante entre os grupos experimentais.

Outro ponto importante resultante deste estudo foi a avaliação da memória dos grupos experimentais. Nossos resultados mostraram uma pontuação significativamente menor na tarefa de memória declarativa, tanto na forma imediata como na tardia, dos sujeitos privados de sono, indicando um declínio deste domínio cognitivo após uma noite sem dormir. Estes resultados são ainda mais relevantes visto a idade dos sujeitos, que encontram-se no período dito ótimo de performance cognitiva (HEDDEN; GABRIELI, 2004), mostrando que a falta de sono é capaz de afetar a memória no período de maior desempenho cognitivo. Nossos resultados são condizentes com outros estudos que mostram um declínio na evocação (DRUMMOND; BROWN, 2001), aprendizado (GUZMAN-MARIN et al., 2006; SALETIN; WALKER, 2012) e consolidação (INOSTROZA; BORN, 2013; STICKGOLD, 2005). Estudos em animais mostraram que a privação de sono teve um efeito severo no hipocampo, principal região responsável pela estruturação de memórias no cérebro (ALHAIDER et al., 2011; WALKER, 2009). Outros trabalhos utilizando neuroimagem mostraram que o hipocampo sofre alterações no seu padrão de atividade durante um protocolo de privação de sono (DRUMMOND et al., 2000; EICHENBAUM, 2004). Estes resultados sugerem uma forte interação entre a memória e sono, além de demonstrar como uma noite de privação é capaz de afetar a memória em adultos jovens.

Outra hipótese para explicar estes resultados, bem como a diferença do desempenho nos testes de memória, envolve as estruturas responsáveis por estes domínios cognitivos. Enquanto que o desempenho em tarefas de atenção e função executiva

depende do córtex pré-frontal, as tarefas de memória são altamente relacionadas ao hipocampo. Nossos resultados no desempenho cognitivo dos grupos experimentais indicariam uma tendência do hipocampo de ser mais afetado pela privação de sono, enquanto que o córtex pré-frontal aparenta uma maior resiliência aos efeitos da perda de sono. Guzmán-Marin e colaboradores estudaram, em animais, os níveis de BDNF nestas duas estruturas em períodos de privação curto (08 horas) e longo (48 horas). Neste estudo viu-se uma clara correlação negativa entre a privação de sono e BDNF no hipocampo nos dois períodos. Os níveis de BDNF foram mantidos no córtex pré-frontal no período de 08 horas, e uma diminuição significativa foi presenciada no período de 48 horas. Este estudo suporta a hipótese de que o hipocampo é mais sensível às alterações provocadas pela privação de sono, enquanto que o córtex pré-frontal apresenta uma resistência maior aos efeitos da perda de sono. Podemos inferir ainda que o BDNF pode ter um papel importante na manutenção funcional do córtex pré-frontal durante a privação aguda de sono, um efeito já demonstrado em outros estudos utilizando diversos grupos experimentais (ERICKSON; MILLER; ROECKLEIN, 2012; GORGULU; CALIYURT, 2009; LEE; KIM, 2010).

Este resultado traz sérias implicações, pois demonstrou que um protocolo de privação aguda de sono pode levar a um aumento significativo nos níveis de BDNF periférico, bem como a um grande impacto sobre a memória em indivíduos. O efeito desta pesquisa é acrescido principalmente pelo grupo estudado (jovens estudantes acadêmicos), que costuma passar a noite engajados em diversas atividades. Para concluir se existem alterações cognitivas e fisiológicas iniciais, mas ainda insensíveis aos testes cognitivos, seria necessária uma maior análise de dados bioquímicos, além de um número de voluntários maior para se poder verificar um efeito da privação sobre os parâmetros estudados. Mais dados serão necessários para concluir o efeito da privação aguda de sono no organismo, bem como a análise de outros marcadores para avaliar efeitos mais sistêmicos da perda de sono sobre parâmetros cognitivos, comportamentais, fisiológicos e hormonais no organismo. Portanto, trabalhos futuros deveriam abordar o efeito do BDNF sobre os diversos aspectos cognitivos, principalmente modificando a idade e duração do protocolo

de privação utilizados, para se obter um espectro mais variado do efeito que a privação de sono causa no organismo sobre aspectos psicofisiológicos.

REFERÊNCIAS

- AICARDI, G. et al. Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15788–92, 2 nov. 2004.
- ALHAIDER, I. A et al. Sleep deprivation prevents stimulation-induced increases of levels of P-CREB and BDNF: protection by caffeine. **Molecular and cellular neurosciences**, v. 46, n. 4, p. 742–51, abr. 2011.
- ALKADHI, K. et al. Neurobiological consequences of sleep deprivation. **Current neuropharmacology**, v. 11, n. 3, p. 231–49, maio 2013.
- AN, J. J. et al. Distinct role of long 3' UTR BDNF mRNA in spine morphology and synaptic plasticity in hippocampal neurons. **Cell**, v. 134, n. 1, p. 175–87, 11 jul. 2008.
- ANTONY, J. W. et al. Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. **Nature neuroscience**, v. 15, n. 8, p. 1114–6, ago. 2012.
- ARENTOFT, A. et al. Plasma BDNF is reduced among middle-aged and elderly women with impaired insulin function: evidence of a compensatory mechanism. **Brain and cognition**, v. 71, n. 2, p. 147–52, nov. 2009.
- ARPA, J. et al. Centralis superior raphe, reticularis pontis nuclei, and sleep-wakefulness cycle in cats. **Journal of sleep research**, v. 7, n. 4, p. 263–75, dez. 1998.
- BACHMANN, V. et al. The BDNF Val66Met polymorphism modulates sleep intensity: EEG frequency- and state-specificity. **Sleep**, v. 35, n. 3, p. 335–44, mar. 2012.
- BACKHAUS, J. et al. Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release. **Biological psychiatry**, v. 60, n. 12, p. 1324–30, 15 dez. 2006.
- BALKOWIEC, A.; KATZ, D. M. Cellular mechanisms regulating activity-dependent release of native brain-derived neurotrophic factor from hippocampal neurons. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 22, n. 23, p. 10399–407, 1 dez. 2002.

BANKS, S.; DINGES, D. F. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. **Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine**, v. 3, n. 5, p. 519–28, 15 ago. 2007.

BELELLI, D. et al. Extrasynaptic GABAA receptors of thalamocortical neurons: a molecular target for hypnotics. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 25, n. 50, p. 11513–20, 14 dez. 2005.

BENINGTON, J. H.; FRANK, M. G. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. **Progress in Neurobiology**, v. 69, n. 2, p. 71–101, fev. 2003.

BONNET, M. H.; ARAND, D. L. Metabolic rate and the restorative function of sleep. **Physiology & behavior**, v. 59, n. 4-5, p. 777–82, 1996.

BORBELY, A. A. A two process model of sleep regulation. **Human neurobiology**, v. 1, n. 3, p. 195–204, 1982.

BORBELY, A. A.; ACHERMANN, P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation. **Journal of biological rhythms**, v. 14, n. 6, p. 557–568, dez. 1999.

BOUTREL, B. et al. Involvement of 5-HT1A receptors in homeostatic and stress-induced adaptive regulations of paradoxical sleep: studies in 5-HT1A knock-out mice. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 22, n. 11, p. 4686–92, 1 jun. 2002.

BROWN, R. E.; STEVENS, D. R.; HAAS, H. L. The physiology of brain histamine. **Progress in neurobiology**, v. 63, n. 6, p. 637–72, abr. 2001.

BRYANT, P. A.; TRINDER, J.; CURTIS, N. Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? **Nature reviews. Immunology**, v. 4, n. 6, p. 457–67, jun. 2004.

CACCAMO, A. et al. CBP gene transfer increases BDNF levels and ameliorates learning and memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 107, n. 52, p. 22687–92, 28 dez. 2010.

CIPOLLI, C.; MAZZETTI, M.; PLAZZI, G. Sleep-dependent memory consolidation in patients with sleep disorders. **Sleep medicine reviews**, v. 17, n. 2, p. 91–103, abr. 2013.

CIRELLI, C. et al. Locus ceruleus control of slow-wave homeostasis. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 25, n. 18, p. 4503–11, 4 maio 2005.

- CIRELLI, C. The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 10, n. 8, p. 549–60, ago. 2009.
- CIRELLI, C.; TONONI, G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 20, n. 24, p. 9187–94, 15 dez. 2000.
- CIRELLI, C.; TONONI, G. Is sleep essential? **PLoS biology**, v. 6, n. 8, p. e216, 26 ago. 2008.
- COHEN, D. A et al. Uncovering residual effects of chronic sleep loss on human performance. **Science translational medicine**, v. 2, n. 14, p. 14ra3, 13 jan. 2010.
- DAAN, S.; BEERSMA, D. G.; BORBELY, A. A. Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker. **The American journal of physiology**, v. 246, n. 2 Pt 2, p. R161–83, fev. 1984.
- DE SAINT HILAIRE, Z. et al. Neuromodulation of the prefrontal cortex during sleep: a microdialysis study in rats. **Neuroreport**, v. 11, p. 1619–1624, 2000.
- DE SAINT HILAIRE, Z. et al. Variations in extracellular monoamines in the prefrontal cortex and medial hypothalamus after modafinil administration: a microdialysis study in rats. **Neuroreport**, v. 12, p. 3533–3537, 2001.
- DE SARRO, G. B. et al. Evidence that locus coeruleus is the site where clonidine and drugs acting at alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors affect sleep and arousal mechanisms. **British journal of pharmacology**, v. 90, n. 4, p. 675–85, abr. 1987.
- DIEKELMANN, S.; BORN, J. The memory function of sleep. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 114–26, fev. 2010.
- DINGES, D. An overview of sleepiness and accidents. **Journal of sleep research**, v. 4, n. S2, p. 4–14, dez. 1995.
- DRAKE, C. T.; MILNER, T. A.; PATTERSON, S. L. Ultrastructural localization of full-length trkB immunoreactivity in rat hippocampus suggests multiple roles in modulating activity-dependent synaptic plasticity. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 19, n. 18, p. 8009–26, 15 set. 1999.
- DRUMMOND, S. P. et al. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. **Nature**, v. 403, n. 6770, p. 655–7, 10 fev. 2000.
- DRUMMOND, S. P. A. et al. Compensatory recruitment after sleep deprivation and the relationship with performance. **Psychiatry research**, v. 140, n. 3, p. 211–23, 30 dez. 2005.

DRUMMOND, S. P.; BROWN, G. G. The effects of total sleep deprivation on cerebral responses to cognitive performance. **Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 25, n. 5 Suppl, p. S68–73, nov. 2001.

EICHENBAUM, H. Hippocampus: cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. **Neuron**, v. 44, n. 1, p. 109–20, 30 set. 2004.

ELLENBOGEN, J. M. Cognitive benefits of sleep and their loss due to sleep deprivation. **Neurology**, v. 64, n. 7, p. E25–E27, 11 abr. 2005.

ERICKSON, K. I.; MILLER, D. L.; ROECKLEIN, K. A. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. **The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry**, v. 18, n. 1, p. 82–97, mar. 2012.

FARAGUNA, U. et al. A causal role for brain-derived neurotrophic factor in the homeostatic regulation of sleep. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 28, n. 15, p. 4088–95, 9 abr. 2008.

FOGEL, S. M.; SMITH, C. T.; COTE, K. A. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. **Behavioural brain research**, v. 180, n. 1, p. 48–61, 4 jun. 2007.

FOWLER, M. J.; SULLIVAN, M. J.; EKSTRAND, B. R. Sleep and memory. **Science (New York, N.Y.)**, v. 179, n. 4070, p. 302–304, jan. 1973.

FUJIHARA, H. et al. Short-term sleep disturbance enhances brain-derived neurotrophic factor gene expression in rat hippocampus by acting as internal stressor. **Journal of molecular neuroscience : MN**, v. 21, n. 3, p. 223–32, jan. 2003.

FULDA, S.; SCHULZ, H. Cognitive dysfunction in sleep disorders. **Sleep medicine reviews**, v. 5, n. 6, p. 423–445, dez. 2001.

GANGWISCH, J. E. et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. **Hypertension**, v. 47, n. 5, p. 833–9, maio 2006.

GANGWISCH, J. E. et al. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. **Sleep**, v. 30, n. 12, p. 1667–73, dez. 2007.

GIESE, M. et al. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level. **PLoS one**, v. 8, n. 10, p. e76050, jan. 2013.

GOEL, N. et al. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. **Seminars in neurology**, v. 29, n. 4, p. 320–39, set. 2009.

GORGULU, Y.; CALIYURT, O. Rapid antidepressant effects of sleep deprivation therapy correlates with serum BDNF changes in major depression. **Brain research bulletin**, v. 80, n. 3, p. 158–62, 28 set. 2009.

GOTTESMANN, C. GABA mechanisms and sleep. **Neuroscience**, v. 111, n. 2, p. 231–9, jan. 2002.

GUZMAN-MARIN, R. et al. Suppression of hippocampal plasticity-related gene expression by sleep deprivation in rats. **The Journal of physiology**, v. 575, n. Pt 3, p. 807–19, 15 set. 2006.

HALL, M. H. et al. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. **Sleep**, v. 31, n. 5, p. 635–43, maio 2008.

HARRISON, Y.; HORNE, J. A. The impact of sleep deprivation on decision making: a review. **Journal of experimental psychology. Applied**, v. 6, n. 3, p. 236–49, set. 2000.

HEDDEN, T.; GABRIELI, J. D. E. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 87–96, fev. 2004.

HERNANDEZ, P. J.; ABEL, T. A molecular basis for interactions between sleep and memory. **Sleep medicine clinics**, v. 6, n. 1, p. 71–84, 1 mar. 2011.

HILL, S.; TONONI, G. Modeling sleep and wakefulness in the thalamocortical system. **Journal of neurophysiology**, v. 93, n. 3, p. 1671–98, mar. 2005.

HUANG, Z. J. J. et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. **Cell**, v. 98, n. 6, p. 739–755, 17 set. 1999.

HUANG, Z. L. et al. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 98, n. 17, p. 9965–70, 14 ago. 2001.

HUANG, Z.-L. et al. Altered sleep-wake characteristics and lack of arousal response to H3 receptor antagonist in histamine H1 receptor knockout mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 12, p. 4687–92, 21 mar. 2006.

HUBER, R. et al. Local sleep and learning. **Nature**, v. 430, n. 6995, p. 78–81, 1 jul. 2004.

HUBER, R. et al. Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. **Nature neuroscience**, v. 9, n. 9, p. 1169–76, set. 2006.

HUBLIN, C. et al. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. **Sleep**, v. 30, n. 10, p. 1245–53, out. 2007.

INOSTROZA, M.; BORN, J. Sleep for preserving and transforming episodic memory. **Annual review of neuroscience**, v. 36, p. 79–102, 8 jul. 2013.

KILLGORE, W. D. S. **Effects of sleep deprivation on cognition**. [s.l.] Elsevier B.V., 2010. v. 185p. 105–29

KLEIN, A. B. et al. Increased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with narcolepsy. **Neuroscience letters**, v. 544, p. 31–5, 7 jun. 2013.

KOPP, C. et al. Modulation of rhythmic brain activity by diazepam: GABA(A) receptor subtype and state specificity. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 10, p. 3674–9, 9 mar. 2004.

KRIPKE, D. F. et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. **Archives of general psychiatry**, v. 59, n. 2, p. 131–6, mar. 2002.

KRONHOLM, E. et al. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. **Journal of sleep research**, v. 17, n. 1, p. 54–62, mar. 2008.

KUME, K. et al. Dopamine is a regulator of arousal in the fruit fly. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 25, n. 32, p. 7377–84, 10 ago. 2005.

KWON, M. et al. BDNF-promoted increases in proximal dendrites occur via CREB-dependent transcriptional regulation of cypin. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 31, n. 26, p. 9735–45, 29 jun. 2011.

LANCEL, M. Role of GABAA receptors in the regulation of sleep: initial sleep responses to peripherally administered modulators and agonists. **Sleep**, v. 22, p. 33–42, 1999.

LEE, B.-H.; KIM, Y.-K. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment. **Psychiatry investigation**, v. 7, n. 4, p. 231–5, dez. 2010.

LEE, M. G. et al. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 25, n. 17, p. 4365–9, 27 abr. 2005.

LÉNA, C. et al. Beta2-containing nicotinic receptors contribute to the organization of sleep and regulate putative micro-arousals in mice. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 24, n. 25, p. 5711–8, 23 jun. 2004.

LEPPÄVUORI, A.; PUTKONEN, P. T. Alpha-adrenoceptive influences on the control of the sleep-waking cycle in the cat. **Brain research**, v. 193, n. 1, p. 95–115, 7 jul. 1980.

LESSMANN, V.; GOTTMANN, K.; MALCANGIO, M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Progress in Neurobiology**, v. 69, n. 5, p. 341–374, abr. 2003.

LI, Y. et al. Essential role of TRPC channels in the guidance of nerve growth cones by brain-derived neurotrophic factor. **Nature**, v. 434, n. 7035, p. 894–8, 14 abr. 2005.

LIM, J.; DINGES, D. F. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. **Psychological bulletin**, v. 136, n. 3, p. 375–89, maio 2010.

LONGORDO, F.; KOPP, C.; LÜTHI, A. Consequences of sleep deprivation on neurotransmitter receptor expression and function. **The European journal of neuroscience**, v. 29, n. 9, p. 1810–9, maio 2009.

LU, B. BDNF and activity-dependent synaptic modulation. **Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 10, n. 2, p. 86–98, 2003.

MAQUET, P. The role of sleep in learning and memory. **Science (New York, N.Y.)**, v. 294, n. 5544, p. 1048–52, 2 nov. 2001.

MARTINOWICH, K. et al. Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor expression regulates cortistatin-interneurons and sleep behavior. **Molecular brain**, v. 4, n. 1, p. 11, jan. 2011.

MARTINOWICH, K.; MANJI, H.; LU, B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. **Nature neuroscience**, v. 10, n. 9, p. 1089–93, set. 2007.

MCCARLEY, R. W. Neurobiology of REM and NREM sleep. **Sleep medicine**, v. 8, n. 4, p. 302–30, jun. 2007.

MCCOY, J. G.; STRECKER, R. E. The cognitive cost of sleep lost. **Neurobiology of learning and memory**, v. 96, n. 4, p. 564–82, nov. 2011.

MINICHELLO, L. et al. Mechanism of TrkB-Mediated Hippocampal Long-Term Potentiation. **Neuron**, v. 36, n. 1, p. 121–137, set. 2002.

MINICHELLO, L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 10, n. 12, p. 850–60, dez. 2009.

MONTI, J. M. Serotonin control of sleep-wake behavior. **Sleep medicine reviews**, v. 15, n. 4, p. 269–81, ago. 2011.

MURILLO-RODRIGUEZ, E. et al. Basic sleep mechanisms: an integrative review. **Central nervous system agents in medicinal chemistry**, v. 12, n. 1, p. 38–54, mar. 2012.

MURILLO-RODRÍGUEZ, E. et al. Modafinil enhances extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens and increases wakefulness in rats. **Behavioural brain research**, v. 176, n. 2, p. 353–7, 25 jan. 2007.

MUZUR, A.; PACE-SCHOTT, E. F.; HOBSON, J. A. The prefrontal cortex in sleep. **Trends in Cognitive Sciences**, v. 6, n. 11, p. 475–481, nov. 2002.

NEYLAN, T. C. et al. Sleep in schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. Clinically stable vs relapsed patients. **Archives of general psychiatry**, v. 49, p. 643–649, 1992.

NISHICHI, R. et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels are associated with dyssomnia in females, but not males, among Japanese workers. **Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine**, v. 9, n. 7, p. 649–54, 15 jul. 2013.

PARMENTIER, R. et al. Anatomical, physiological, and pharmacological characteristics of histidine decarboxylase knock-out mice: evidence for the role of brain histamine in behavioral and sleep-wake control. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 22, n. 17, p. 7695–711, 1 set. 2002.

PATAPOUTIAN, A.; REICHARDT, L. F. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. **Current opinion in neurobiology**, v. 11, n. 3, p. 272–80, jun. 2001.

PATRICK, G. T. W.; GILBERT, J. A. **University of Iowa Studies in Psychology**. [s.l.] Macmillan Company, 1897.

PAYNE, J. D. Sleep on it!: stabilizing and transforming memories during sleep. **Nature neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 272–4, mar. 2011.

PENALVA, R. G. et al. Effect of sleep and sleep deprivation on serotonergic neurotransmission in the hippocampus: a combined in vivo microdialysis/EEG study in rats. **European Journal of Neuroscience**, v. 17, n. 9, p. 1896–1906, maio 2003.

PHILIP, P. et al. Acute versus chronic partial sleep deprivation in middle-aged people: differential effect on performance and sleepiness. **Sleep**, v. 35, n. 7, p. 997–1002, jul. 2012.

RUTHERFORD, L. C. et al. Brain-derived neurotrophic factor mediates the activity-dependent regulation of inhibition in neocortical cultures. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 17, n. 12, p. 4527–35, 15 jun. 1997.

SALETIN, J. M.; WALKER, M. P. Nocturnal mnemonics: sleep and hippocampal memory processing. **Frontiers in neurology**, v. 3, n. May, p. 59, jan. 2012.

SAPER, C. B. et al. Sleep state switching. **Neuron**, v. 68, n. 6, p. 1023–42, 22 dez. 2010.

SCHINDER, A. F.; BERNINGER, B.; POO, M. Postsynaptic target specificity of neurotrophin-induced presynaptic potentiation. **Neuron**, v. 25, n. 1, p. 151–63, jan. 2000.

STERIADE, M. The corticothalamic system in sleep. **Frontiers in bioscience : a journal and virtual library**, v. 8, p. d878–99, maio 2003.

STICKGOLD, R. et al. Sleep-induced changes in associative memory. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 11, n. 2, p. 182–93, mar. 1999.

STICKGOLD, R. Sleep-dependent memory consolidation. **Nature**, v. 437, n. 7063, p. 1272–8, 27 out. 2005.

TAISHI, P. et al. Conditions that affect sleep alter the expression of molecules associated with synaptic plasticity. **American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology**, v. 281, n. 3, p. R839–45, set. 2001.

TASHIRO, M. et al. Roles of histamine in regulation of arousal and cognition: functional neuroimaging of histamine H1 receptors in human brain. **Life sciences**, v. 72, n. 4-5, p. 409–14, 20 dez. 2002.

TONONI, G.; CIRELLI, C. Sleep function and synaptic homeostasis. **Sleep medicine reviews**, v. 10, n. 1, p. 49–62, fev. 2006.

TRULSON, M. E.; JACOBS, B. L.; MORRISON, A. R. Raphe unit activity during REM sleep in normal cats and in pontine lesioned cats displaying REM sleep without atonia. **Brain research**, v. 226, n. 1-2, p. 75–91, 7 dez. 1981.

TYLER, W. J. et al. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. **Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)**, v. 9, n. 5, p. 224–37, 2002.

VAN CAUTER, E. et al. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. **Sleep medicine**, v. 9 Suppl 1, p. S23–8, set. 2008.

VAN DONGEN, H. P. A; DINGES, D. F. Sleep, circadian rhythms, and psychomotor vigilance. **Clinics in sports medicine**, v. 24, n. 2, p. 237–49, vii–viii, abr. 2005.

VAN DONGEN, H. P. A. et al. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. **Sleep**, v. 26, n. 2, p. 117–26, 15 mar. 2003.

VYAZOVSKIY, V. V et al. Local sleep in awake rats. **Nature**, v. 472, n. 7344, p. 443–7, 28 abr. 2011.

WALKER, M. P. The role of sleep in cognition and emotion. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1156, p. 168–97, mar. 2009.

WALKER, M. P.; STICKGOLD, R. Sleep-dependent learning and memory consolidation. **Neuron**, v. 44, p. 121–133, 2004.

WALKER, M. P.; STICKGOLD, R. Sleep, memory, and plasticity. **Annual review of psychology**, v. 57, p. 139–66, jan. 2006.

WALLACE, A.; BUCKS, R. S. Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. **Sleep**, v. 36, n. 2, p. 203–20, fev. 2013.

WANG, G. X.; POO, M.-M. Requirement of TRPC channels in netrin-1-induced chemotropic turning of nerve growth cones. **Nature**, v. 434, n. 7035, p. 898–904, 14 abr. 2005.

WANG, W. H. et al. Relationship between brain-derived neurotrophic factor and cognitive function of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome patients. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 5, n. 11, p. 906–10, nov. 2012.

WANG, Y. et al. Changes of serum brain-derived neurotrophic factor in children with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome following adenotonsillectomy. **The Journal of international medical research**, v. 38, n. 6, p. 1942–51, jan. 2010.

WILCKENS, K. A.; ERICKSON, K. I.; WHEELER, M. E. Age-related decline in controlled retrieval: the role of the PFC and sleep. **Neural plasticity**, v. 2012, p. 624795, jan. 2012.

XU, Y. et al. Curcumin reverses impaired hippocampal neurogenesis and increases serotonin receptor 1A mRNA and brain-derived neurotrophic factor expression in chronically stressed rats. **Brain research**, v. 1162, p. 9–18, 8 ago. 2007.

YAROUSH, R.; SULLIVAN, M. J.; EKSTRAND, B. R. Effect of sleep on memory. II. Differential effect of the first and second half of the night. **Journal of experimental psychology**, v. 88, n. 3, p. 361–366, jun. 1971.

YOO, S.-S. et al. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. **Nature neuroscience**, v. 10, n. 3, p. 385–92, mar. 2007.

ZAMMIT, G. et al. The effects of ramelteon in a first-night model of transient insomnia. **Sleep medicine**, v. 10, n. 1, p. 55–9, jan. 2009.

ZIELINSKI, M. R. et al. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. **Neuroscience letters**, v. 580, p. 27–31, 19 set. 2014.