

-  Lais Marins<sup>1</sup>  
 Mariana Franchini<sup>1</sup>  
 Jessica Fabia Polese<sup>2</sup>  
 Valdete Guandalini<sup>1</sup>  
 Juliana Barbosa Coltinho<sup>3</sup>  
 Maria Teresa Martins Araújo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Educação Integrada em Saúde. Vitória, ES, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Espírito Santo, Hospital Universitário "Cassiano Antônio Moraes". Vitória, ES, Brasil.

<sup>3</sup> Universidade Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Ciências Fisiológicas. Vitória, ES, Brasil.

#### Correspondência

Maria Teresa Martins Araújo  
maraujo.27@hotmail.com

## Dieta rica em triptofano pode influenciar a qualidade do sono em diferentes fases da vida

### *Tryptophan-rich diet can influence sleep quality in different phases of life*

#### Resumo

**Objetivo:** Avaliar como a ingestão de triptofano (fontes alimentares e suplementação) influencia o ritmo circadiano e a qualidade do sono de humanos e animais em diferentes faixas etárias. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada nos Portais de Periódicos PubMed e Capes, considerados no período de 1998 a 2020 nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola. A questão norteadora foi: "A ingestão de triptofano através de fontes alimentares e suplementação interfere no ritmo circadiano e na qualidade do sono?". Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: análise dos descritores ("tryptophan", "diet", "sleep") no título ou resumo do artigo, contextualização da questão norteadora em todo o artigo, tipo de artigo e amostra estudada no artigo. Ao final, 12 artigos foram incluídos no estudo, sendo oito estudos realizados em humanos e quatro em animais. **Resultados:** Os 12 estudos mostraram que quando a dieta diurna e/ou noturna rica em triptofano, seja por fontes alimentares ou suplementação, é administrada em crianças (n=2), em adultos (n=6), em animais adultos (n=2) e animais jovens e velhos (n=2), houve significativa contribuição para a síntese de serotonina e melatonina. A presença desses mediadores alterou a cronobiologia do ciclo vigília-sono, interferindo na qualidade do sono de humanos e animais. **Conclusão:** Alimentos que afetam a disponibilidade de triptofano ou sua suplementação e a síntese de serotonina e melatonina foram capazes de organizar o sono dos recém-nascidos, melhorar o sono de adultos e idosos, independentemente dos períodos do dia. Assim, propostas de dietas cronobiologicamente formuladas com triptofano poderiam contribuir para abordagens terapêuticas de baixo custo que contornariam ou reduziriam os distúrbios do sono.

**Palavras-chave:** Dieta. Suplementos Nutricionais. Triptofano. Ritmo circadiano. Sono.

#### Abstract

**Objective:** To evaluate how the ingestion of tryptophan (food sources and supplementation) influences the circadian rhythm and sleep quality of humans and animals from different age groups. **Methods:** This is an integrative review of the literature conducted in PubMed and Capes Journals Portals, considering the period between 1998 and 2020 in Portuguese, English or Spanish languages. The guiding question was: "Does the intake of tryptophan through food sources and supplementation interfere with the circadian rhythm and quality of sleep?". The following inclusion criteria were used: analysis of the descriptors ("tryptophan", "diet", "sleep") in the title or abstract of the article; contextualization of the guiding question in the whole article; type of article and sample studied in the article. At the end, 12 articles were included in the study, eight of those having been carried out in humans and four in animals. **Results:** All 12 studies showed that, when a daytime and/or nighttime tryptophan-rich diet, whether from dietary sources or supplementation, is

administered to children (n = 2), adults (n = 6), adult animals (n = 2) and young and old animals (n = 2), a significant contribution to the synthesis of serotonin and melatonin took place. The presence of these mediators changed the chronobiology of the sleep-wake cycle, interfering with the quality of sleep of humans and animals. **Conclusion:** Foods that affect the availability of tryptophan – or its supplementation – and the synthesis of serotonin and melatonin were able to organize the sleep of newborns and improve sleep for adults and the elderly, regardless of the period of the day. Thus, proposals for chronobiologically formulated diets with tryptophan may contribute to low-cost therapeutic approaches that would circumvent or reduce sleep disorders.

**Keywords:** Diet. Dietary Supplements. Tryptophan. Circadian rhythm. Sleep.

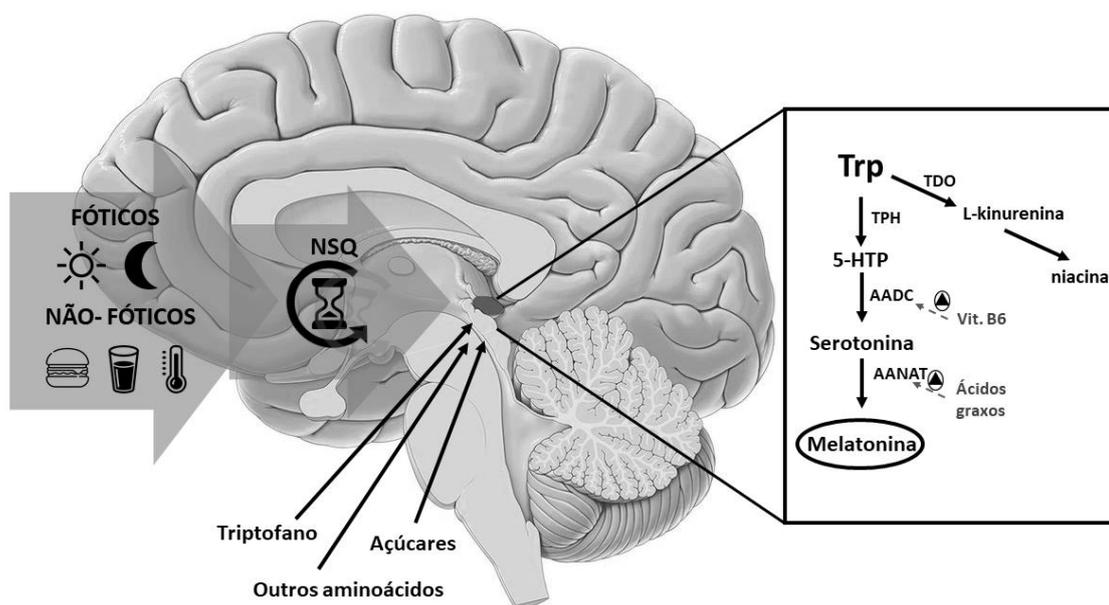
## INTRODUÇÃO

Vários estudos associaram o sono à incidência de doenças crônicas como obesidade, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2.<sup>1</sup> Por outro lado, o consumo de alimentos como leite, frutas frescas, vegetais, grãos integrais, fontes de proteínas com baixo teor de gordura, vitaminas do complexo B, minerais e carboidratos não refinados tem sido relacionado à qualidade do sono.<sup>2</sup> Entre esses alimentos, aqueles que afetam a disponibilidade de triptofano e a síntese de serotonina e melatonina podem interferir no ciclo sono-vigília.<sup>2</sup>

Quando a concentração de triptofano na corrente sanguínea aumenta, sua passagem pela barreira hematoencefálica é facilitada e, no cérebro, esse aminoácido é metabolizado seguindo duas vias principais: a via da quinurenina e a via do 5-hidroxitriptofano (figura 1).

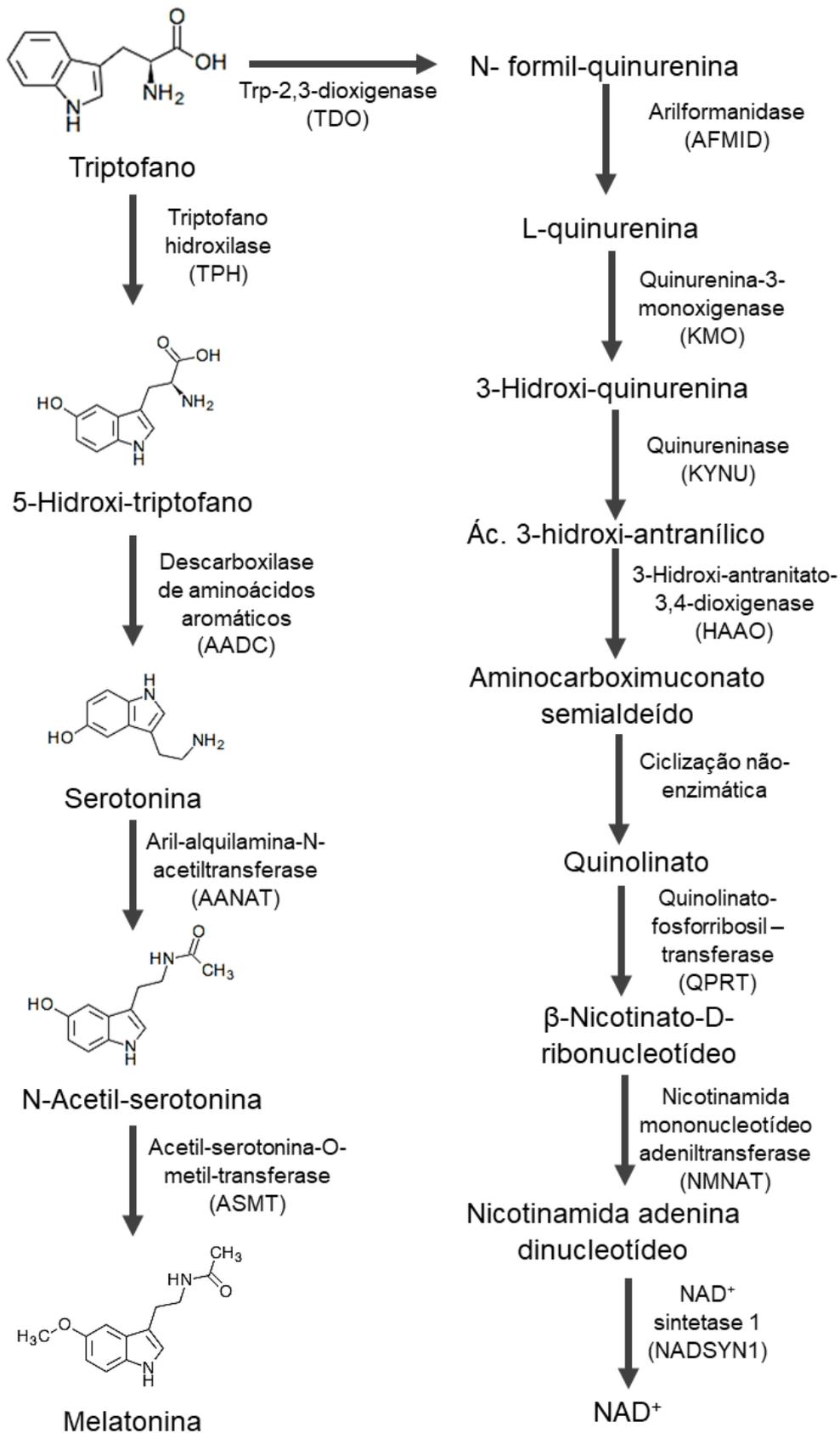
A enzima triptofano-2,3-dioxigenase (TDO) catalisa o primeiro passo da via da quinurenina (figura 2), onde o triptofano é convertido em niacina (vitamina B3).<sup>2,3</sup> A niacina, por sua vez, suprime a atividade da TDO,<sup>2</sup> priorizando o caminho da formação do 5-hidroxitriptofano (figuras 1 e 2). Nesse caminho, o triptofano é convertido em serotonina, que, por meio de um processo enzimático dependente de ácidos graxos,<sup>2,3</sup> é convertida em melatonina na glândula pineal,<sup>4</sup> e também em outras regiões do cérebro, como hipotálamo, hipocampo, cerebelo e estriado.<sup>2,5</sup>

**Figura 1.** Mecanismos pelos quais os componentes da dieta influenciam a síntese de serotonina e melatonina, conforme evidenciado pela literatura disponível no PubMed e Periódicos da Capes, entre 1998 e 2018. A enzima triptofano-2,3-dioxigenase (TDO) catalisa o primeiro passo da via da quinurenina onde o triptofano é convertido em niacina (vitamina B3). A niacina suprime a atividade da TDO, priorizando o caminho pelo qual a triptofano hidroxilase (TPH) converte o triptofano em 5-hidroxitriptofano, que é metabolizado em serotonina, por um processo enzimático dependente de ácidos graxos, e depois a serotonina é convertida em melatonina na glândula pineal.



Legenda: SCN: núcleo supraquiasmático; Trp: triptofano; 5-HTP: 5- hidroxitriptofano; TDO: triptofano-2,3-dioxigenase; TPH: triptofano-hidroxilase; AADC: L-aminoácido aromático descarboxilase; AANAT: arilalquilamina-N-acetiltransferase. Fonte: Preparado pelos autores a partir dos dados do estudo de Peuhkuri et al.<sup>2</sup>

Figura 2. Vias de biossíntese de melatonina e niacina a partir do triptofano em humanos.



Fonte: Preparado pelos autores com base no banco de dados KEGG.<sup>5</sup>

Como o ritmo circadiano é continuamente redefinido por sinais que podem ser classificados como fóticos ou não-fóticos no marcapasso do Núcleo Supra-Quiasmático (NSQ) (figura 1), pode haver uma conexão entre o sistema de temporização circadiano e o metabolismo.<sup>6-8</sup>

A alimentação é um sincronizador não-fótico do NSQ; portanto, há uma conexão entre o sistema de temporização circadiano e o metabolismo.<sup>9</sup> Com base no conceito de crono-nutrição, o ritmo circadiano de vigília/sono ainda pode ser influenciado pelo período do dia em que a comida foi ingerida.<sup>10</sup> As respostas metabólicas relacionadas à ingestão de alimentos (mesmo quando a mesma refeição é ingerida) são influenciadas pelo ritmo circadiano, o que significa que essas respostas são diferentes dependendo do momento em que cada refeição foi ingerida. Assim, uma dieta com restrição de tempo ideal poderia prevenir, por exemplo, distúrbios metabólicos.<sup>11</sup>

Embora o ritmo circadiano e a produção de melatonina sejam bem marcados em organismos jovens, eles não são totalmente funcionais em bebês,<sup>12,13</sup> nem em idosos.<sup>14</sup> Com base na premissa de que alguns componentes da dieta – especialmente o triptofano – influenciam a cronologia do sono, a cronobiologia e a crono-nutrição, eles se tornaram ferramentas úteis para entender a interferência dos mediadores neuro-hormonais na eficiência do sono nas várias fases da vida dos pacientes – de recém-nascidos a idosos. Isso pode ser evidenciado em estudos que demonstram uma melhora significativa no ritmo do sono ou do sono/vigília em pessoas e animais de diferentes faixas etárias, que foram alimentados com uma dieta proteica associada ou não à administração de formulações enriquecidas com triptofano ou melatonina em diferentes momentos.<sup>14-16</sup> Assim, o objetivo desta revisão integrativa foi avaliar como a ingestão de triptofano, por meio de fontes e suplementos alimentares, influencia o ritmo circadiano e a qualidade do sono de humanos e animais de diferentes faixas etárias.

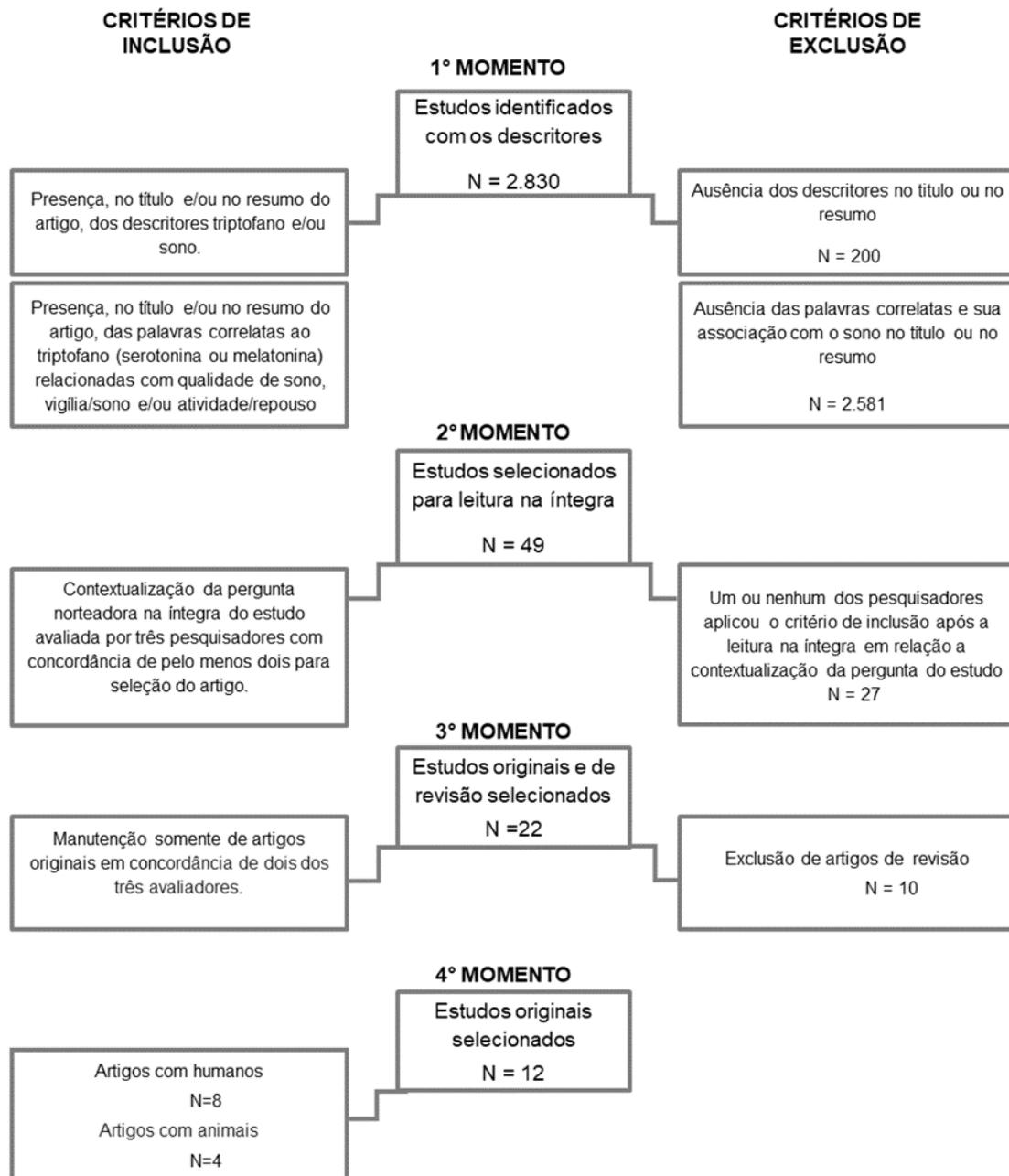
## MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão de literatura em que a análise e a síntese dos resultados foram estabelecidas pela seguinte questão norteadora: a ingestão de triptofano, por meio de fontes e suplementos alimentares, interfere no ritmo circadiano e na qualidade do sono?

Primeiramente, a revisão abrangeu o período entre 2018 e 2020 e consistiu na seleção de artigos científicos publicados entre janeiro de 1998 e junho de 2018 em português, inglês ou espanhol, por meio de uma pesquisa eletrônica na base de dados PubMed e no Portal de Periódicos da Capes. Os seguintes descritores foram utilizados para pesquisar o tópico: "triptofano", "sono" e "dieta", em combinação com o operador booleano AND.

Em segundo lugar, a análise dos artigos selecionados foi baseada em critérios de inclusão e exclusão que englobavam quatro pontos: 1º - Análise dos descritores no título e no resumo do artigo; 2º - Contextualização da questão norteadora no artigo como um todo; 3º - Avaliação do tipo de estudo; e 4º - Divisão de estudos (humanos e / ou animais). Para minimizar erros ou omissões, os artigos foram selecionados de forma independente por dois pesquisadores, sendo então avaliados por uma terceira pessoa. Assim, dos 2.830 artigos encontrados na busca eletrônica, 49 foram considerados adequados para a análise. Dos 22 artigos que permaneceram após uma seleção adicional, 10 foram excluídos por serem artigos de revisão. Dos 12 artigos que permaneceram no estudo, oito foram realizados em humanos e quatro em animais (figura 3). Todos os artigos selecionados foram publicados em periódicos indexados e revisados por pares com altos fatores de impacto (valor médio de 4,09).

Figura 3. Fluxograma do processo de seleção para a revisão de literatura sobre “Dieta rica em triptofano pode influenciar a qualidade do sono em várias fases da vida”, disponível no PubMed e no Portal de Periódicos da Capes, entre 1998 e 2020.



Fonte: Preparado pelos autores do processo de estudo.

Por fim, os 12 artigos selecionados passaram por mais uma forma de análise e síntese para que os dados pudessem ser extraídos. Esta análise consistiu em identificar a finalidade de cada estudo, o tipo de população e idade do grupo estudado, a estratégia utilizada no ensaio clínico (intervenções e duração do estudo) e os resultados obtidos.

Os resultados desta revisão integrativa estão descritos em dois gráficos separados, um para estudos em humanos (quadro 1) e outro para animais (quadro 2).

**Quadro 1.** Características dos artigos em humanos (lactentes, adultos e idosos) analisados para a revisão da literatura sobre “Triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?” disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018.

| Parte A: Artigos com humanos                       |  |  |   |  |
|--|--|--|---|--|
| Autores/<br>Ano/Origem                             | Objetivos  | Amostra  | Intervenção   | Síntese de Resultados  |
| Voderholzer et al., 1998 <sup>19</sup><br>Alemanha | Analisar os efeitos polissonográficos agudos da depleção do triptofano e indução de mudanças semelhantes no EEG do sono, como observado em pacientes deprimidos. | 12 voluntários saudáveis.<br><u>Idade:</u> 36±11 anos (seis homens) e 32±8 anos (seis mulheres). | <p><b>Análise do triptofano:</b><br/><u>A partir do 3º dia até o meio dia do 4º dia:</u> dieta com baixa proteína (160 mg de triptofano, 18,6 g de proteína).<br/><u>Quarto dia às 18h:</u> mistura de aminoácidos desprovida de triptofano (<u>depleção de triptofano</u>) ou contendo 2,3 g de triptofano (<u>depleção placebo</u>).</p> <p><b>Avaliação do sono:</b><br/>Polissonografia durante 4 dias: 1º dia – adaptação; 2º dia – controle do sono; 3º e 4º dias – associada à depleção do triptofano na dieta ou à depleção placebo.</p> <p><b>Análises bioquímicas:</b><br/>Análise dos níveis de triptofano livre no plasma por HPLC.</p> | <p><b>Em relação ao triptofano:</b><br/>Na depleção de triptofano este aminoácido diminuiu 85% enquanto na depleção placebo este aumentou em 144%.</p> <p><b>Em relação ao sono:</b><br/>Após a depleção do triptofano, mas não na depleção placebo, houve diminuição do sono não-REM, do estágio 2, aumento da % de despertar e da movimentação dos olhos rápidos (REM) em comparação com a linha de base no EEG do sono. Latência REM não foi alterada, no entanto, o primeiro e o segundo intervalos do período REM foram significativamente menores após a depleção de triptofano.</p> |

**Quadro 1.** Características dos artigos em humanos (lactentes, adultos e idosos) analisados para a revisão da literatura sobre “Triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?” disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte A: Artigos com humanos                  |   |   |  |   |
|---|---|---|--|---|
| Autores/<br>Ano/Origem                        | Objetivos   | Amostra   | Intervenção  | Síntese de Resultados   |
| Arnulf et al.,<br>2002 <sup>7</sup><br>França | Avaliar os efeitos de uma rápida deficiência do triptofano, no meio da manhã, sobre o sono na noite seguinte. | 18 estudantes saudáveis: 11 mulheres e 7 homens<br><u>Idade:</u> 18-38 anos (média: 26±5,9 anos). | <p><b>Análise do triptofano:</b><br/> <u>Dois primeiros dias:</u> dieta com baixo teor de triptofano em casa.<br/> <u>Terceiro dia:</u> administração (duplo cego) de aminoácidos livres de triptofano ou placebo no período da manhã. Na metade da tarde, ingestão de alimentos com baixo teor de triptofano até às 21h.<br/> <u>Quarto dia:</u> às 9h30 foi oferecido café da manhã rico em triptofano.<br/> <u>Por mais 7 dias:</u> o procedimento estabelecido no terceiro dia foi repetido.</p> <p><b>Avaliação do sono:</b><br/>           Polissonografia: início do registro no terceiro dia às 23h e término do registro no quarto dia às 07h30.</p> <p><b>Análises bioquímicas:</b><br/>           Análise do triptofano plasmático no terceiro dia (em jejum, até a metade da tarde e noturna) por HPLC e<br/>           Análise das concentrações diurna e noturna de 6-sulfatoximetatonina (6-SM) na urina no início no terceiro dia (à noite) e término no quarto dia (9h)</p> | <p><b>Em relação ao triptofano:</b><br/>           Houve redução de 77% de triptofano plasmático, 5h após a ingestão de aminoácidos livres de triptofano, mas, após 11h, a concentração de triptofano aumentou 41% da linha de base.</p> <p><b>Em relação ao sono:</b><br/>           A fragmentação do sono aumentou 58%. Os despertares por hora/sono durante o período de placebo foram de 4,2±0,4 e passaram para 6,3±0,9 durante a depleção rápida de triptofano.<br/>           A latência do sono REM foi maior durante a depleção rápida de triptofano do que durante o período placebo, com diferença média de 26 minutos.<br/>           Os estágios 1-2 do sono não-REM durante o período placebo foi de 29±4 min vs 49±9min durante a depleção rápida de triptofano. A densidade de REM foi aumentada durante a depleção rápida de triptofano (12,3±2,1%) em comparação com o período de placebo (8,5 ± 1,5%).</p> <p><b>Em relação à bioquímica:</b><br/>           Os níveis de excreção de 6-sulfatoximetatonina durante a noite aumentaram em comparação com o dia, sendo de 5,2±1 µg durante o dia e 20,2±3,3 µg durante a noite no período placebo e durante a depleção rápida de triptofano, estes foram de 5,9± 0,8 µg durante o dia e 16±1,2 µg durante a noite.</p> |

**Quadro 1.** Características dos artigos em humanos (lactentes, adultos e idosos) analisados para a revisão da literatura sobre “Triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?” disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte A: Artigos com humanos                        |   |  |   |   |
|---|---|--|---|---|
| Autores/<br>Ano/Origem                              | Objetivos   | Amostra  | Intervenção   | Síntese de Resultados   |
| Markus et al.,<br>2005 <sup>18</sup><br><br>Holanda | Avaliar se o consumo noturno da proteína lactoalbumina enriquecida com triptofano aumenta a relação entre triptofano no plasma e a soma dos outros aminoácidos neutros (Trp/LNAA) e melhora o estado de alerta e o desempenho na manhã após o sono em indivíduos com queixas de sono. | <p><u>Amostra inicial:</u><br/>235 estudantes triados por meio do questionário. Após análise do quartil mais alto (bom dormidores) e do quartil mais baixo (mal dormidores) determinou-se a amostra final de 28 estudantes.</p> <p><u>Amostra final:</u><br/>14 participantes (7 homens e 7 mulheres do grupo “mal dormidores”) com idade entre 22 ± 2 anos e 14 participantes (7 homens e 7 mulheres do grupo “bons dormidores”) com idade entre 22 ± 3 anos.</p> | <p><b>Análise do triptofano:</b><br/><u>Dieta isoenergética (padrão):</u> com 325 kcal (13% de proteína, 86% de carboidrato e 1% gordura).<br/><u>Dieta experimental (padrão + milk shake):</u> milk shake acrescido a outras fontes de proteína (20 g de proteína <math>\alpha</math>-lactoalbumina (<math>\alpha</math>-LAC) enriquecida com triptofano (4,8 g/100 g de triptofano)<br/><u>Dieta placebo (padrão + milk shake):</u> milk shake com 20 g (1,4 g/100g triptofano) e caseinato de sódio</p> <p><b>Avaliação do sono/ sonolência/atenção:</b><br/>Duas noites no laboratório para avaliar: desempenho comportamental, atenção durante uma tarefa de desempenho contínuo (através de medidas cerebrais (potencial relacionado ao evento cerebral (ERP) por meio de EEG) e sonolência.</p> <p><b>Análises bioquímicas:</b><br/>Análise dos LNAA por HPLC.</p> | <p><b>Em relação ao triptofano:</b><br/>Houve aumento significativo de 130% da razão Trp/LNAA 2h após a ingestão noturna de uma dieta padrão enriquecida com <math>\alpha</math>-LAC.</p> <p><b>Em relação sono/sonolência/ atenção:</b><br/>Os indivíduos tiveram menos sono pela manhã após a ingestão noturna de <math>\alpha</math>-LAC do que após a ingestão de placebo. A sonolência reduziu de forma modesta, mas significativa.<br/>O tempo de reação (TR) foi menor somente no grupo “mal dormidores” durante o segundo bloco e maior no final da tarefa durante o terceiro bloco após a dieta <math>\alpha</math>-LAC, enquanto não houve diferenças significativas após a dieta placebo. Assim, houve melhora dos processos de atenção sustentada pelo cérebro na manhã seguinte e, este foi acompanhado por um melhor desempenho comportamental, mas somente no grupo de “mal dormidores”.</p> |

**Quadro 1.** Características dos artigos em humanos (lactentes, adultos e idosos) analisados para a revisão da literatura sobre “Triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?” disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte A: Artigos com humanos                          |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| Autores/<br>Ano/Origem                                | Objetivos   | Amostra   | Intervenção   | Síntese de Resultados   |
| Aparicio et al.,<br>2007 <sup>17</sup><br><br>Espanha | Estudar os efeitos sobre os ciclos de repouso-atividade em lactentes de 12 a 20 semanas que receberam leite nos períodos de luz e de escuridão acrescido de diferentes concentrações de triptofano. | 18 lactentes saudáveis de ambos os sexos.<br><br><u>Idade:</u> entre 12 semanas (período no qual os primeiros sinais de ritmos biológicos começam a se fazer presentes) e 20 semanas (período no qual eles já estão bem estabelecidos). | <b>Análise do triptofano:</b><br>Administração de três diferentes fórmulas lácteas acrescidas de triptofano:<br><u>Primeira semana (controle):</u><br>Formulação controle (leite infantil comercial + 1,5 g de triptofano/100 g de proteína por 24h).<br><u>Segunda semana (controle inverso):</u> Formulação controle das 18h às 06h + Formulação enriquecida (leite infantil comercial + 3,4 g de triptofano/100 g de proteína) das 06h às 18h.<br><u>Terceira semana (experimental):</u> Formulação controle das 06h às 18h e Formulação enriquecida das 18h às 06h.<br><br><b>Avaliação do sono:</b><br>Diário do sono; Actigrafia com análise semanal dos registros<br><br><b>Análises bioquímicas:</b><br>Análise dos metabólitos de catecolaminas e serotonina na urina. | <b>Em relação ao triptofano:</b><br>Semana controle: os lactentes receberam 1,5% de triptofano (durante o dia e a noite);<br>Semana experimental: 2,22% (média ponderada) sendo 1,5% durante o dia e 3,4% durante a noite; Semana de controle inverso: média de 2,72%, sendo 3,4% durante o dia e 1,5% durante a noite.<br><br><b>Em relação ao sono:</b><br>Os lactentes dormiram mais, tiveram melhor eficiência do sono, mais tempo de imobilidade e menos movimentos noturnos e episódios de vigília somente quando receberam a dieta baixa de triptofano durante o dia e a alta durante a noite<br><br><b>Em relação aos dados bioquímicos:</b><br>Houve aumento do ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) e do 5-HTP na urina de lactentes recebendo altas quantidades de triptofano durante a noite. |

**Quadro 1.** Características dos artigos em humanos (lactentes, adultos e idosos) analisados para a revisão da literatura sobre “Triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?” disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte A: Artigos com humanos                        |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| Autores/<br>Ano/Origem                              | Objetivos  | Amostra  | Intervenção  | Síntese de Resultados   |
| Cubero et al.,<br>2009 <sup>12</sup><br><br>Espanha | Avaliar se a administração de cereais enriquecidos com nutrientes facilitadores do sono poderia ajudar a melhorar o sono de lactentes que apresentavam distúrbios do sono durante a noite. | 30 lactentes com distúrbios do sono (mais de três despertares noturnos).<br><br><u>Idade:</u> entre 8 a 16 meses | <p><b>Análise do triptofano:</b><br/> <u>Cereal facilitador do sono:</u> cereal padrão com 75 mg de triptofano por 100 g de produto, acrescido de 150 mg de triptofano (concentração final de triptofano de 225 mg por 100 g de produto), 5,3 mg de adenosina-5'-P e 6,3 mg de uridina-5'-P, por 100 g de produto. Combinações de leite em pó e cereais, na ceia, foram administradas em três semanas seguidas por duas semanas de intervalo, totalizando 5 semanas.<br/> <u>Semana de controle (1ª semana-vermelho):</u> leite em pó padrão + 231,5 mg de triptofano, 5,0 mg de uridina-5'-P e 2,6 mg de adenosina-5'-P, por 100 g de produto e cereais padrão.<br/> <u>Semana de intervalo:</u> administração de leite padrão e o cereal padrão.<br/> <u>Semana experimental - sono de cereais (2ª semana-verde):</u> leite em pó padrão (= semana controle) e a formulação do cereal facilitador do sono.<br/> <u>Semana de intervalo:</u> administração de leite padrão e o cereal padrão.<br/> <u>Semana experimental - sono de cereais e leite (3ª semana-azul):</u> leite em pó (480 mg de triptofano, 8,8 mg de uridina-5'-P e 7,6 mg de adenosina-5'-P por 100g de produto) e do cereal facilitador do sono.</p> <p><b>Avaliação do sono:</b><br/> <u>Diário do sono e Actigrafia</u></p> | <p><b>Em relação ao sono:</b><br/>         Houve alterações significativas no grupo azul em relação ao grupo controle nos parâmetros (i) minutos de sono real do lactente no berço durante a noite; (ii) tempo em que o lactente está dormindo, incluindo o número de despertares; (iv) minutos de imobilização durante o período noturno; (v) tempo na cama durante o período noturno; e (vii) latência do sono da actimetria.</p> |

**Quadro 1.** Características dos artigos em humanos (lactentes, adultos e idosos) analisados para a revisão da literatura sobre “Triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?” disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte A: Artigos com humanos                       |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
| Autores/<br>Ano/Origem                             | Objetivos  | Amostra   | Intervenção  | Síntese de Resultados   |
| Bravo et al.,<br>2013 <sup>21</sup><br><br>Espanha | Analisar se o consumo de cereais enriquecidos com triptofano, pode ajudar na reconsolidação do ciclo sono/vigília e contrabalançar depressão e ansiedade | 35 voluntários.<br><br><u>Idade:</u> 55-75 anos | <p><b>Análise do triptofano:</b><br/> <u>Primeira semana (controle):</u> consumo de cereais padrão (22,5 mg de triptofano em 30 g de cereais por dose) no café da manhã e no jantar;<br/> <u>Segunda semana (tratamento):</u> consumo de cereais padrão (60 mg de triptofano em 30 g de cereais por dose) no café da manhã e no jantar;<br/> <u>Terceira semana (pós-tratamento):</u> consumo de dieta habitual, sem cereais.</p> <p><b>Avaliação do sono:</b><br/> <u>Actigrafia</u> nas três semanas para avaliar: tempo na cama, a diferença entre o início do sono e o despertar final, tempo real de sono, latência do sono, eficiência do sono, número de despertares, tempo de imobilização, atividade total e índice de fragmentação.</p> <p><b>Análises bioquímicas:</b><br/> Análise dos metabólitos de melatonina (6-sulfatoximelatonina) e de serotonina (ácido 5-hidroxi-indolacético) na urina e análise da capacidade antioxidante total.</p> | <p><b>Em relação ao sono:</b><br/> O consumo de cereais contendo a dose mais elevada de triptofano aumentou significativamente a eficiência do sono, o tempo de sono real, o tempo de imobilidade em relação ao controle e pós-tratamento. Já a latência do sono, o despertar, a atividade total e o índice de fragmentação foram inferiores aos valores de controle. Os valores observados na terceira semana foram semelhantes aos valores da semana controle.</p> <p><b>Em relação à bioquímica:</b><br/> Os níveis urinários de 6-sulfatoximelatonina, ácido 5-hidroxi-indolacético e capacidade anti-oxidante total urinária também aumentaram, respectivamente, após a ingestão de cereais enriquecidos com triptofano.</p> |

**Quadro 1.** Características dos artigos em humanos (lactentes, adultos e idosos) analisados para a revisão da literatura sobre “Triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?” disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte A: Artigos com humanos                   |  |   |  |   |
|--|--|---|--|---|
| Autores/<br>Ano/Origem                         | Objetivos  | Amostra   | Intervenção  | Síntese de Resultados   |
| Wada et al.,<br>2013 <sup>6</sup><br><br>Japão | Investigar se uma combinação de café da manhã rico em triptofano com exposição à luz solar e à luz incandescente à noite, poderia aumentar a secreção de melatonina e estimular tempos de sono mais precoce. | 63 homens pertencentes a um clube de futebol universitário divididos em três grupos.<br><br><u>Idade:</u> 19-22 anos. | <p><b>Análise do triptofano e exposição à luz:</b><br/>G1 (n=20), sem intervenção; G2 (n=22), café da manhã com alimentos ricos em proteínas e em vitamina B6 + exposição solar após o café da manhã; G3 (n=21), café da manhã igual a G2 + exposição solar após café da manhã + exposição à luz incandescente à noite.<br/>Todos os participantes do grupo G1 e G2 usaram lâmpadas fluorescentes para a iluminação à noite e ao grupo G3 foi acrescentada lâmpada incandescente.<br/>Estabeleceu-se escore de implementação para:<br/><u>exposição a luz solar</u> = a soma de dias com café da manhã com alto teor protéico e exposição à luz solar &gt; 30 minutos;<br/><u>exposição noturna à luz incandescente</u> = média de horas por noite, durante o período da intervenção (30 dias).<br/>Os participantes que marcaram maior taxa de implementação foram considerados “grupo de alta implementação” e os com baixa taxa “grupo de baixa implementação”.</p> <p><b>Avaliação do sono:</b><br/><u>Diário do sono, Questionários:</u> período antes e um mês após intervenção: escala do tipo diurno (Torsvall e Åkerstedt), questões sobre hábitos de sono e hábitos alimentares, e Questionário de Frequência Alimentar, Questionário (autoavaliação): período imediatamente e um mês após intervenção: - primeiro ponto: dias em um mês de intervenção que seguiram as recomendações sobre o conteúdo do café da manhã; - segundo ponto: exposição ao sol após o café da manhã; - terceiro ponto: uso de lâmpadas que emitiam luz à noite.</p> <p><b>Análises bioquímicas:</b><br/>Análise de melatonina em amostras de saliva utilizando um kit ELISA. As amostras foram coletadas em 30 participantes (10 de cada grupo) no dia anterior à intervenção, em 15 dias de intervenção (ponto médio) e no último dia da intervenção.</p> | <p><b>Em relação ao sono:</b><br/>No G3, houve uma correlação positiva significativa entre o total de horas que os participantes passaram à noite com luz incandescente e a frequência de sentir-se sonolento durante a última semana.</p> <p><b>Em relação aos dados bioquímicos:</b><br/>A concentração salivar de melatonina do G3 foi significativamente maior que a do G1 e G2 nas amostragens salivares combinadas no ponto médio da intervenção e no dia anterior ao último dia da intervenção de um mês, enquanto não foram encontradas diferenças significativas no dia imediatamente anterior ao início da intervenção. O G3, o “grupo de alta implementação” mostrou uma concentração maior de melatonina salivar no ponto médio da intervenção do que o “grupo de baixa implementação”.</p> |

**Quadro 1.** Características dos artigos em humanos (lactentes, adultos e idosos) analisados para a revisão da literatura sobre “Triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?” disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte A: Artigos com humanos                 |   |  |  |   |
|--|---|--|--|---|
| Autores/<br>Ano/Origem                       | Objetivos   | Amostra  | Intervenção  | Síntese de Resultados   |
| Yanamoto et al., 2018 <sup>20</sup><br>Japão | Analisar a correlação entre a adesão ao Guia Alimentar Japonês e a qualidade do sono. | 155 estudantes japoneses universitários (77 mulheres e 78 homens)<br><br>Idade: média de 20 anos | <p><b>Análise do triptofano:</b><br/>Um questionário autoadministrado de histórico de dieta (DHQ) foi usado para avaliar o comportamento alimentar, a frequência e a quantidade de 110 alimentos consumidos, como grãos e suplementos alimentares, por um dia durante o mês anterior. Uma pontuação do Guia Alimentar, variando de 0 a 70, foi calculada a partir de 7 categorias da pirâmide alimentar japonesa, sendo baseada nos resultados do DHQ. Os participantes foram divididos em três grupos: Grupo T1 (n=57), com pontuação de 22 a 37 pontos; Grupo T2 (n=47), pontuação de 38 a 43 pontos e Grupo T3 (n=51), pontuação de 44 a 62 pontos.</p> <p><b>Avaliação do sono:</b><br/>Para acessar a autoavaliação da Matutividade-Vespertinidade foi utilizada uma versão japonesa do Questionário de Matutividade-Vespertinidade de Horne-Östberg (MEQ). Para avaliação da qualidade do sono, foi utilizada uma versão japonesa do Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI).</p> | <p><b>Em relação ao triptofano:</b><br/>Uma pontuação mais alta no Guia Alimentar indicou maior consumo de fontes de triptofano, como carnes, peixes, ovos, derivados de soja, leite, laticínios e frutas.</p> <p><b>Em relação ao sono:</b><br/>Foi encontrada uma correlação positiva entre maior qualidade da dieta habitual (avaliada pela adesão à pirâmide alimentar japonesa) e melhor qualidade do sono medida pelo MEQ. No entanto, quando a pontuação do PSQI foi usada como uma variável contínua, a correlação diminuiu significativamente.</p> |

Fonte: elaborado pelos autores, a partir dos dados do estudo.

**Quadro 2.** Características dos artigos em animais (ratos e pombas) analisados para a revisão da literatura sobre “triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?”, disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018.

| Parte B: Artigos com animais                                |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| Autores/ Ano/Origem   | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem   |
| <p>Minet-Ringuet et al., 2004<sup>8</sup></p> <p>França</p> | <p>Medir o potencial de uma dieta enriquecida com <math>\alpha</math>-lactalbumina para melhorar a recuperação do sono durante a realimentação em ratos adultos cuja duração do sono foi anteriormente reduzida em 4 dias devido restrição calórica total.</p> | <p>18 ratos machos adultos Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)</p> | <p><b>Análise do triptofano:</b><br/>Três dietas semissintéticas foram utilizadas, após 10 dias de pós-operatório:</p> <p>1-Dieta (P14) = P14 (dieta AIN-93M modificada) + 140 g/kg de proteínas do leite integral (14% de proteína).</p> <p>2-Dieta (P30) = P30 + 300 g/kg de proteínas do leite integral (30% de proteína).</p> <p>3-Dieta (P30-<math>\alpha</math>-LAC) = P30 + 300 g/kg de proteínas do leite integral (30% de proteína) ou extrato de proteína láctea enriquecido com <math>\alpha</math>-lactalbumina (&gt; 40%).</p> <p>Períodos de oferta das dietas:<br/><u>Período controle</u> - dieta P14 com acesso limitado (55% das necessidades diárias). Início da dieta às 18h, uma hora antes de as luzes se apagarem, disponível durante todo o período da noite. Os demais 45% foram disponibilizados entre 10h e 12h do dia seguinte.<br/><u>Período de restrição alimentar</u> (FR): após o período de controle, os ratos foram submetidos a 4 dias de restrição alimentar total.<br/><u>Período de re-alimentação</u>: realimentação dos ratos durante 6 dias com dieta P14, P30 e P30- <math>\alpha</math>-LAC. Neste período todos os ratos ingeriram a mesma quantidade para avaliar a qualidade da dieta na melhora do sono.</p> <p><b>Avaliação do sono ou ritmo circadiano:</b><br/><u>Eletroencefalograma (EEG)</u>: introdução de eletrodos corticais para discriminação entre os estados de sonolência, vigília (W), ondas lentas sono (SWS) e sono paradoxal (PS).<br/>A duração das fases do sono foi estabelecida em <math>\pm</math> 10s.</p> | <p><b>Em relação ao sono</b><br/><u>Período de restrição alimentar:</u><br/>Neste período a duração de W aumentou duas vezes e houve diminuição de SWS e PS para 63 e 49,8% dos valores basais, respectivamente. Houve redução no tempo gasto em PS e este foi afetado principalmente por um número menor de ocorrências de PS. A restrição alimentar contribuiu para o aumento significativo do período de latência antes da primeira ocorrência de um episódio de SWS ou PS.<br/>Após 3-4 dias de restrição calórica total, houve redução da duração total do sono para 50% e um aumento de 1,9 vezes na latência do sono.</p> <p><u>Período de realimentação</u><br/>O tempo gasto em SWS e W foi totalmente recuperado no primeiro dia de realimentação nos ratos com dieta P30-<math>\alpha</math>LAC. Já nos ratos P14 e P30, o tempo gasto em SWS e W não retornou aos valores de controle até 4-6 dias de realimentação, e foi melhor com a dieta P30 do que com a dieta P14. Não houve recuperação de PS.<br/>A recuperação do sono ocorreu de forma progressiva em ratos alimentados com 14% ou 30% de proteína do leite integral, porém foi instantânea em ratos realimentados com 30% de <math>\alpha</math>-lactoalbumina.</p> |

**Quadro 2.** Características dos artigos em animais (ratos e pombas) analisados para a revisão da literatura sobre “triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?”, disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte B: Artigos com animais                    |  |  |   |   |
|---|--|--|---|---|
| Autores/ Ano/Origem                             | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem   | Autores/ Ano/Origem   |
| Garau et al., 2006 <sup>14</sup><br><br>Espanha | Avaliar os efeitos da ingestão de triptofano no ritmo circadiano de atividade/repouso e a expressão de c-Fos no Núcleo Supraquiasmático em pombos jovens e velhos. | 42 pombas ( <i>Streptopelia risória</i> )<br><br><u>Idade:</u> jovens - 6 meses (130g) e idosas 8-10 anos, (170g). | Os animais foram divididos em grupos jovens (n=21) e idosos (n=21), sendo controlados em relação a temperatura, umidade, ciclo claro/escuro de 12/12 h (luzes acesas às 08h diariamente), alimentados com sementes de aves e água da torneira <i>ad libitum</i> .<br><br><b>Em relação à análise do triptofano:</b><br><u>1º dia duas horas antes do início do período escuro:</u> administração oral de veículo (metilcelulose a 3% em solução salina), L-triptofano (100 e 240mg/kg) ou melatonina (2,5 e 5mg/kg) dose única, por cânula esofágica em cada animal.<br>Após 3 dias administração por cânula esofágica:<br><u>Animais controles:</u> administração de veículo (metilcelulose a 3% em solução salina) em três animais jovens e três velhos.<br><u>Animais experimentais:</u> administração de L-triptofano (240mg/kg) em três animais jovens e três velhos ou melatonina (5mg/kg) em três jovens e três velhos.<br><br><b>Em relação ao sono ou ritmo circadiano:</b><br><u>Actigrafia</u> para detectar a atividade motora dos animais durante 25 dias para analisar os efeitos do L-triptofano e da melatonina em diferentes doses em seis animais jovens e seis idosos.<br><br><b>Em relação imunohistoquímica:</b><br>Uma hora após as luzes apagadas, os animais foram operados. Os cérebros foram removidos e pós-fixados durante a noite a 4°C, cortados em fatias sagitais de 40 mm de espessura antes do processamento imunohistoquímico. Seções em série de cada cérebro foram imunocoradas para c-fos no hipotálamo anterior (incluindo núcleo supra-quiasmático- NSQ). | <b>Em relação ao triptofano e à melatonina:</b><br>As duas concentrações de triptofano (100 e 240 mg/kg) diminuíram a atividade noturna das pombas jovens em relação ao controle; já para as concentrações de melatonina (2,5 e 5 mg/kg) essa redução foi semelhante nas duas doses. Nos animais idosos, tanto para o triptofano quanto para a melatonina, apenas a dose elevada causou reduções significativas na atividade noturna quando comparada ao controle.<br><br><b>Em relação ao sono ou ritmo circadiano:</b><br>O tempo total de sono foi reduzido e o número de surtos de vigília foi aumentado em animais velhos.<br>Nas pombas idosas, as concentrações mais altas de triptofano (240 mg/Kg) e de melatonina (5 mg/kg) aumentaram a amplitude do ciclo de atividade-repouso; aumentaram também a eficiência do sono, resultado de um aumento nas horas de sono e uma redução do número de vigília.<br><br><b>Em relação histoquímica:</b><br>A imunocoloração basal para a imunorreatividade de c-Fos no hipotálamo anterior (incluindo SCN) de pombos idosos foi inferior aos animais jovens. Após triptofano (240 mg/kg) e melatonina (5 mg/kg) tanto em pombos jovens e velhos, a imunocoloração basal para c-Fos diminuiu. |

**Quadro 2.** Características dos artigos em animais (ratos e pombas) analisados para a revisão da literatura sobre “triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?”, disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte B: Artigos com animais                      |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
| Autores/ Ano/Origem                               | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem   |
| Delgado et al., 2013 <sup>22</sup><br><br>Espanha | Avaliar o efeito do consumo de um produto nutracêutico à base de cereja, com níveis elevados de triptofano, serotonina e melatonina, sobre o ritmo de atividade/repouso de animais de hábitos noturnos e diurnos, além da relação com os níveis séricos de melatonina e glicose. | Ratos machos Wistar ( <i>Rattus norvegicus</i> )<br><br><u>Idade:</u> entre 6 e 7 meses (jovens, n=16) e 18 a 20 meses (idosos, n=16)<br><br>Pombas fêmeas e machos ( <i>Streptopelia risória</i> )<br><br><u>Idade:</u> de 4 e 5 anos (jovens, n=16) e 12 a 14 anos (idosos, n=16). | <b>Análise do triptofano:</b><br>Foram divididos dois grupos (controle e tratados) de acordo com a faixa etária.<br>- Grupo controle - recebeu água da torneira e alimentação <i>ad libitum</i> .<br>- Grupo tratamento – recebeu 27,85 g da mistura nutracêutica diluída em 250 ml de água durante 10 dias consecutivos.<br><br><b>Avaliação do sono ou ritmo circadiano:</b><br>Actigrafia para detectar a atividade dos animais durante os 10 dias de tratamento e até 3 dias após seu término.<br><br><b>Análises bioquímicas:</b><br><u>Análise da melatonina plasmática</u> circulante na acrofase do ritmo da melatonina em cada espécie. As amostras foram coletadas uma hora após as luzes acesas, uma hora antes das luzes apagadas e à 1h30 (ponto de tempo perto da acrofase da melatonina). | <b>Em relação ao triptofano, à serotonina e à melatonina:</b><br>No grupo controle, os níveis de melatonina sérica foram maiores nos animais jovens que nos velhos e foram ainda maiores nos animais jovens que nos velhos do grupo tratamento. Após o consumo do produto nutracêutico a concentração de serotonina aumentou em ambas as espécies e nos grupos em relação à idade.<br><br><b>Em relação ao sono ou ritmo circadiano:</b><br>A atividade diurna, no grupo tratamento, de ambos os grupos e em ambas as idades ficou diminuída. Houve aumento significativo das atividades noturnas em ratos jovens e velhos; efeito oposto foi encontrado em pombas jovens e velhas. Houve restauração da amplitude do ritmo de atividade nos animais velhos em relação aos animais jovens não tratados. |

**Quadro 2.** Características dos artigos em animais (ratos e pombas) analisados para a revisão da literatura sobre “triptofano no ciclo vigília/sono em diferentes fases da vida: prevenção ou tratamento?”, disponível no PubMed e no Portal de Periódicos Capes, entre 1998 e 2018. (Cont.)

| Parte B: Artigos com animais                      |   |  |   |  |
|---|---|--|---|--|
| Autores/ Ano/Origem                               | Autores/ Ano/Origem   | Autores/ Ano/Origem  | Autores/ Ano/Origem   | Autores/ Ano/Origem  |
| Milagres et al., 2014 <sup>15</sup><br><br>Brasil | Avaliar a concentração de melatonina no leite coletado durante a ordenha à noite e avaliar seu efeito com ou sem suplementação de triptofano na qualidade do sono em ratos adultos. | 10 vacas holandesas, utilizadas para ordenhar.<br><br><u>Idade:</u> 3 a 7 anos (peso médio de 580kg)<br><br>32 ratos adultos, machos (Wistar).<br><br><u>Idade:</u> 65 dias de vida (peso entre 300 e 350g). | <b>Análise do triptofano e da melatonina:</b><br>Ratos foram divididos em quatro grupos (n= 8):<br><u>Grupo controle:</u> recebeu dieta AIN-93M;<br><u>Grupos tratamentos (grupos 1, 2 e 3):</u> dieta contendo leite da ordenha da vaca coletados em diferentes horários por 28 dias. Grupo1(M2h): às 02h; Grupo2(M15h): às 15h e, Grupo3(M2hT): às 02h + suplementação de triptofano (125 mg/dia).<br><br><b>Avaliação do sono:</b><br><u>Análise da 6-sulfatoximelatonina:</u> medida indireta (alternativa ao uso da actigrafia) para o controle do ritmo circadiano<br><u>Análise da melatonina plasmática:</u> medida indireta correlação com o tempo de sono.<br><br><b>Análises bioquímicas:</b><br><u>Determinação da concentração de melatonina no leite de vaca:</u> Formulações M15h, M2h e M2hT<br>Análise 6-sulfatoximelatonina na urina dos ratos (48h) por ELISA. | <b>Em relação ao triptofano e a melatonina:</b><br>Houve uma diferença significativa entre os tempos de ordenha e a concentração de melatonina, sendo que a concentração no leite obtido às 2h foi de 39,43 pg/mL e naquele obtido às 15h foi de 4,03 pg/mL.<br><br><b>Em relação ao sono:</b><br>Observou-se que os níveis de melatonina no sangue e os valores de 6-sulfatoximelatonina urinário no grupo M15h e no grupo controle foram similares. No entanto, nos grupos M2h e M2hT, a concentração de melatonina no sangue e os níveis de 6-sulfatoximelatonina na urina foram maiores. |

Fonte: elaborado pelos autores, a partir dos dados do estudo.

## RESULTADOS

A pesquisa retornou um total de 2.830 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 22 artigos na seleção. Dez deles foram então excluídos por serem artigos de revisão. Assim, 12 artigos permaneceram no estudo, sendo oito realizados em humanos e quatro em animais.

Os quadros 1 (em humanos) e 2 (em animais) mostram detalhes sobre o autor, ano, origem do estudo, objetivo, amostra, estratégia empregada e a síntese dos resultados obtidos. Os estudos em humanos aqui avaliados foram realizados entre 1998 e 2018, e os realizados em animais ocorreram entre 2004 e 2014.

Dos oito estudos realizados em humanos, dois foram realizados em crianças,<sup>12,17</sup> cinco em adultos<sup>6,7,18-20</sup> e um em idosos<sup>21</sup> (quadro 1). Dos quatro estudos realizados em animais, dois avaliaram animais adultos<sup>8,15</sup> e os outros dois foram realizados em animais jovens e idosos<sup>14,22</sup> (quadro 2).

Em todos os estudos, a administração de uma dieta com alguma fonte de triptofano (leite, cereais, cerejas frescas ou em pó ou suplementação de  $\alpha$ -lactalbumina) durante o dia e/ou a noite em indivíduos jovens, adultos ou idosos (bem como a depleção do triptofano e sua reintrodução em idosos), contribuiu significativamente para a síntese de mediadores químicos, como serotonina e melatonina.

Esses mediadores foram avaliados no plasma e na urina e eles foram capazes de alterar a cronobiologia do ciclo sono-vigília, tanto direta (comprovada por polissonografia e eletroencefalografia) quanto indiretamente (comprovada por actigrafia, questionários e diários do sono), além de interferir na qualidade do sono desses indivíduos e/ou animais.

## DISCUSSÃO

Os estudos apresentados nesta revisão mostraram que os aminoácidos na dieta – particularmente o triptofano – aumentaram os níveis circulantes de serotonina e melatonina, envolvidos nos processos regulatórios do ciclo sono-vigília em diferentes faixas etárias.

Considerando que o ritmo circadiano de atividade/repouso permanece inoperante até aproximadamente a 12ª semana de vida,<sup>16</sup> ou que sua operação pode ser retardada, causando distúrbios do sono,<sup>23</sup> o estudo de Aparicio et al.<sup>17</sup> mostrou que, quando uma dieta noturna rica em triptofano era administrada a bebês de 12 a 20 semanas de idade, a consolidação do ciclo de atividade/repouso era eficiente. Os recém-nascidos que receberam quantidades maiores de triptofano à noite aumentaram a quantidade de serotonina na urina, o que melhorou a organização do ciclo sono-vigília.

No estudo de Cubero et al.,<sup>12</sup> crianças que tiveram algum tipo de distúrbio do sono receberam leite e cereais enriquecidos com triptofano à noite e, como resultado, ficaram mais tempo na cama e tiveram maior eficiência do sono. Houve também aumento do sono real, sonolência e imobilidade noturna, com a sincronização do ciclo claro/escuro com o ambiente familiar.

Outra abordagem para melhorar a qualidade do sono poderia ser a administração de leite de vaca associado a outras fontes de triptofano. Essa opção foi confirmada no estudo de Milagres et al.,<sup>15</sup> que administrava em ratos, leite que fora ordenhado de uma vaca às 2:00 e às 15:00 horas. Houve aumento na concentração de melatonina no sangue de animais que receberam o leite ordenhado às 2 horas, suplementado com triptofano, em relação ao ordenhado às 15 horas, sugerindo uma melhora no ritmo circadiano do sono desses animais.

É interessante notar que uma melhora no sono dos bebês pode ser obtida por uma variação cronológica dos componentes alimentares normais, sem qualquer intervenção farmacológica.

Ainda outro método alternativo é a ingestão de proteína alfa-lactalbumina ( $\alpha$ -LAC), com alto conteúdo de triptofano, para aumentar as concentrações de serotonina no cérebro,<sup>24</sup> demonstrando reduzir os distúrbios do sono em ratos.<sup>8</sup> Markus et al.<sup>18</sup> adicionaram  $\alpha$ -LAC à dieta noturna de indivíduos com queixas de distúrbios do sono e eles observaram aumento de cerca de 130% na disponibilidade plasmática de triptofano. Além disso, houve melhora no estado de alerta matinal, acompanhado por melhor desempenho da vigilância, evidenciado pela redução no tempo de reação e pelo aumento no número de acertos nos testes de atenção dos participantes. Como o consumo noturno de  $\alpha$ -LAC aumentou a quantidade de triptofano no cérebro e melhorou o estado de alerta na manhã seguinte, esses autores sugeriram que o sono noturno era curativo.

Minet-Ringuet et al.<sup>8</sup> mostraram que a administração de  $\alpha$ -LAC e proteínas do leite integral em duas concentrações diferentes (140g/kg e 300g/kg) causou uma recuperação progressiva do sono em camundongos. No entanto, em animais alimentados com  $\alpha$ -LAC associado a 30% de proteína, a recuperação do sono foi instantânea, com recuperação do sono de ondas lentas.

Sabe-se que aminoácidos neutros e de alto peso molecular podem se ligar ao mesmo transportador, competindo com o triptofano.<sup>25</sup> Assim, a passagem do triptofano pela barreira hematoencefálica é influenciada pela proporção de triptofano em relação a esses aminoácidos.<sup>2,26</sup> No entanto, quando a  $\alpha$ -LAC é administrada, essa proporção aumenta duas a três vezes, e o triptofano é capaz de atingir o cérebro mais rapidamente.<sup>2</sup> Assim, a suplementação com  $\alpha$ -LAC seria uma alternativa eficaz para contornar alguns distúrbios do sono.

O estudo realizado por Yanamoto et al.<sup>20</sup> mostrou que uma pontuação mais alta no Guia Alimentar Japonês estava relacionada a uma melhor adesão à pirâmide alimentar japonesa, refletindo a ingestão de uma dieta bem equilibrada. A pirâmide alimentar japonesa consiste em grupos de alimentos distintos, incluindo grãos, vegetais, peixe e carne, leite, frutas, confeitados, bebidas adoçadas com açúcar e bebidas alcoólicas. Além disso, os indivíduos com maior pontuação apresentaram melhor qualidade do sono.

Os autores sugeriram que a ingestão de triptofano pode mediar a associação entre a pontuação do Guia Alimentar Japonês e a qualidade do sono, pois as pontuações mais altas indicam maior consumo de carnes, peixes, ovos, derivados de soja, leite e derivados, além de frutas, que são todos alimentos fontes deste aminoácido. Este estudo reforça o papel das dietas ricas em triptofano na melhoria da qualidade do sono de adultos jovens, uma população particularmente vulnerável às consequências da privação do sono, em oposição aos idosos.<sup>27</sup>

Além de medir o efeito da dieta na qualidade do sono, Wada et al.<sup>6</sup> analisaram uma combinação de um café da manhã rico em triptofano com exposição à luz solar e luz incandescente à noite. Eles descobriram que a exposição à luz nos dois períodos foi capaz de induzir a secreção de grandes quantidades de melatonina. Os autores adiantaram que a exposição imediata ao sol após o café da manhã rico em triptofano, causou um aumento na síntese de serotonina.

Rosenthal et al.<sup>28</sup> já haviam considerado que a síntese de serotonina na glândula pineal pode ocorrer após a exposição ao sol durante o dia, predominantemente nas primeiras horas da manhã. A alta síntese de melatonina à noite, após a exposição noturna à luz de baixa temperatura, é apoiada por estudos que mostram um alto nível de serotonina plasmática no início do período escuro, causado pela influência de sinais de luz em várias regiões do cérebro.<sup>2-5</sup> Baseado nessa informação, acredita-se que a administração de uma dieta rica em triptofano no café da manhã, combinada com a exposição solar matinal e a continuidade

da exposição à luz noturna de baixa temperatura, possa ser eficaz no aumento da secreção de melatonina e, conseqüentemente, possa melhorar a qualidade do sono.

Como a serotonina está envolvida na regulação do sono diacrônico,<sup>7,19</sup> dois estudos avaliaram o efeito da rápida depleção de seu precursor, ou seja, triptofano, seguida de ressuplementação diurna e noturna sobre o sono não REM e o sono REM em adultos.

No estudo realizado por Arnulf et al.,<sup>7</sup> a rápida depleção diurna do triptofano diminuiu os níveis plasmáticos durante o dia e a noite. Durante a primeira fase do sono, observou-se aumento da fragmentação do sono e aumento da latência e densidade do sono REM. Esses autores sugeriram que o controle serotoninérgico da latência do sono REM, diferentemente dos eventos do sono e dos despertares fásicos, pode depender do tempo do sono, também podendo estar associado a um ritmo circadiano que precisa ser identificado.

Alternativamente, a latência do sono REM pode ser controlada pela taxa de síntese de serotonina, e não pelo próprio nível de serotonina. No estudo de Voderholzer et al.,<sup>19</sup> a depleção do triptofano com deficiência de serotonina causou uma diminuição no estágio 2 do sono não REM, aumentando a vigília e reduzindo o intervalo entre a primeira e a segunda fase do sono REM.

Nos dois estudos, a ressuplementação diurna e noturna de triptofano pode alterar a ação da serotonina durante a gravidez e durante o sono através de diferentes mecanismos. Segundo a proposta de Jouvret,<sup>29</sup> é importante que a serotonina seja liberada durante o período de vigília, pois regula a síntese subsequente de fatores indutores do sono à noite.

A deficiência de triptofano interfere reduzindo o tempo de sono e a eficiência do sono em idosos.<sup>14,21,22</sup> Idosos estudados por Bravo et al.<sup>21</sup> tiveram problemas para iniciar e manter o sono, e, dessa forma, receberam cereais enriquecidos com triptofano no café da manhã e no jantar. Em doses mais altas de triptofano, houve aumento na eficiência do sono, no tempo real de sono e no tempo de inatividade, além de diminuição na atividade noturna total, no índice de fragmentação do sono e na latência do sono.

Os efeitos do triptofano no ciclo sono-vigília foram mais significativos na regulação do sono, com a latência do sono sendo mais atribuída à conversão desse aminoácido em serotonina e à qualidade do sono na conversão de serotonina em melatonina.

Por outro lado, o estudo de Delgado et al.<sup>22</sup> usou uma mistura nutracêutica à base de cereja, rica em triptofano, serotonina e melatonina em ratos e pombos – animais noturnos e diurnos, respectivamente, em diferentes faixas etárias (jovens e idosos). Houve aumento nas concentrações de serotonina e melatonina em ambas as espécies e nos idosos de ambos os grupos, o que levou a um aumento na atividade noturna de ratos jovens e idosos, que mostraram uma melhora na coordenação motora. O oposto foi observado para a atividade diurna de pombos jovens e idosos. A amplitude do ritmo de atividade foi restaurada em animais idosos em relação a animais jovens não tratados. Assim, como uma medida profilática, cereais enriquecidos com triptofano poderiam ser adicionados à dieta dos idosos como uma tentativa de melhorar as mudanças no ciclo de vigília e controlar o ritmo prejudicado de atividade/repouso em animais idosos.

O mecanismo envolvido na sincronização do relógio circadiano no NSQ para o ciclo sono-vigília foi avaliado no estudo de Garau e colaboradores,<sup>14</sup> pela expressão de c-Fos durante a administração de triptofano em pombos jovens e idosos. Nesse estudo, observou-se que, em animais idosos tratados com triptofano e melatonina, a expressão de c-Fos nas primeiras horas do período escuro foi reduzida, sugerindo a ativação do NSQ durante o sono.

Segundo Cirelli & Tononi,<sup>30</sup> a expressão da proteína c-Fos é alta durante a vigília espontânea ou a privação do sono, sendo reduzida após algumas horas de sono. Em relação ao ritmo de atividade/repouso, verificou-se uma amplitude reduzida em animais idosos em oposição aos mais jovens, embora essa amplitude tenha aumentado após os tratamentos. Além disso, houve aumento no tempo total e eficiência do sono em animais idosos após o tratamento. No estudo, o NSQ pode ser indicado como um alvo importante para os efeitos observados após os tratamentos com triptofano e melatonina, revertendo, pelo menos em parte, alguns dos distúrbios do ciclo circadiano de atividade/repouso relacionados ao envelhecimento.

Todos os estudos analisados revelaram que a administração de uma dieta com alguma fonte ou suplementação de triptofano durante o dia e/ou a noite em indivíduos jovens, adultos ou idosos e animais, contribuiu para a síntese de mediadores químicos como a serotonina e a melatonina, que foram capazes de alterar a cronobiologia do ciclo sono-vigília, direta e indiretamente, interferindo na qualidade do sono desses indivíduos e/ou animais.

Embora todas as dietas administradas nos estudos mencionados tenham alguma fonte ou suplementação de triptofano, elas não foram realizadas com as mesmas concentrações, nem com metodologias semelhantes, nem no mesmo período do dia, com alguns estudos sendo realizados durante o dia, outros à noite ou em ambos os períodos. No entanto, mesmo que diferentes formas de administração desse aminoácido tenham sido de fato empregadas, todas elas foram capazes de contribuir para a síntese de mediadores químicos como a serotonina e a melatonina. Contudo, não houve unanimidade quanto à metodologia adotada para avaliar como esses mediadores alteraram a cronobiologia do ciclo sono-vigília, com alguns estudos abordando-o diretamente e outros indiretamente.

É interessante ressaltar que a actigrafia foi utilizada em seis artigos,<sup>12,14,15,17,21,22</sup> com melhora da eficiência na consolidação do ciclo de atividade/repouso em humanos e animais, sendo relatada por todos eles, independentemente da fase da vida, ou seja, da criança para o idoso e dos animais jovens para os idosos. Em geral, houve maior eficiência do sono, tempo real de sono e tempo de inatividade, paralelamente à diminuição da atividade noturna total, no índice de fragmentação do sono e na latência do sono. Em todos os seis estudos, a dieta foi enriquecida ou suplementada com triptofano, embora as concentrações e os períodos de administração tenham sido diferentes, como esperado, devido a divergências na idade, estágio de vida e tipo de amostra, ou seja, humanos ou animais.

Nos outros dois estudos,<sup>8,18</sup> o triptofano foi administrado de maneira diferente, ou seja, através da ingestão de alfa-lactalbumina. Em ambos, a avaliação do sono foi realizada pelo EEG, mas sob diferentes pontos de vista. No primeiro estudo, realizado em animais, o EEG foi utilizado para verificar a recuperação do sono através da presença de sono de ondas lentas. No segundo, realizado em humanos, o EEG foi utilizado para verificar a melhora no estado de alerta matinal acompanhado por um melhor desempenho de vigília, associado a outros testes.

Além disso, em outros dois estudos,<sup>6,20</sup> o triptofano foi indiretamente avaliado utilizando alimentos ricos em proteínas, vitamina B6 e alimentos ricos em carne, peixe, ovos, derivados de soja, leite, laticínios e frutas. O sono foi avaliado por meio de questionários sobre a qualidade e hábitos do sono, que não foram semelhantes. Apesar dessas discrepâncias, em ambos os estudos, encontrou-se correlação positiva entre maior qualidade da dieta e melhor qualidade do sono. Por outro lado, houve de fato depleção do triptofano em vez de suplementação em outros dois estudos,<sup>7,19</sup> com ambos relatando fragmentação do sono e aumento da latência e densidade do sono REM através de polissonografia.

## Limitações

O estabelecimento dos descritores no título e/ou no resumo dos artigos e a contextualização da questão norteadora em todo o estudo resultaram em uma amostra reduzida, na diversidade da população estudada e na faixa etária dos grupos.

Apesar das especificidades metodológicas empregadas pelos estudos para obter triptofano (diferentes fontes, concentrações, vias e períodos de administração e diferentes métodos de análise) e medir o sono ou o ritmo circadiano (diferentes instrumentos qualitativos – questionários, escalas, sono e variáveis quantitativas – actigrafia, EEG, polissonografia), todas responderam à questão norteadora desta revisão. Isso nos permitiu apreciar, apesar das limitações apontadas, a notável influência que o triptofano – suplementado ou como fonte alimentar – exerce sobre o ritmo circadiano do sono/vigília e a qualidade do sono.

## CONCLUSÃO

A quantidade e a qualidade do sono têm grande impacto no cotidiano de todas as espécies e, nos seres humanos, o sono fragmentado – além de causar várias comorbidades – afeta diretamente a capacidade de interação entre as pessoas. Embora a relevância clínica da ingestão de nutrientes e do sono não tenha sido estabelecida, esta revisão integrativa mostrou o papel benéfico das dietas enriquecidas com triptofano ou com alimentos que contêm altos níveis desse aminoácido, consumidos em diferentes períodos (diurno/noturno), na estruturação do sono de recém-nascidos e melhorando o sono em adultos e idosos. Assim, dietas formuladas cronobiologicamente com triptofano, usadas em diferentes horários do dia, aumentariam as concentrações plasmáticas desse aminoácido e, como consequência, aumentariam a síntese de serotonina e melatonina no cérebro.

As possíveis propostas terapêuticas preconizadas nesta revisão são alternativas eficientes e de baixo custo para quem tem distúrbios do sono. Essas alternativas também seriam capazes de contornar ou reduzir os problemas causados por outras condições, como restrição alimentar, trabalhos em turnos e privação de sono, que são todos socialmente impostos pela sociedade moderna.

## REFERÊNCIAS

1. Matsumoto T, Murase K, Tabara Y, Gozal D, Smith D, Minami T, et al. Impact of sleep characteristics and obesity on diabetes and hypertension across genders and menopausal status: the Nagahama study. *Sleep*. 2018;41(7). <https://doi.org/10.1093/sleep/zsy071>.
2. Peuhkuri K, Sihvola N, Korpela R. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutr Res*. 2012; 32(5):309-319. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.03.009>. Epub 2012 Apr 25.
3. Kanehisa FM, Tanabe M, Sato Y, Morishima K. KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Res*. 2017; 45: D353-D361. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1092>. Epub 2016 Nov 28.
4. Mateos SS, Sánchez CL, Paredes SD, Barriga C, Rodríguez AB. Circadian Levels of serotonin in plasma and brain after oral administration of tryptophan in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009; 104(1):52-59. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00333.x>.
5. Fernstrom JD. Effects and side effects associated with the non-nutritional use of tryptophan by humans-3. *The J Nutr*. 2012; 142(12):2236S-2244S. <https://doi.org/10.3945/jn.111.157065>. Epub 2012 Oct 17.
6. Wada K, Yata S, Akimitsu O, Krejci M, Noji T, Nakade M, Takeuchi H, Harada T. A tryptophan-rich breakfast and exposure to light with low color temperature at night improve sleep and salivary melatonin level in japanese students. *J Circadian Rhythms*. 2013; 11:4. <https://doi.org/10.1186/1740-3391-11-4>. eCollection 2013.

7. Arnulf I, Quintin P, Alvarez JC, Vigil L, Touitou Y, Lèbre AS, et al. Mid-morning tryptophan depletion delays REM sleep onset in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 27(5):843-851.
8. Minet-Ringuet J, Le Ruyet PM, Tomé D, Even PC. A tryptophan-rich protein diet efficiently restores sleep after food deprivation in the rat. *Behav. Brain Res*. 2004; 152(2):335-340.
9. Eckel-Mahan K, Sassone-Corsip P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*. 2013; 93(1): 107-135. [https://doi.org/ 10.1152/physrev.00016.2012](https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2012).
10. Cubero J, Franco L, Bravo R, Sánchez CL, Rodríguez AB, Barriga C. Chrononutrition: improving infant sleep with tryptophan in food matrices. *J Sleep Dis Ther S*. 2012; 7: 2167-2277. [https://doi.org/ 10.4172/2167-0277.S7-001](https://doi.org/10.4172/2167-0277.S7-001).
11. Aoyama S, Shibata S. Time-of-Day-Dependent Physiological Responses to Meal and Exercise. *Frontiers in Nutrition*. 2020; 7: 18. [https://doi.org/ 10.3389/fnut.2020.00018](https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00018).
12. Cubero J, Chanclón B, Sánchez S, Rivero M, Rodríguez AB, Barriga C. Improving the quality of infant sleep through the inclusion at supper of cereals enriched with tryptophan, adenosine-5'-phosphate, and uridine-5'-phosphate. *Nutr Neurosci*. 2009; 12(6):272-280. [https://doi.org/ 10.1179/147683009X423490](https://doi.org/10.1179/147683009X423490)
13. Schneider N, Mutungi G, Cubero J. Diet and nutrients in the modulation of infant sleep: A review of the literature. *Nutr Neurosci*. 2018; 21(3):151-161. [https://doi.org/ 10.1080/1028415X.2016.1258446](https://doi.org/10.1080/1028415X.2016.1258446). Epub 2016 Nov 21.
14. Garau C, Aparicio S, Rial RV, Nicolau MC, Esteban S. Age related changes in the activity-rest circadian rhythms and c-fos expression of ring doves with aging. Effects of tryptophan intake. *Exp Gerontol*. 2006; 41(4):430-438. [https://doi.org/ 10.1016/j.exger.2006.02.003](https://doi.org/10.1016/j.exger.2006.02.003). Epub 2006 Mar 24.
15. Milagres MP, Minim VPR, Minim LA, Simiqueli AA, Moraes LES, Martino HS. Night milking adds value to cow's milk. *J Sci Food Agric*. 2014; 94(8):1688-1692. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6480>. Epub 2013 Dec 12.
16. Thomas KA, Burr RL, Spieker S. Light and maternal influence in the entrainment of activity circadian rhythm in infants 4-12 weeks of age. *Sleep Biol Rhythms*. 2016; 14(3):249-255. <https://doi.org/10.1007/s41105-015-0046-2>. Epub 2016 Jan 5.
17. Aparicio S, Garau C, Esteban S, Nicolau MC, Rivero M, Rial RV. Chrononutrition: use of dissociated day/night infant milk formulas to improve the development of the wake-sleep rhythms. Effects of tryptophan. *Nutr Neurosci*. 2007;10 (3-4):137-143. <https://doi.org/10.1080/10284150701455916>.
18. Markus CR, Jonkman LM, Lammers JH, Deutz NE, Messer MH, Rigtering N. Evening intake of  $\alpha$ -lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(5):1026-1033. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1026>.
19. Voderholzer U, Hornyak M, Thiel B, Huwig-Poppe C, Kiemen A, König A, et al. Impact of experimentally induced serotonin deficiency by tryptophan depletion on sleep EEG in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 1998; 18(2):112-124. [https://doi.org/ 10.1016/S0893-133X\(97\)00094-8](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00094-8).
20. Yamamoto K, Ota M, Minematsu A, Motokawa K, Yokoyama Y, Yano T, Watanabe Y, Yoshizaki T. Association between Adherence to the Japanese Food Guide Spinning Top and Sleep Quality in College Students. *Nutrients*. 2018; 10(1996). [https://doi.org/ 10.3390/nu10121996](https://doi.org/10.3390/nu10121996).
21. Bravo R, Matito S, Cubero J, Paredes SD, Franco L, Rivero M, et al. Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. *Age (Dordr)*. 2013; 35(4):1277-1285. [https://doi.org/ 10.1007/s11357-012-9419-5](https://doi.org/10.1007/s11357-012-9419-5). Epub 2012 May 24.
22. Delgado J, Terrón MP, Garrido M, Pariente JA, Barriga C, Rodríguez AB, et al. Diets enriched with a Jerte Valley cherry-based nutraceutical product reinforce nocturnal behaviour in young and old animals of nocturnal (*Rattus norvegicus*) and diurnal (*Streptopelia risoria*) chronotypes. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2013; 97(1):137-145. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2011.01251.x>. Epub 2011 Nov 10.
23. Pin Arboledas G. The sleep in children with neurodevelopmental disorders. *Medicina*. 2019;79(1):44-50
24. Citraro R, Scicchitano F, De Fazio S, Raggio R, Mainardi P, Perucca E, et al. Preclinical activity profile of  $\alpha$ -lactoalbumin, a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011;95(1-2):60-69. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.02.013>. Epub 2011 Apr 1
25. Fernstrom JD. Large neutral amino acids: dietary effects on brain neurochemistry and function. *Amino Acids*. 2013;45(3):419-430. [https://doi.org/ 10.1007/s00726-012-1330-y](https://doi.org/10.1007/s00726-012-1330-y). Epub 2012 Jun 8.

26. Fernstrom JD, Langham KA, Marcelino LM, Irvine ZL, Fernstrom MH, Kaye WH. The ingestion of different dietary proteins by humans induces large changes in the plasma tryptophan ratio, a predictor of brain tryptophan uptake and serotonin synthesis. *Clin Nutr.* 2013;32(6):1073-1076. [https://doi.org/ 10.1016/j.clnu.2012.11.027](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.11.027). Epub 2013 Jan 23.
27. Schwarz J, Axelsson J, Gerhardsson A, Tamm S, Fischer H, Kecklund G, Åkerstedt T. Mood impairment is stronger in young than in older adults after sleep deprivation. *J. Sleep Res.* 2018; e12801. [https://doi.org/ 10.1111/jsr.12801](https://doi.org/10.1111/jsr.12801).
28. Rosenthal N, Schwartz P, Turner E, Naim S, Matthews J, Hardin T, et al. The psychobiology of SAD and the mechanism of action of light therapy. *Biol Psychiatry.* 1997; 42(1): 42-57.
29. Jouvet M. Indolamines and sleep-inducing factors. *Exp. Brain Res.* 1984 suppl. 8: 81-94.
30. Cirelli C, Tononi G. On the functional significance of c-fos induction during the sleep-waking cycle. *Sleep.* 2000; 23(4): 9-25.

### **Colaboradores**

Araújo MTM, Guandalini VR e Polese JF contribuíram para a concepção do estudo; Araújo MTM, Franchini M e Marins L contribuíram para a obtenção dos dados; Araújo MTM, Franchini M, Marins L e Coitinho JB contribuíram para a análise e interpretação dos dados e contribuíram para a redação do manuscrito; Araújo MTM, Guandalini VR, Polese JF e Coitinho JB contribuíram para a revisão crítica do manuscrito sobre o importante conteúdo intelectual; Araújo MTM contribuiu com a supervisão do estudo.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

---

Recebido: 31 de julho de 2019

Aceito: 29 de maio de 2020