



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIENCIAS APLICADAS**



ANNA PAULA DE JESUS BRAZ

**O POTENCIAL PAPEL DA ALIMENTAÇÃO NA
INSÔNIA:**

Uma revisão da literatura

Limeira
2015



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIENCIAS APLICADAS**



ANNA PAULA DE JESUS BRAZ

O POTENCIAL PAPEL DA ALIMENTAÇÃO NA INSÔNIA:

Uma revisão da literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de bacharel em Nutrição
à Faculdade de Ciências Aplicadas da
universidade Estadual de Campinas.

Orientadora: Prof.^a Andrea Maculano Esteves

Limeira
2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Aplicadas
Sueli Ferreira Júlio de Oliveira - CRB 8/2380

B739p Braz, Anna Paula de Jesus, 1993-
O potencial papel da alimentação na insônia : uma revisão da literatura / Anna Paula de Jesus Braz. – Campinas, SP : [s.n.], 2015.

Orientador: Andrea Maculano Esteves.
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas.

1. Insônia. 2. Melatonina. 3. Triptofano. 4. Serotonina. 5. Alimentação. I. Esteves, Andrea Maculano. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Aplicadas. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Título em outro idioma: The potential role of food in insomnia: a literature review

Palavras-chave em inglês:

Insomnia
Melatonin
Tryptophan
Serotonin
Feeding

Titulação: Bacharel em Nutrição

Banca examinadora:

Rosângela Maria Neves Bezerra

Data de entrega do trabalho definitivo: 24-06-2015

AGRADECIMENTOS

Eu não sou uma pessoa que agradece com frequência, e tenho certeza que se eu fosse colocar aqui o nome de todos que eu devo agradecer faltariam folhas neste trabalho, talvez no mundo.

Citarei poucos nomes (sem os nomes), pois receio esquecer alguém se eu tentar citar todos. Gostaria de agradecer primeiramente meus pais, que me incentivaram a entrar na faculdade e nunca mediram esforços para que minha formação acadêmica acontecesse. Minhas irmãs, que sempre me ajudaram em muitos sentidos da minha vida, e com certeza este foi um deles.

Agradeço aos meus professores, desde o primeiro: tenho plena ciência que sem eles eu não estaria onde estou. Agradeço principalmente, porém, a minha orientadora que teve toda a paciência com meus erros e preguiça – principalmente a de usar acentos –, para que este trabalho fosse realizado.

Obviamente, aos meus amigos, porque sem eles meu mundo desaba. E falo de todos eles, até aqueles com quem não mantenho contato. Sei que todos que atravessaram minha vida foram necessários para eu me tornar o que sou hoje, fazer o que faço e farei. Mas gostaria de agradecer também alguns especiais, novamente sem citar nomes, que me ajudaram especialmente nesta ocasião, seja simplesmente estando lá, me apoiando, seja corrigindo meus erros ou ajudando com detalhes de formatação. Eu não tenho palavras pra descrever como todos vocês são importantes pra mim.

Por último e mais irônico que possa parecer, agradeço a minha própria insanidade: sem ela eu não teria os pesadelos que tive e ainda tenho, as noites mal dormidas e uma base para que esse trabalho fosse concretizado. Sei também que ela é o que me mantém viva e pronta pra lutar.

*“Seja bem vindo ao meu mundo,
onde minha insanidade
descansa.”*

Kamau

*“Não importa onde estamos,
nossa mente é nosso lar”*

Oriente

*“Nossas dúvidas são traidoras e
nos fazem perder o bem que
poderíamos conquistar se não
fosse o medo de tentar.”*

Veronica Shoffstall

BRAZ, Anna Paula de Jesus. O Potencial papel da alimentação na insônia: uma revisão da literatura. 2015. 35 pag. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas, Limeira, 2015.

RESUMO

De suma importância para a saúde humana, o sono está relacionado com a manutenção de várias funções do organismo, assim como seus hormônios. A falta ou deficiência de uma noite bem dormida pode acarretar graves consequências para o indivíduo, desde problemas cognitivos até imunológicos. Esta desordem é conhecida como insônia. O principal hormônio relacionado ao sono é a melatonina. Seus precursores, Triptofano (aminoácido) e Serotonina (neurotransmissor) também estão relacionados com muitas funções além do sono. A alimentação, assim como o sono, tem grande importância para a saúde humana, inclusive para o próprio sono, sendo ambos influenciados mutuamente. Estudos sobre a alimentação influenciando diretamente o sono, entretanto, são bem escassos. Sabe-se que os macronutrientes são capazes de modificar a qualidade e quantidade do sono, mas por serem estudos consideravelmente recentes, ainda existem dúvidas e mistérios sobre seus mecanismos e eficácia. Mais estudos devem ser levados em consideração para o esclarecimento dessas questões, pois sabendo o que a alimentação pode mudar no sono, possibilita-se oportunidades para novos tratamentos não medicamentosos para algumas desordens do sono, tal como a insônia.

Palavra-chave: Insônia, Melatonina, Triptofano, Serotonina, Alimentação

BRAZ, Anna Paula de Jesus. The Potencial Role of Food in Insomnia: A literature review. 2015. 35 pag. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas, Limeira, 2015.

ABSTRACT

Of critical importance to human health, sleep is related to the maintenance of various functions of the body as well as your hormones. The lack or deficiency of a good night of sleep can have serious consequences for the individual, from immune to cognitive problems. This disorder is known as insomnia. The main hormone related to sleep is melatonin. Its precursors, tryptophan (an amino acid) and serotonin (neurotransmitter) are also related to many functions besides sleep. The feed, just like the sleep, is of great importance to human health, including sleep itself, both influenced each other. Studies about feeding directly influencing sleep, however, are very scarce. It is known that the macronutrients are able to modify the quality and quantity of sleep, but for being appreciably recent studies, there are still doubts and mysteries about its mechanisms and effectiveness. More studies should be taken into consideration to clarify these issues, because knowing that the feed may change in sleep enables up opportunities for new non-drug treatments for some sleep disorders such as insomnia.

KeyWord: Insomnia, Melatonin, Tryptophan, Serotonin, Feeding

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Hipnograma	15
Figura 2.	Higiene do sono.....	18
Figura 3.	Pico de Melatonina e mudança de temperatura corporal durante o dia.....	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Aminoácidos
AGL	Ácido Graxo Livre
CHO	Carboidrato
DSPS	Delay Sleep Phase Sindrom Síndrome de atraso das fases do sono
EEG	Eletrencefalograma
HIOMT	Hidroiindol-O-metiltransferase
LIP	Lipídio
LNAA	Large, Neutral Amino Acid
NAS	N-acetilserotonina
NAT	N-acetiltransferase
PTN	Proteína
REM	Rapid Eyes Moviment
SNC	Sistema Nervoso Central
TRP	Triptofano
5HT	5-Hidroxitriptamina (Serotonina)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. METODOLOGIA.....	13
3. INSÔNIA.....	14
4. MELATONINA.....	19
5. SEROTONINA E TRIPTOFANO.....	24
6. SONO E ALIMENTAÇÃO.....	27
7. DISCUSSÃO.....	31
8. REFERÊNCIAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

Na sociedade atual, pouco sobre sono e seus benefícios são discutidos, seja em escolas e ambientes de ensino de modo geral, ou no dia a dia. Mesmo assim, a quantidade de problemas que a falta de sono pode acarretar vai desde uma simples falta de atenção durante a aula até um acidente de carro.

Além dos problemas sociais que as desordens de sono podem causar, é comprovado atualmente que a restrição ou interrupção do ciclo circadiano está associado com problemas como diabetes tipo 2, alteração no metabolismo de carboidratos e lipídios, síntese de proteína, entre outros problemas metabólicos (DAVIES et al., 2014; HALSON, 2014; VAN CAUTER et al., 2008). A falta de sono também traz efeitos na cognição do indivíduo, podendo atrapalhar na memória, percepção de dor, aprendizagem, além de influenciar na imunidade e inflamações (HALSON, 2014).

De todos os distúrbios de sono, um dos mais comuns é a insônia, que pode ser definida como uma dificuldade de manter ou iniciar o sono, além de acordar com sensação de não ter tido um sono reparador, com um comprometimento nas atividades diurnas (POYARES e TUFIK, 2003).

Ela pode ocorrer isoladamente (primária) ou acompanhada de uma doença. Em 2003, estimou-se que de 30 a 50% da população apresenta algum tipo de insônia e cerca de 10% apresenta insônia crônica (POYARES e TUFIK, 2003). Um dos fatores de risco é o sexo feminino, embora o estudo de Araujo et al. (2014) tenha demonstrado que, estatisticamente, não houve diferença entre os gêneros de estudantes universitários brasileiros nesse quesito, levantando, entretanto, outras possibilidades de fatores envolvidos na má qualidade do sono como situação econômica, problemas familiares e preocupações de modo geral, além da questão com a tecnologia, que mantém os jovens cada vez mais tempo acordados. Outros fatores de risco são doenças mentais ou clínicas e trabalhos por turnos, que não apenas alteram o ciclo sono-vigília, como também exerce mudanças no metabolismo do corpo, modificando hábitos alimentares, por exemplo (POYARES e TUFIK, 2003; CRISPIM, 2008).

A alimentação é um fator chave para manter a saúde do indivíduo. Os alimentos são fontes de macro e micronutrientes necessários para a manutenção do

organismo e de todas as suas funções. Alguns estudos tratam de analisar a possibilidade de ambos macro e micronutrientes serem fatores decisivos para a qualidade do sono, uma vez que, não apenas fonte de energia, alguns alimentos são fontes de triptofano, um aminoácido necessário para a produção de melatonina, um dos hormônios responsáveis pelo sono. Seguindo esse raciocínio, este estudo tem a proposta de analisar a possibilidade de um determinado tipo de alimentação ser utilizado como tratamento alternativo para insônia, de maneira a unir os fatores descritos acima, possibilitando novas idealizações para tratamentos alternativos de distúrbios noturnos utilizando a alimentação.

2. METODOLOGIA

Utilizou-se as plataformas online PubMed e Scielo para a pesquisa de trabalhos referentes à alimentação e sono, utilizando os termos: Insônia, Melatonina, Triptofano, Serotonina, Sono, Ciclo circadiano e qualidade de sono, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Dos artigos encontrados, foram utilizados aqueles abordando a relação entre insônia, alimentação, melatonina e seus precursores, sendo desconsiderados trabalhos que não possuíssem o texto completo com acesso disponível na Biblioteca da Universidade Estadual de Campinas, além de trabalhos publicados em revistas não científicas, resenhas e dissertações.

3. INSÔNIA

Pouco se sabe sobre o sono além de sua grande importância para a saúde animal, inclusive para a humana. Estudos sobre o assunto são consideravelmente recentes, datando aproximadamente 70 anos (BITTENCOURT *et al.*, 2008).

O sono é um estado reversível, com modificações nas respostas a estímulos, e que envolve vários e complexos mecanismos fisiológicos e comportamentais do SNC (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010). Ele é dividido em duas fases: a fase REM (rapid eyes movements) e a fase nREM (não REM), onde não há os movimentos dos olhos e é dividida em 3 estágios. Essas fases são conhecidas de diferentes formas, de acordo com suas características: a fase REM é conhecida como sono paradoxal, devido ao fato de ser uma fase onde é muito difícil acordar o indivíduo apesar das ondas do EEG serem semelhantes às ondas de vigília (FERNANDES, 2006), também por causa das ondas, é chamado de sono dessincronizado em motivo da dessincronização eletrencefalográfica, enquanto o sono nREM é conhecido como sono de ondas lentas e sincronizado (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010).

Cada fase tem características distintas e algumas delas até mesmo opostas. A fase REM é caracterizada pela atonia (ou hipotonia) muscular, variações de frequência cardíaca e respiratória, e grande parte dos sonhos acontecem nessa fase (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010), o EEG aparenta um predomínio de ritmos rápidos e de baixa voltagem. Como havia sido mencionado acima, algumas características do sono nREM acabam sendo opostas ao do sono REM, são estas a apresentação de ondas lentas no EEG, estabilidade respiratória e cardíaca, relaxamento muscular com manutenção do tônus, ausência de movimentos oculares rápidos característicos no REM, além de pequena parcela de sonhos (FERNANDES, 2006; AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010).

Sua divisão em estágios atual é consideravelmente recente, datando cerca de 5 anos (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010). Antigamente a fase nREM era dividida em quatro estágios, sendo hoje em dia apenas 3. Elas precedem o sono REM e entram em ação logo após a vigília: o estágio N1. O estágio N2 predomina na segunda metade da noite enquanto a fase N3 predomina na primeira metade da noite (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010). Isso não significa que elas ocorrem apenas nesses momentos. O sono é formado por um ciclo onde todas as fases acontecem

seguidas desde a vigília até o final do sono - e conseqüentemente à vigília novamente. Esse ciclo segue uma ordem em que todos aparecem, mesmo que não necessariamente na ordem prevista (vig.→ N1→ N2→ N3→ REM). O sono REM e nREM são alternados ciclicamente, sendo o nREM predominante na primeira metade e o REM na segunda (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010), como pode ser observado na figura 1.

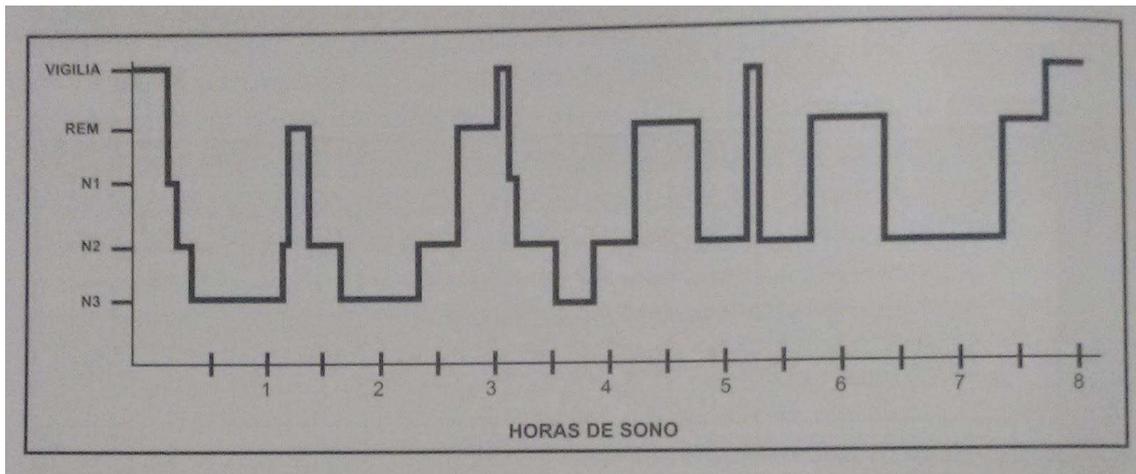


Figura 1 – Hipnograma. Percebe-se a prevalência de sono nREM N3 no início da noite, enquanto o sono N2 na segunda metade.

Fonte: AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010, pag.52

Existem hormônios e neurotransmissores que dependem tanto do horário como o ciclo de sono-vigília para serem criados ou liberados, sendo eles relacionados para a manutenção do próprio sono ou não. O hormônio do crescimento (GH) é um dos mais conhecidos hormônios dentro dos que são liberados durante a noite. Alguns estudos afirmam que ele é liberado dentro do sono de ondas lentas (N3) (FERNANDES, 2006). Um estudo mais recente de KIM *et al.* (2015) detalha esta informação averiguando em sua revisão que existe um pico subsequente deste hormônio logo no início do sono. Crianças com problema de dormir crônico ou relacionados a tal, como problemas respiratórios, podem apresentar déficits de crescimento (FERNANDES, 2006). Há a liberação de testosterona no sono de ondas lentas e o ADH (Hormônio Antidiurético) também possui um pico de secreção durante a noite. Esses hormônios são relacionados ao sono, mas o sono não necessariamente depende deles. Algumas substâncias estão intimamente envolvidas com a manutenção do sono, como peptídios produzidos no trato gastrointestinal, indutores do sono nREM, e outras estão intimamente

envolvidas no estado de vigília, como o aumento da secreção de hormônio tireoidiano, cortisol e insulina, facilitadores da vigília (FERNANDES, 2006).

A ausência do sono, a deficiência do mesmo ou de alguma de suas fases pode prejudicar a habilidade cognitiva gerando por exemplo problemas de atenção e aprendizagem, memória, reflexos, fadiga, além de alterações de humor entre outras disfunções e que, se contínuo e a longo prazo, pode acarretar graves consequências. Uma noite de sono inadequado pode, por exemplo, acarretar uma diminuição da atividade do sistema imunológico do dia seguinte, tornando o indivíduo mais propenso a infecções (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010). Esses aspectos podem ser observados em um sono deficiente, entretanto, quando se é privado completamente de sono pode acontecer o efeito rebote nas noites seguintes. Esse efeito é uma tendência ao aumento do sono REM na noite seguinte a privação e de sono nREM na segunda noite, voltando a normalidade na terceira noite (FERNANDES, 2006).

Em seu trabalho, Bittencourt *et al.* (2008) descreve, através da análise da CIDS (Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono), revisada de 2005, os distúrbios de sono classificando-os em: insônias; distúrbios respiratórios relacionados ao sono; hipersonias de origem central não causadas pelos distúrbios do ritmo circadiano do sono, distúrbios respiratórios relacionados ao sono ou outras causas de sono noturno interrompido; distúrbios do ritmo circadiano do sono; parassônias; distúrbios do movimento relacionados ao sono; sintomas isolados, variantes aparentemente normais e de importância não resolvida; e outros distúrbios do sono. Cada uma dessa classificação se subdivide em classificações mais específicas. Neste trabalho focaremos apenas a insônia e sua relação com a melatonina e conseqüentemente seus precursores.

Ainda no trabalho de Bittencourt *et al.* (2008), e completando com o trabalho de Reimão *et al.* (2010) sobre a CIDS, as insônias foram subclassificadas em insônia de ajuste, insônia psicofisiológica, paradoxal, idiopática, causada por doença mental, insônia devido à higiene inadequada do sono, comportamental da infância, causada por drogas ou substâncias, causada por condições médicas, não causada por substâncias ou condição fisiológica conhecida - inespecífica, e insônia fisiológica - não especificada. Vale lembrar que insônia pode ser tanto crônica quanto aguda, atingindo apenas em alguns dias ou por um período longo de tempo, e algumas

acabam sendo causadas por fatores limitantes, como drogas ou preocupações, e assim que esses fatores são removidos, a insônia cessa.

Da mesma forma que o tempo necessário de sono varia para cada indivíduo, a insônia pode se manifestar de diferentes maneiras, como uma dificuldade de manter ou iniciar o sono, despertar precoce ou ainda a sensação de sono pouco reparador (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010).

No livro de Reimão *et al.*, Sono e Saúde (2010), os autores fazem uma pequena revisão dos tipos de insônias de acordo com o ICSD, 2ª edição, 2005, classificando-as em:

→ Insônia aguda (ou reparadora): os sintomas aparecem por questões relacionadas a produção de algum tipo de estresse. Ela é conhecida como aguda por geralmente ter uma duração curta, menor que 3 meses, encerrando junto com o fator estressante. Tem uma prevalência maior em mulheres do que em homens, e maior ainda em idosos.

→ Insônia psicológica: o fator estressante é ansiedade ou - ironicamente - excessiva preocupação com o sono, inquietação e incapacidade de relaxamento na cama, acarretando dificuldade para dormir ao se deitar durante a noite. Nessa classe é difícil conciliar o sono e/ou despertar, acarretando um sono fragmentado durante um período maior que um mês.

→ Insônia paradoxal: o indivíduo tem a sensação de insônia, afirmando que não dormiu bem ou não dormiu nada durante a noite, enquanto o resultado da polissonografia mostra o contrário.

→ Insônia idiopática: é uma insônia crônica que se perpetua entre crianças e adolescentes sem fator desencadeante conhecido.

→ Insônia causada por doença mental: quando a insônia se origina de alguma doença mental implícita e tem uma duração de pelo menos um mês, sendo ela um sintoma da doença base.

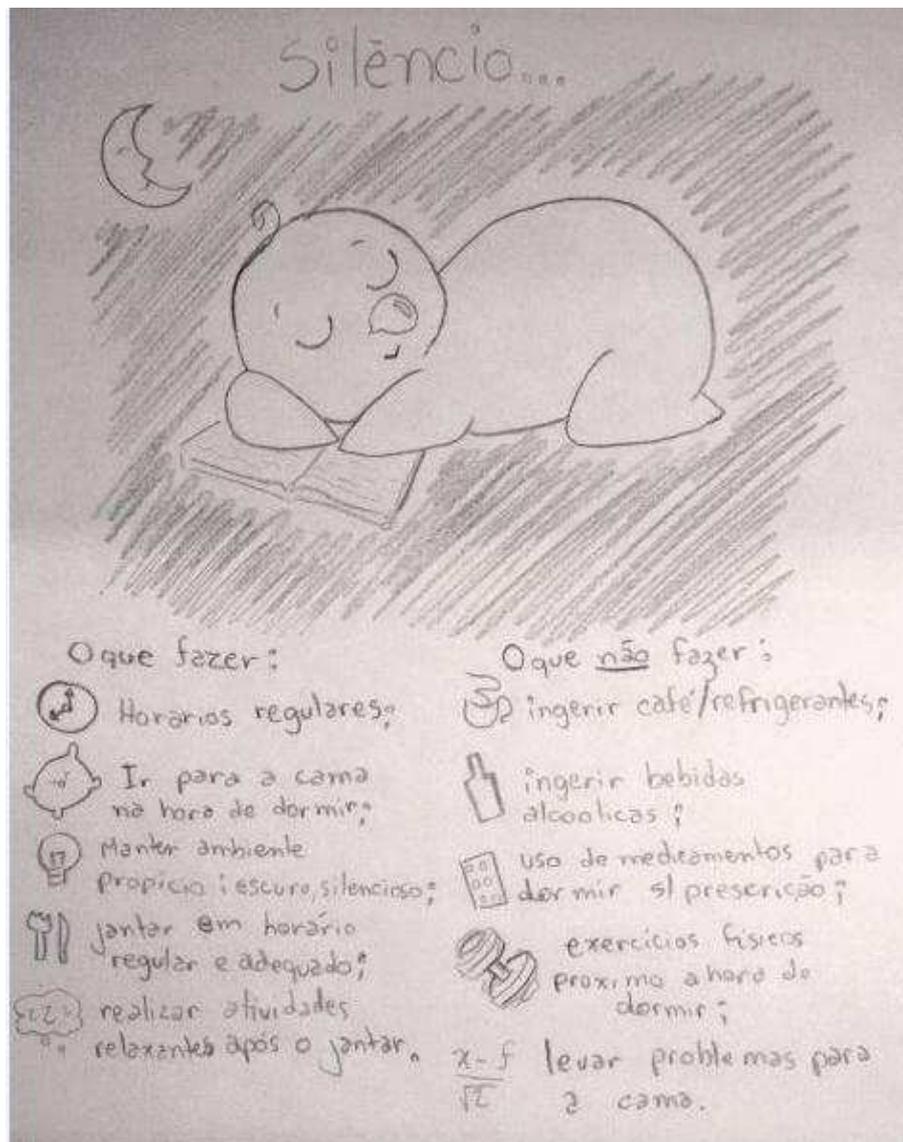
→ Insônia causada por drogas ou substâncias: uso de substâncias que reduzem ou inibem o sono. Essas substâncias podem ser álcool, comida, drogas, fármacos ou até mesmo exposições tóxico-ambientais. Pode ocorrer durante o período de exposição ou períodos de retirada/abstinência.

→ Insônia causada por condições médicas: resulta da presença de enfermidades coexistentes ou alguma alteração fisiológica que ocasiona a enfermidade juntamente com a insônia.

→ Insônia devido à inadequada higiene do sono: intimamente relacionada aos cuidados externos que devem ser tomados para uma manutenção do sono. Esses cuidados são conhecidos como Higiene do Sono.

Esses cuidados podem ser totalmente dependentes do indivíduo, como tomar café ou álcool antes de dormir, ou ainda condições do meio, como ruídos, temperatura e luz (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010)(FERNANDES, 2006). O escuro ao atuar na glândula pineal, libera um hormônio chamado de melatonina, esse hormônio é um dos responsáveis em manter o sono durante a noite, além de auxiliar em vários outros mecanismos fisiológicos (AYALA-GUERRERO *et al.*, 2010; FERNANDES, 2006).

Figura 2 – Higiene do sono.



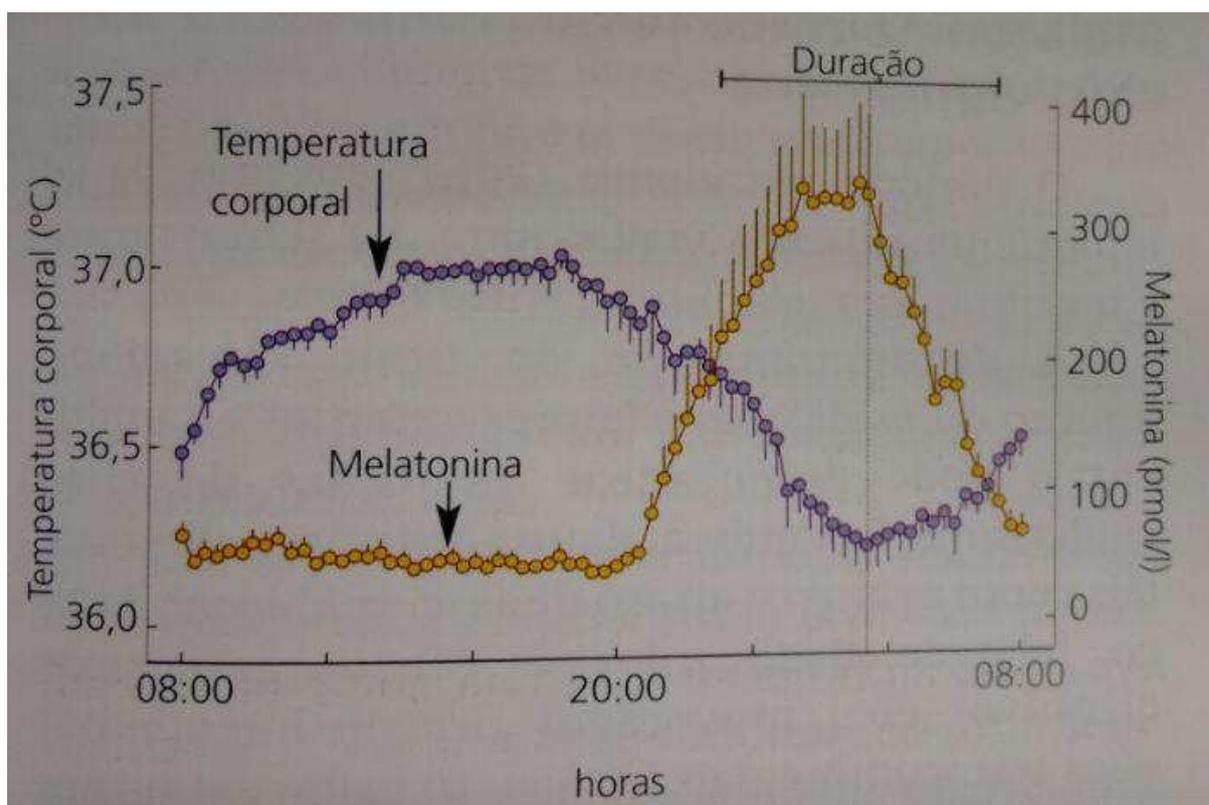
Fonte: Adaptado do site: <http://www.sono.org.br/sono/sono.php>

4. MELATONINA

Principal hormônio da glândula pineal (SOARES JUNIOR *et al.*, 2008; POYARES *et al.*, 2005), sua produção depende da disponibilidade de triptofano e serotonina, além da ausência de luz. Sua mais conhecida função é relacionada exatamente à essa ausência, por este hormônio ser responsável pela sinalização endógena que “avisa” o corpo quando esta escuro/de noite e auxilio na manutenção/promoção do sono (SEABRA e NETO, 2008; HALSON, 2014).

Ao contrário de seus precursores, seu pico é a noite, atingindo-o entre 02h - 04h, uma vez que, como dito anteriormente, sua produção depende da ausência de luz e conseqüentemente, também sua liberação (SOARES JUNIOR *et al.*, 2008; POYARES *et al.*, 2005; SEABRA *et al.*, 2000). Algumas das hipóteses sobre a ação fisiológica da melatonina a noite são, por exemplo, redução de temperatura - fator intimamente relacionado com o sono -, alteração dos níveis das monoaminas cerebrais, além de, é claro, induzir a sonolência. Seus mecanismos de ação, entretanto, são mistérios, apesar de algumas hipóteses que presumem estar potencialmente relacionado com aumento de indolaminas no início do sono, levando a uma cascata de acontecimentos e/ou até mesmo que seus metabolitos possam ter efeitos hipnóticos e/ou a ação direta da mesma no centro de sono hipotalâmico (POYARES *et al.*, 2005; SEABRA *et al.*, 2000; DA SILVA *et al.*, 1971). O mecanismo responsável pela capacidade do hormônio de controle da temperatura também é uma incógnita a ser desvendada, porém com diversas possibilidades dado que, vários locais do organismo que estão envolvidas no controle térmico contêm receptores de melatonina. Uma das mais aceitas teorias é que a redução de temperatura causada pelo hormônio é por meio da atuação do mesmo em receptores nos vasos sanguíneos periféricos resultando em vasodilatação (SEABRA e NETO, 2008; DA SILVA *et al.*, 1971).

Figura 3. Pico de Melatonina e mudança de temperatura corporal durante o dia.



Fonte: SEABRA e NETO, 2008, pag.133

Visto que é um hormônio obviamente relacionado com o sono, muitos pesquisadores utilizam a melatonina como um possível tratamento para insônias, estes estudos, todavia, são controversos, pois ela depende de variáveis como dosagem, tempo de uso, horário de administração, etc. (POYARES *et al.*, 2005; NAVE *et al.*, 1995). Atualmente é dado como certo o fato de ela funcionar como um hipnoindutor mesmo exogenamente, entretanto as várias pesquisas relacionadas a esse assunto tentam analisar a melhor dosagem para obter o melhor resultado e como essas dosagens podem influenciar o mesmo (Buscemi *et al.*, 2005; NAVE *et al.*, 1995; MICHAUD *et al.*, 2004). O estudo de Nave *et al.* (1995) afirma que doses administradas num horário onde a melatonina endógena está baixa, porém perto do momento de dormir, numa concentração de 3mg e 6 mg, o hormônio exerce o efeito esperado, diminuindo a latência do sono e aumentando o tempo de sono total. Dentro dessas concentrações não houve diferenças de ação, provavelmente pelas doses utilizadas, que foram consideradas altas.

A possibilidade de utilização deste hormônio para tratamentos de distúrbios de sono necessita levar em consideração a possibilidade de seu uso trazer

complicações ou piora em outras patologias, associadas ou não. Um estudo de Michaud *et al.* (2004) anuncia que a melatonina pode estar relacionada com um agravamento da Síndrome das Pernas Inquietas durante a noite. É claro que essa informação deve ser melhor estudada, mas isso apenas mostra que a melatonina, assim como qualquer componente químico ou bioquímico, pode trazer alguns potenciais malefícios ao sujeito exposto, seja na saúde de modo geral ou, no caso da melatonina, ao próprio sono.

Uma revisão pautada no questionamento sobre a eficácia da melatonina em relação a insônia como desordem primária, afirma que, apesar de ser necessário maiores estudos a respeito, a melatonina não apresentou grandes resultados para o uso a curto prazo (até 3 meses), entretanto o estudo levou em consideração mais a questão da latência do sono, e comparando com indivíduos que possuem DSPS, houve resultados mais significantes (BUSCEMI *et al.*, 2005). Em contradição a esse estudo, uma revisão mais atual (FERRACIOLI-ODA *et al.*, 2013) afirmou que houve significância estatística para os resultados demonstrados se comparados ao placebo. Essa revisão, contudo, não comparou insônia com DSPS como a anterior, ela apenas analisou tempo de latência do sono (diminuiu), qualidade e tempo total de sono (aumentou) em indivíduos com desordem primária de sono.

Poucos são contestados os estudos onde a melatonina pesquisada é a endógena, por mais que estes sejam controversos. Por exemplo, ELLENBERG *et al.* (2006) afirma que o aumento insuficiente dos níveis de melatonina plasmática, contribui para insônia e conseqüentemente para depressão, o que já foi afirmado por vários autores: uma revisão realizada por Hansen *et al.* (2014) estuda exatamente essas pesquisas. A questão que deve ser levantada é o uso da melatonina exógena, e sua validade como alternativa de tratamento para diversas patologias, especialmente as envolvidas com insônia.

Por ser um hormônio intimamente relacionado as ações cerebrais e outros sistemas, muitos autores analisam a potencial capacidade deste de influenciar em outras questões que não as relacionadas ao sono. Reiter *et al.* (2010) estudou a capacidade deste hormônio de suprimir e potencialmente evitar o câncer devido a sua capacidade de antioxidante. Dentro deste estudo o autor demonstrou que várias outras pesquisas foram feitas e comprovaram a eficácia do hormônio como intensificador de apoptose de células tumorais, por exemplo (Sainz *et al.*, 2003 apud REITER, 2010).

Muito deve ser estudado sobre esse hormônio ainda, não apenas sobre ele, mas sobre seus precursores e envolvimento no organismo. Um estudo sobre a privação do sono observou que dentro de determinadas circunstâncias da privação de sono, há um aumento na concentração de melatonina plasmática. Isso pode ser explicado pelo aumento de TRP e taurina, o que, novamente, deve ser analisado mais profundamente em estudos futuros, junto com outras questões levantadas dentro do próprio artigo (DAVIES *et al.*, 2014).

Todas essas suposições sobre o hormônio da glândula pineal são baseadas de acordo com as relações que se pode fazer entre esses fatores. Esse aumento de TRP que explica o aumento da melatonina se deve ao fato de este ser seu precursor, ou até mesmo a taurina que está relacionada com o estímulo da atividade da enzima NAT, responsável por uma das etapas de formação de melatonina (DAVIES *et al.*, 2014).

A glândula responsável pela produção e liberação deste hormônio é uma pequena estrutura central do tamanho aproximado de uma ervilha com formato de pinha, vindo daí seu nome (*pine*, em inglês). Como ela provém do mesmo tecido, embriologicamente falando, que se origina a retina, algumas de suas células possuem características fotorreceptoras. Essas células são específicas da glândula e dependendo de sua classe, como a humana, tem atividade apenas endócrina (SEABRA e NETO, 2008)

A síntese da melatonina é regulada por neurotransmissores que facilitam a entrada de triptofano, um de seus precursores, nos pinealócitos - células específicas da glândula pineal (SOARES JUNIOR *et al.*, 2008). Este aminoácido será melhor definido durante o trabalho. Ele é captado do plasma e atravessa a barreira hematoencefálica até a glândula, onde é transformado em 5-hidroxitriptofano pela enzima triptofano-5-hidroxilase. Entra em ação a 5HTP-descarboxilase transformando em serotonina (5 - Hidroxitriptomina ou 5HT). Devido ao aumento de AMPcíclico, aumenta a atividade da N-acetiltransferase (NAT), que transforma a serotonina em N-acetilserotonina ou NAS, e finalmente, sob a ação da HIOMT (Hidroxiindol-O-metiltransferase) o NAS é convertido no hormônio melatonina que atinge a corrente sanguínea por difusão passiva das células da glândula para as veias portas da mesma (SOARES JUNIOR *et al.*, 2008; SEABRA e NETO, 2008). Após sua síntese, este hormônio lipofílico é liberado na corrente sanguínea difundindo-se por todo organismo, sendo metabolizada pelo fígado e depois pelo

rim, afetando vários sistemas e executando múltiplas funções, por exemplo, funções no sistema reprodutor (SOARES JUNIOR *et al.*, 2008; SEABRA e NETO, 2008).

Logo, não apenas a ausência de luz é necessária para a formação deste hormônio, mas também desses precursores que falaremos a seguir.

5. SEROTONINA E TRIPTOFANO

Serotonina, também conhecida como 5-Hidroxitriptamina (5HT), é um neurotransmissor relacionado com várias funções dentro do organismo humano como humor, apetite, função sexual, entre outros (BELL *et al.*, 2001). Dentro deste trabalho de revisão, seu papel mais importante será como precursor de um hormônio necessário para o ciclo circadiano, a melatonina. Sua formação depende de um aminoácido essencial chamado Triptofano.

Este aminoácido aromático e essencial, ou seja, o corpo sozinho não consegue produzi-lo então este deve ser consumido exogenamente, está relacionado com a formação de diversos componentes para o melhor funcionamento do organismo, como a vitamina b3 (niacina) e, como dito anteriormente, o neurotransmissor Serotonina. Além de ação precursora, tem contribuições importantíssimas para o corpo humano, como síntese proteica, estímulo de secreção de insulina e hormônio do crescimento e, graças a sua função de precursor, está intimamente ligado a respostas de seus produtos, como por exemplo, sua relação com o sono graças a serotonina e melatonina (ROSSI e TIRAPEGUI, 2004).

A quantidade de triptofano necessária para a produção de serotonina depende de sua capacidade de transpor a barreira hematoencefálica por onde outros aminoácidos concorrem para passar: os AA de cadeia ramificada (leucina, isoleucina e valina) e outros AA aromáticos (tirosina e fenilalanina) (DAVIS, 1995; ROSSI e TIRAPEGUI, 2004), além da quantidade do AA livre no plasma, uma vez que a maior parte deste componente é encontrado em um complexo proteico (BELL *et al.*, 2001; ROSSI e TIRAPEGUI, 2004) e esses fatores podem ser modificados pela alimentação. Outro modulador para a produção da serotonina é a ação da enzima triptofano hidroxilase, a responsável por um dos dois passos necessários na via de transformação TRP - 5HT (ROSSI e TIRAPEGUI, 2004; BELL *et al.*, 2001). Essa enzima que catalisa o início da reação tem pouca afinidade pelo TRP e é facilmente saturada pela quantidade de TRP cerebral fisiológico (LOVENBERG *et al.*, 1968 apud WURTMAN *et al.*, 2003).

O estudo de Wurtman e Fernstrom (1975) teve a ideia de comprovar as hipóteses relacionadas aos outros aminoácidos. Nele foram testados em ratos, alimentações onde havia mudança na concentração de determinados AA e a partir disso foram tiradas as conclusões. Viu-se que quando aumentado a concentração

de TRP plasmático, porém diminuindo ou mantendo a concentração de seus competidores, ocorre um aumento considerável de TRP cerebral e consequentemente de 5HT. Fernstrom, em 1990, publicou um trabalho que confirma esta ideia, indicando ainda como a dieta pode influenciar na criação dos neurotransmissores como dopamina e serotonina graças a ação dos nutrientes perante seus precursores LNAA (tirosina e triptofano respectivamente).

Por ter de ser ingerido, a concentração de TRP podem variar durante o dia, sendo sua menor concentração durante o pico de melatonina, de madrugada. Um dos motivos plausíveis para este acontecimento é o comportamento alimentar, que cessa, teoricamente, durante o período de descanso noturno (WURTMAN e FERNSTROM, 1975).

Bell *et al.* (2001), fez uma análise de como a diminuição de TRP influenciou no sono dos indivíduos estudados, além de mudanças no humor, agressividade e taxa de suicídio. Diminuir ou remover o TRP da dieta faz com que a quantidade de TRP livre caia de 15% a 20% (BELL *et al.*, 2001), porém mantendo-se existente por ser fornecido através da degradação proteica corpórea e/ou cerebral. (WURTMAN e FERNSTROM, 1975).

O mesmo trabalho de Bell *et al.* (2001) comprova através de seus estudos como a deficiência de TRP livre em animais de laboratório leva a mudanças na concentração de TRP cerebral e consequentemente de 5HT, havendo reduções significativas dentro de 2h após a ingestão, sendo este quadro reversível assim que repostos o TRP no organismo, diminuindo os efeitos colaterais de sua falta.

A relação entre serotonina/triptofano e insônia pode parecer lógica e até mesmo óbvia pela sua relação com melatonina. Um trabalho de Davies *et al.* (2014) entretanto põe em dúvida essa certeza lógica. Seu estudo demonstra que na privação de sono, essas substâncias precursoras de melatonina ficam aumentadas significativamente, tendo ele mesmo questionado a possibilidade de que o sono ajuda na degradação ou inibi a produção destes componentes. Entretanto, ao contrário deste pensamento, os níveis medidos de melatonina neste estudo também aumentaram, significando que mesmo com a utilização destes precursores para a produção aumentada de melatonina, seus níveis não diminuíram ou se mantiveram normais.

Outra percepção levantada por este estudo (Davies *et al.*, 2014) é a ação da serotonina de promover a vigília, por mais que não se saiba ainda o mecanismo

envolvido exatamente (MONTI, 2011), além da capacidade antidepressiva que esta substância pode apresentar com privação de sono de uma única noite (WU,1990 apud Davies *et al.*, 2014; WIRZ-JUSTICE e VAN DEN HOOFDAKKER, 1999), juntamente com seu precursor triptofano que pode agir como antidepressivo tanto diretamente como quanto precursor da 5HT. Uma possibilidade sobre o mecanismo seria o fato de a serotonina estar envolvida com o controle de humor do organismo.

Analisando todos estes fatores, percebe-se como essas substâncias estão relacionadas tanto à questão alimentar quanto com a questão de sono, mesmo que seus mecanismos necessitem ser esclarecidos.

6. SONO E ALIMENTAÇÃO

Os estudos mais comuns sobre o triptofano e serotonina estão relacionados a fadiga e melhora da performance de atletas (ROSSI e TIRAPÉGUI, 2004; HALSON, 2014; DAVIS, 1995), enquanto os a respeito de melatonina estão mais voltados à relação com o sono e tratamento de doenças (ELLENBERG *et al.*, 2006; COSTELLO *et al.*, 2014; REITER *et al.*, 2007; FERRACIOLI-ODA *et al.*, 2013). Com base nesse levantamento, é possível afirmar que tanto o TRP quanto a 5HT possuem papéis importantes para o organismo não sendo apenas precursores de melatonina. É importante ressaltar que a melatonina também está envolvida em vários outros mecanismos do corpo, mas a maior gama de seus estudos está voltada à sono e saúde.

Correlacionando a alimentação com o sono, necessariamente deve-se mencionar os macronutrientes e as diversas formas que estes influenciam a concentração de TRP cerebral e conseqüentemente, na teoria, na melhora do sono através da melatonina.

Apesar de sua competição com outros AA neutros para a passagem da barreira hematoencefálica, o TRP deve, além de estar livre, ou seja, sem a ligação com a albumina, ter concentrações favoráveis para esta competição (ROSSI e TIRAPÉGUI, 2004). De diferentes formas, os macronutrientes CHO e LIP ajudam o TRP nessa corrida, a começar pelo CHO, que estimula a secreção de insulina após sua ingestão. A insulina por sua vez, diminui a concentração dos outros AA competidores, induzindo maior captação destes pelos músculos, e aumenta a de triptofano (HALSON, 2014; WURTMAN e FERNSTROM, 1975; ROSSI e TIRAPÉGUI, 2004; ZAPPELLINI, 2002; LYONS e TRUSWELL, 1988). Uma pesquisa sobre a Síndrome do Comedor Noturno (ELLENBERG *et al.*, 2006) relaciona este fato. A proporção de CHO:PTN que uma ceia ou “lanchinhos noturnos” apresentam, pode ser vista como um mecanismo compensatório para restabelecer o sono, uma vez que a ausência do mesmo é um dos sintomas dessa síndrome.

Com os lipídios, seu auxílio é simples: como a albumina é a carreadora de ambos LIP e TRP, além de outras substâncias, a existência de ácidos graxos livres na circulação faz com que a quantidade de TRP livre aumente, auxiliando a captação cerebral deste (ROSSI e TIRAPÉGUI, 2004; ZAPPELLINI, 2002). Diferentemente dos outros macronutrientes, a proteína dietética raramente melhora

a proporção de TRP no plasma, já que em sua composição existem mais AA competidores do que TRP, aumentando a concentração desses aminoácidos e não aumentando significativamente a do TRP. Este fato pode variar de acordo com a composição da proteína que é ingerida, além da proporção PTN-CHO (FERNSTROM e WURTMAN, 1972; LYONS e TRUSWELL, 1988).

Como já descrito anteriormente, a serotonina acaba dependendo direta ou indiretamente dos mesmos fatores dietéticos que o triptofano, uma vez que se este não alcança a barreira hematoencefálica, não há a síntese do neurotransmissor, deste modo, é muito difícil encontrar estudos que separem a serotonina do triptofano, assim como os fatores que modulam ambos.

É interessante analisar como o organismo pode reagir de diferentes formas, mesmo recebendo os mesmos componentes. O trabalho de Rossi e Tirapegui. (2004) estudou o efeito da serotonina no exercício físico e dentro deste, foi analisado como uma quantidade de CHO pode, ao contrário do que diz o estudo de Zappellini (2002), diminuir a quantidade de triptofano cerebral por diminuir, durante o exercício físico, a quantidade de AGL que se uniria às albuminas deixando o TRP livre. Essas alterações também são influenciadas pelo próprio exercício.

Wurtman *et al.* (2003), analisou como uma alimentação normal pode modificar os níveis de triptofano e tirosina. Nessa análise ele demonstrou o quanto a alimentação e a ingestão destes macronutrientes são moduladores na proporção de triptofano, dando exemplo de outras síndromes além da síndrome do comedor noturno que fazem com que a pessoa “deseje” ou prefira alimentos ricos em carboidratos ao invés de proteínas (ELLENBERG *et al.*, 2006).

Essa área de estudo, porém, ainda é consideravelmente nova e mantém suas contradições: um estudo referente ao sono e a alimentação em atletas (HALSON, 2014) afirma que cada macronutriente pode ter um resultado no sono, onde dietas ricas em CHO diminui a latência de sono, em PTN melhora a qualidade do mesmo e LIP influencia negativamente o tempo total de descanso. Levando esse estudo em consideração, percebe-se que pouco é definido sobre o tipo e qualidade do macronutriente que está sendo dado à amostra pesquisada, por exemplo, se o CHO oferecido é simples ou não e que tipo de proteína é oferecido.

O estudo de Lyons e Truswell (1988) analisa a possibilidade de diferentes CHOs mudarem a concentração de TRP. Nesse artigo eles perceberam que a utilização de carboidratos simples, ou alimentos com alto índice glicêmico melhora a

razão TRP/LNAA, muito provavelmente graças a resposta que esse tipo de alimento causa na liberação de insulina.

A alimentação de modo geral está relacionada à possibilidade de uma condição de vida saudável, dependendo do que é ingerido e quando é ingerido. No livro Sono - Aspectos profissionais e suas interfaces na saúde de Mello (2008) há uma seção com o assunto relacionado os trabalhadores de turnos noturnos e seus hábitos alimentares, mostrando como uma mudança no ciclo sono-vigília pode acarretar mudanças fisiológicas, além de proporcionar uma ingestão alimentar muito maior do que os trabalhadores de turnos diurnos. Vários fatores compactuam para esse fato, desde o próprio trabalho, uma vez que o trabalhador chega muito cansado, não prepara sua própria refeição e acaba optando pelas semi-prontas ou fast-foods, até o fato de não haver companhias para a refeição, visto que geralmente os familiares já estão dormindo (CRISPIM, 2008).

Verifica-se o fato de que há um grande consumo de alimentos à base de cafeína e o uso de nicotina para manter o estado de vigília. Além disso, as opções de alimentação no período noturno são escassas devido ao horário, impossibilitando a ingestão de todas os nutrientes necessários para uma vida saudável e balanceada (CRISPIM, 2008).

Como mencionado anteriormente, o triptofano é um aminoácido essencial, devendo assim ser ingerido. É muito difícil, entretanto, encontrar fontes literárias confiáveis sobre suas fontes alimentares - todos os artigos utilizados neste trabalho usaram TRP não alimentar. O mesmo livro de Mello (2008) afirma que as fontes alimentícias de TRP são leite e alguns de derivados, carnes magras, nozes e leguminosas.

Não apenas a nutrição pode influenciar o sono como o inverso é verdadeiro: um estudo de Van Cauter *et al.*, 2008, demonstra como a ausência de sono pode modificar o metabolismo de carboidratos, podendo causar até, dependendo da situação de privação, um início de diabetes tipo 2. No mesmo estudo é visto que o sono tem influência nos hormônios reguladores e/ou envolvidos com a fome.

Por mais que a melatonina esteja relacionada com o sono e até mesmo com o tratamento de insônias, assim como seu precursor está relacionado com “acalmar” o organismo, poucos são os estudos sobre a relação direta da alimentação como o tratamento alternativo ou até mesmo convencional para essa desordem primária de sono. Mesmo que uma das exigências da higiene do sono seja evitar determinados

alimentos pela questão da cafeína ou de outras substâncias que atrapalham na qualidade e quantidade do sono, poucos estudos foram feitos com essa relação de alimentos ricos em triptofano e uma melhora - ou não - no quadro da insônia.

7. DISCUSSÃO

Muitos fatores podem influenciar na qualidade e quantidade de sono, desde fatores internos, como metabolismo e doenças, até fatores externos como luz e alimentação. Em relação a alimentação, o consumo de cafeína e de álcool são frequentemente citados, porém, além destes, existe uma vasta gama de componentes da alimentação que podem alterar o ciclo de sono-vigília, assim como o inverso é verdadeiro.

Como o aminoácido precursor do hormônio do sono, o Triptofano, que pode ser encontrado em alguns alimentos, entra na lista de possibilidades para atuar como um elemento benéfico para o descanso noturno. A serotonina, neurotransmissor proveniente do TRP, é um agente que também está relacionado com varias funções no organismo, dentre elas está a ação de manter a vigília (DAVIES *et al.*, 2014; MONTI, 2011), o que contradiz a ação da melatonina.

Quando levantada a questão da privação total de sono por pelo menos um dia, o resultado encontrado foi de melhora no quadro de depressão dos indivíduos estudados, uma das hipóteses para explicar esse acontecimento é a ação da serotonina, que na privação total de sono apresentou-se em concentrações acima da normal (WIRZ-JUSTICE e VAN DEN HOOFDAKKER, 1999). Entretanto, ao contrário do que se pensava, esse aumento de serotonina não estava relacionado com a diminuição de melatonina, o que pode ser um dos motivos para a melhora do quadro: deficiência de melatonina está relacionada com quadro de depressão (ELLENBERG *et al.*, 2006) e serotonina é um neurotransmissor cujo uma das funções está relacionada ao humor.

Poucos foram os estudos encontrados que relacionassem a alimentação com o sono diretamente e mesmo nesses estudos ou foram usados apenas os nutrientes específicos ou a relação não era diretamente relacionado ao sono, mas com os precursores de melatonina. Os estudos que relacionam melatonina com sono diretamente utilizam-se de melatonina exógena para o experimento (WALDHAUSER *et al.*, 1990; ANTON-TAY *et al.*, 1971). Considerando esse fato, é incerto dizer que os resultados obtidos possam ser descritos como elementos que alterariam o quadro de insônia. Como foi discutido durante o trabalho, tanto a serotonina quanto o triptofano tem muitas outras funções dentro do organismo, então mesmo com a utilização de uma alimentação que, de alguma forma, aumentasse a concentração

de TRP na barreira hematoencefálica, nada indica que necessariamente haverá uma melhora no quadro de insônia, porém é uma possibilidade de estudos futuros, uma vez que as vias relacionadas ao sono não estão totalmente elucidadas.

Outro elemento a ser considerado é a classificação da insônia: talvez a mudança do hábito alimentar tenha mais ação sobre determinadas insônias do que outras. Insônias que dependem do próprio indivíduo para restabelecer o sono, como a insônia aguda ou a insônia devido à inadequada higiene do sono, talvez tenham maior efeito do que em insônias intrínsecas como as secundárias relacionadas à doenças.

Com base nas evidências apresentadas, é possível sugerir que novos estudos sejam realizados, relacionando a melhora de insônias com a alimentação, podendo assim ser uma terapia alternativa ao tratamento medicamentoso dessa desordem do sono, possibilitando a abertura de novos cenários para a pesquisa dentro da área de nutrição e sono.

REFERÊNCIAS

ARAUJO, Márcio Flávio Moura de *et al.* Association of sociodemographic factors and sleep quality in brazilian university students. **Texto contexto - enferm., Florianópolis**, v. 23, n. 1, p. 176-184, mar. 2014 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072014000100176&lng=pt&nrm=iso> Acesso em 19 de abril de 2015.

ANTON-TAY, Fernando; DIAZ, Jean-Luc; FERNANDEZ-GUARDIOLA, Augusto. On the effect of melatonin upon human brain. Its possible therapeutic implications. **Life Sciences**, v. 10, n. 15, p. 841-850, 1971. Disponível em <http://ac.els-cdn.com/002432057190155X/1-s2.0-002432057190155X-main.pdf?_tid=2cba3d9a-eea8-11e4-82c3-00000aab0f02&acdnat=1430336860_2ef49dce239286406501cbe07a01d8a5> Acesso em 30 de abril de 2015.

AYALA-GUERRERO, Fructuoso; AGUILAR, Azalea Reyes; MEDINA, Graciela Mexicano. Classificação Internacional dos distúrbios do sono. In: REIMÃO, Rubens *et al.* **Sono e Saúde. Interface com a psicologia e a neurologia**. 1ª edição. Ribeirão Preto, SP: Editora Novo Conceito, 2010. Capítulo 1, p. 15-20

AYALA-GUERRERO, Fructuoso; AGUILAR, Azalea Reyes; MEDINA, Graciela Mexicano. Organização Geral do sono. In: REIMÃO, Rubens *et al.* **Sono e Saúde. Interface com a psicologia e a neurologia**. 1ª edição. Ribeirão Preto, SP: Editora Novo Conceito, 2010. Capítulo 2, p. 53

BELL, Caroline; ABRAMS, Jolane; NUTT, David. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. **The British Journal of Psychiatry**, v. 178, n. 5, p. 399-405, 2001. Disponível em <<http://bjp.rcpsych.org/content/178/5/399>> Acesso em 24 de maio de 2015.

BITTENCOURT, Lia Rita de Azeredo *et al.* O sono e os Seus Distúrbios. In: DE MELLO, Marco Túlio *et al.* Sono: aspectos profissionais e suas interfaces na saúde. **J Bras Psiquiatr**, cap 3, p. 27-31, 2008.

BUSCEMI, Nina *et al.* The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. **Journal of general internal medicine**, v. 20, n. 12, p. 1151-1158, 2005.

COSTELLO, Rebecca B. *et al.* The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. **Nutrition journal**, v. 13, n. 1, p. 106, 2014. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273450/>> Acesso em 25 de maio de 2015.

CRISPIM, Cibele *et al.* A Nutrição Para os Trabalhadores por Turno. in: DE MELLO, Marco Túlio *et al.* Sono: aspectos profissionais e suas interfaces na saúde. **J Bras Psiquiatr**, cap 7, p. 63-80, 2008

DA SILVA, Vanessa Yuri NAKAOKA Elias; PEREIRA, Tatiliana Geralda Bacelar. QUALIDADE DO SONO E MELATONINA: RELATO DE CASO. **Brasilian Journal of Surgery and Clinical Research**.

DAVIES, Sarah K. *et al.* Effect of sleep deprivation on the human metabolome. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 29, p. 10761-10766, 2014. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4115565/>> Acesso em 24 de maio de 2015.

DAVIS, J. Mark. Carbohydrates, branched-chain amino acids, and endurance: the central fatigue hypothesis. **International journal of sport nutrition**, v. 5, p. S29-S29, 1995. Disponível em

ELLENBERG, Clementina *et al.* Síndrome de comedor nocturno: un nuevo trastorno de la conducta alimentaria. **An Venez Nutr**, Caracas, v. 19, n. 1, 2006. Disponível em <http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522006000100006&lng=pt&nrm=iso> Acesso em 24 de maio de 2015.

FERNANDES, Regina Maria França. O sono normal. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 39, n. 2, p. 157-168, 2006. Disponível em

<http://revista.fmrp.usp.br/2006/vol39n2/1_o_sono_normal1.pdf> Acesso em 14 de fevereiro de 2015.

FERNSTROM, John D. Aromatic amino acids and monoamine synthesis in the central nervous system: influence of the diet. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 1, n. 10, p. 508-517, 1990. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/095528639090033H>> Acesso em 25 de maio de 2015.

FERNSTROM, John D.; WURTMAN, Richard J. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. **Science**, v. 178, n. 4059, p. 414-416, 1972. Disponível em <<http://www.sciencemag.org/content/178/4059/414.abstract>> Acesso em 17 de fevereiro de 2015.

FERRACIOLI-ODA, Eduardo; QAWASMI, Ahmad; BLOCH, Michael H. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e63773, 2013. Disponível em <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0063773>> Acesso em 25 de maio de 2015.

HALSON, Shona L. Sleep in elite athletes and nutritional interventions to enhance sleep. **Sports Medicine**, v. 44, n. 1, p. 13-23, 2014. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4008810/>> Acesso em 24 de maio de 2015.

HANSEN, M. V. *et al.* The therapeutic or prophylactic effect of exogenous melatonin against depression and depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 11, p. 1719-1728, 2014.

KIM, Tae Won; JEONG, Jong-Hyun; HONG, Seung-Chul. The Impact of Sleep and Circadian Disturbance on Hormones and Metabolism. **International journal of endocrinology**, v. 2015, 2015. Disponível em <<http://www.hindawi.com/journals/ije/2015/591729/>> Acesso em 21 de maio de 2015.

LYONS, Philippa M.; TRUSWELL, A. Stewart. Serotonin precursor influenced by type of carbohydrate meal in healthy adults. **The American journal of clinical nutrition**, v. 47, n. 3, p. 433-439, 1988. Disponível em <<http://ajcn.nutrition.org/content/47/3/433.full.pdf>> Acesso em 15 de maio de 2015.

MICHAUD, Martin *et al.* Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. **Annals of neurology**, v. 55, n. 3, p. 372-380, 2004. <<http://www.ayfcoaching.com/AcuCustom/Sitename/Documents/DocumentItem/8872.pdf>> Acesso em 25 de maio de 2015.

MONTI, Jaime M. Serotonin control of sleep-wake behavior. **Sleep medicine reviews**, v. 15, n. 4, p. 269-281, 2011. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079210001334>> Acesso em 25 de maio de 2015.

NAVE, Rachel; PELED, Ron; LAVIE, Peretz. Melatonin improves evening napping. **European journal of pharmacology**, v. 275, n. 2, p. 213-216, 1995. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0014299994007694>> Acesso em 30 de abril de 2015.

POYARES, Dalva *et al.* Hipnoindutores e insônia. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 27, supl. 1, maio 2005. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462005000500002&lng=pt&nrm=iso> Acesso em 27 de janeiro de 2015.

POYARES, D.; TUFIK, S. I. Consenso Brasileiro de Insônia: introdução. **Hypnos: rev sono**, v. 15, p. 5, 2003.

REITER, Russel J. *et al.* Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. **Critical Reviews™ in Oncogenesis**, v. 13, n. 4, 2007.

REITER, Russel J.; TAN, Dun-Xian; FUENTES-BROTO, Lorena. Melatonin: a multitasking molecule. **Progress in brain research**, v. 181, p. 127-151, 2010. Disponível em

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308810084>> Acesso em 05 de maio de 2015.

ROSSI, Luciana; TIRAPEGUI, Julio. Implicações do sistema serotoninérgico no exercício físico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 48, n. 2, abr. 2004 . Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302004000200004&lng=pt&nrm=iso> Acesso em 15 de fevereiro de 2015.

SEABRA, Maria de Lourdes V. *et al.* Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment. **Journal of pineal research**, v. 29, n. 4, p. 193-200, 2000. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0633.2002.290401.x/pdf>> Acesso em 25 de maio de 2015.

SEABRA, Maria de Lourdes Ventura; NETO, Jose Cipola. Melatonina e Sono. In: TUFIK, Sergio. **Medicina e Biologia do Sono**. Barueri, SP: Manole, 2008. Cap. 12, p.130-138.

SOARES JÚNIOR, José Maria; HOLANDA, Felisbela Soares de; BARACAT, Edmund Chada. Melatonin and puberty: what is the evidence?. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 10, p. 483-485, 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032008001000001&script=sci_arttext&lng=es> Acesso em 24 de maio de 2015.

VAN CAUTER, Eve *et al.* Metabolic consequences of sleep and sleep loss. **Sleep medicine**, v. 9, p. S23-S28, 2008. Disponível em <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945708700133#>> Acesso em 25 de maio de 2015.

WALDHAUSER, F.; SALETU, Bernd; TRINCHARD-LUGAN, I. Sleep laboratory investigations on hypnotic properties of melatonin. **Psychopharmacology**, v. 100, n. 2, p. 222-226, 1990. Disponível em <<http://link.springer.com/article/10.1007%2F02244410>> Acesso em 25 de maio de 2015.

WIRZ-JUSTICE, Anna; VAN DEN HOOFDAKKER, Rutger H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go?. **Biological psychiatry**, v. 46, n. 4, p. 445-453, 1999. Disponível em <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322399001250>> Acesso em 25 de maio de 2015.

WURTMAN, Richard J. *et al.* Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios. **The American journal of clinical nutrition**, v. 77, n. 1, p. 128-132, 2003. Disponível em <http://ajcn.nutrition.org/content/77/1/128.full>> Acesso em 16 de fevereiro de 2015.

WURTMAN, Richard J.; FERNSTROM, John D. Control of brain monoamine synthesis by diet and plasma amino acids. **The American journal of clinical nutrition**, v. 28, n. 6, p. 638-647, 1975. Disponível em <http://ajcn.nutrition.org/content/28/6/638.full.pdf+html>> Acesso em 12 de maio de 2015.

ZAPPELLINI, Eda Maria Scur. Aspectos relevantes para formação do estudante de nutrição: a dietoterapia na neurotransmissão. 2002. **Tese de Doutorado**. Universidade Federal de Santa Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção. Disponível em <http://www.nutritotal.com.br/publicacoes/files/209--NutricaoNeurotransmissao.pdf>> Acesso em 24 de maio de 2015.