



# Sono e imunidade: uma conexão vital para a saúde humana

*Sleep and immunity: a vital connection for human health*

Bruno Emanuel Carvalho Oliveira<sup>1</sup>

## RESUMO

A revisão literária apresentada aborda a relação entre sono, imunidade e doenças alérgicas, enfatizando os impactos da privação de sono em diferentes faixas etárias e suas implicações clínicas. A pesquisa incluiu artigos originais, revisões narrativas e sistemáticas, e metanálises publicadas entre 2005 e 2024, encontrados em bases como PubMed, SciELO, Bireme e Google Scholar. Os critérios de inclusão englobaram estudos sobre os efeitos do sono no sistema imunológico e nas doenças alérgicas. Essa revisão foi feita dada a atualidade e importância do tema. Os resultados indicam que a privação crônica de sono afeta negativamente a imunidade, aumentando marcadores pró-inflamatórios, como proteína C-reativa e interleucina-6, e prejudicando a resposta imunológica. Estudos destacam que ciclos circadianos regulam funções imunológicas, sendo que a imunidade inata predomina durante o dia, enquanto a adaptativa é mais ativa à noite. Dormir menos de sete horas por noite tem sido associado a uma série de problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, respiratórias, cognitivas, gastrointestinais, imunológicas, dermatológicas, musculoesqueléticas, obesidade, doenças renais, distúrbios reprodutivos e aumento do estresse. A dermatite atópica, rinite alérgica e asma afetam a qualidade do sono, com interrupções relacionadas à gravidade das doenças. Conclui-se que o sono desempenha um papel essencial na regulação imunológica, evidenciando a necessidade de intervenções clínicas que valorizem a qualidade do sono e o alinhamento dos ritmos circadianos, com o objetivo de promover uma saúde imunológica equilibrada e minimizar o risco de doenças crônicas.

**Descritores:** Sono, imunidade, saúde.

## Introdução

O sono é amplamente reconhecido como uma necessidade fisiológica essencial para a sobrevivência, e uma vasta quantidade de evidências científicas des-

## ABSTRACT

This literature review examines the relationship between sleep, immunity, and allergic diseases, emphasizing the impacts of sleep deprivation across different age groups and its clinical implications. The search included original articles, narrative and systematic reviews, and meta-analyses published between 2005 and 2024, retrieved from databases such as PubMed, SciELO, Bireme, and Google Scholar. Inclusion criteria comprised studies addressing the effects of sleep on the immune system and allergic diseases. This review was conducted in light of the timeliness and relevance of the topic. The findings indicate that chronic sleep deprivation negatively affects immunity by increasing pro-inflammatory markers, such as C-reactive protein and interleukin-6, and impairing immune responses. Studies highlight that circadian cycles regulate immune functions, with innate immunity predominating during daytime and adaptive immunity being more active at night. Sleeping fewer than 7 hours per night has been associated with a range of health problems, including cardiovascular, respiratory, cognitive, gastrointestinal, immunological, dermatological, and musculoskeletal disorders, as well as obesity, kidney disease, reproductive disorders, and increased stress. Atopic dermatitis, allergic rhinitis, and asthma affect sleep quality, with sleep disruption correlating with disease severity. In conclusion, sleep plays a crucial role in immune regulation, underscoring the need for clinical interventions that prioritize sleep quality and circadian rhythm alignment to promote balanced immune health and reduce the risk of chronic diseases.

**Keywords:** Sleep, immunity, health.

taca sua importância para a saúde geral. Nos últimos anos, pesquisas experimentais sobre a restrição de sono têm se concentrado em uma questão central:

1. Instituto de Alergia de Natal, Alergia e Imunologia Clínica - Natal, RN, Brasil.

Submetido em: 28/01/2025, aceito em: 22/04/2025.

Arq Asma Alerg Imunol. 2025;9(3):269-78.

quanto sono é necessário para que os indivíduos preservem sua saúde? A restrição crônica de sono, frequentemente causada por condições médicas, como alergias, distúrbios do sono, demandas profissionais, responsabilidades sociais e domésticas, e padrões de estilo de vida, tornou-se uma preocupação crescente. Nas sociedades modernas, observa-se uma tendência alarmante de redução na duração do sono, com muitos indivíduos dormindo abaixo dos intervalos recomendados para uma saúde ideal. Estudos epidemiológicos e laboratoriais têm demonstrado os efeitos prejudiciais da privação de sono em diversos aspectos da saúde, e várias revisões sistemáticas demonstraram que a curta duração do sono está associada a importantes desfechos de saúde, incluindo não apenas mortalidade, mas também hipertensão, doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, *diabetes mellitus* e obesidade<sup>1</sup>.

O sono e a imunidade estão interligados de forma bidirecional. A ativação do sistema imunológico altera o sono, e o sono, por sua vez, influencia as respostas inata e adaptativa do sistema de defesa do corpo. A estimulação do sistema imunológico por desafios microbianos desencadeia uma resposta inflamatória, que, dependendo de sua magnitude e duração, pode induzir um aumento na duração e intensidade do sono, mas também pode causar uma interrupção do sono. A melhoria do sono durante uma infecção é considerada um mecanismo de *feedback* para o sistema imunológico, promovendo a defesa do hospedeiro. De fato, o sono afeta diversos parâmetros imunológicos, está associado a um risco reduzido de infecção e pode melhorar os resultados das infecções. A indução de uma constelação hormonal que apoia as funções imunológicas é um mecanismo provável por trás dos efeitos do sono no fortalecimento da imunidade. Na ausência de um desafio infeccioso, o sono parece promover a homeostase inflamatória por meio de efeitos sobre vários mediadores inflamatórios, como as citocinas. Essa hipótese é respaldada por evidências de que a deficiência prolongada de sono (como a duração curta do sono ou distúrbios do sono) pode levar a uma inflamação crônica de baixo grau e sistêmica<sup>2</sup>.

Embora a noção de que o sono desempenha um papel essencial nas funções imunológicas exista há muito tempo, a investigação sistemática das interações entre o sono e o sistema imunológico é uma área de pesquisa relativamente recente. Consequentemente, muitas questões ainda permanecem em aberto, exigindo estudos futuros para um

entendimento mais aprofundado. Os mecanismos que regem essa complexa interação ainda não são totalmente compreendidos, e é provável que múltiplos fatores atuem em conjunto para mediar a influência do sono sobre o sistema imunológico e vice-versa. É fundamental destacar que, até o momento, há uma escassez de estudos em humanos que relacionem as alterações induzidas pelo sono em diversos parâmetros imunológicos, como a quantidade de células imunes, ao risco e desfecho de infecções. Além disso, a participação causal das mudanças imunológicas associadas ao sono no desenvolvimento ou na progressão de doenças inflamatórias crônicas e infecciosas ainda requer investigação adicional. No contexto clínico, é crucial aproveitar a oportunidade para monitorar o sono em cenários de ativação imunológica aguda e crônica, bem como avaliar os efeitos de tratamentos imunomoduladores específicos. Essas abordagens podem contribuir para uma compreensão mais abrangente da relação entre sono e imunidade, permitindo o desenvolvimento de estratégias mais eficazes para mitigar os impactos da privação do sono sobre a saúde imunológica<sup>2</sup>.

Charles Dickens (1812-1870), um dos mais renomados escritores da literatura inglesa, expressou em seu romance *Barnaby Rudge* (1841) o seguinte conceito sobre o sono: “*Sleep, heaven’s gift to all its creatures*”<sup>3</sup>. Isso nos leva a questionar: por que temos desperdiçado tanto esse presente dos céus?

O objetivo deste artigo é revisar a relação entre sono, imunidade e doenças alérgicas, além de abordar as comorbidades associadas à privação de sono.

## Métodos

Esta revisão de literatura teve como objetivo explorar a relação entre o sono, o sistema imunológico, as alergias e as doenças associadas à privação do sono. A busca por artigos científicos foi conduzida em inglês nas bases de dados PubMed, SciELO, BIREME e Google Scholar.

Foram incluídos artigos originais, revisões narrativas, revisões sistemáticas e metanálises, com o intuito de fornecer uma análise abrangente e atualizada sobre o tema. A estratégia de busca utilizou combinações dos seguintes descritores e termos livres: *sleep and immunity, sleep and sleep deprivation, sleep and inflammation, sleep deprivation and immunity, sleep and immune response, sleep and allergies, sleep disorders and allergic diseases*.

Os critérios de inclusão englobaram estudos que abordassem diretamente a associação entre sono e os temas imunidade, inflamação ou doenças alérgicas, conforme os termos de busca utilizados. Não foram aplicados critérios de exclusão específicos, buscando-se ampliar o escopo da revisão para capturar a diversidade de abordagens disponíveis na literatura científica.

## Resultados

Schoenborn e Adams observaram que, ao longo do tempo, houve uma redução significativa na duração do sono. No início do século XX, os adultos dormiam, em média, cerca de nove horas por noite. Nos anos 1980, essa média caiu para sete horas, e, em 2010, aproximadamente 30% dos adultos relataram dormir menos de sete horas por noite<sup>4</sup>. Atualmente, a privação de sono é amplamente reconhecida como um problema de saúde pública e estima-se que a prevalência varie entre 9% e 24%, sendo essa condição uma das principais causas de consultas em clínicas especializadas no sono<sup>5,6</sup>.

O National Institutes of Health (NIH), principal agência de pesquisa em saúde dos Estados Unidos, recomenda que, em média, pré-escolares necessitem de 10 a 12 horas de sono por dia, crianças em idade escolar e adolescentes precisem de 9 horas, enquanto adultos devem dormir entre 7 e 8 horas diariamente<sup>7</sup>.

Com a crescente disseminação do uso de telas entre crianças, diversos estudos têm investigado o impacto desse comportamento no sono infantil, o que nos alerta para a necessidade de orientação aos pais de nossos pacientes. Um exemplo disso é o estudo de Qiu-Ye Lan et al., que analisou 2.903 crianças pré-escolares para investigar a relação entre tempo de tela, uso de dispositivos eletrônicos e a duração do sono. Os resultados revelaram que 40% das crianças não atingiam a duração de sono recomendada para a faixa etária e que o uso de dispositivos eletrônicos portáteis estava associado à redução da duração do sono, com uma diminuição de 11 minutos por hora de uso em meninos e 6 minutos em meninas<sup>8</sup>.

## Definição, importância e fases do sono

O sono é um estado fisiológico ativo e essencial para a vida, caracterizado por uma inconsciência reversível, no qual o cérebro se torna menos responsivo a estímulos externos. Ocupando cerca de um terço da existência humana, o sono desempenha um papel

fundamental na manutenção da saúde física, mental e emocional. Durante o sono, o corpo passa por uma série de alterações fundamentais para o funcionamento biológico e fisiológico, como a regulação da pressão arterial, frequência cardíaca, secreção hormonal, funções imunológicas, reparo celular, controle da temperatura corporal e restauração da memória e das capacidades cognitivas<sup>9</sup>.

A necessidade e os padrões de sono são influenciados por uma interação complexa de fatores, incluindo idade, estágio de desenvolvimento, predisposições genéticas, comportamentos individuais e aspectos ambientais e sociais<sup>9</sup>.

Nos seres humanos, o sono é tradicionalmente dividido em duas fases principais: o sono de Movimento Rápido dos Olhos (REM, do inglês *Rapid Eye Movement*) e o sono não-REM. O sono não-REM é subdividido em quatro estágios: estágios 1 e 2, e estágios 3 e 4, estes últimos conhecidos coletivamente como sono delta. Durante a noite, o sono segue ciclos alternados entre as fases não-REM e REM, com duração aproximada de 90 minutos por ciclo. Na primeira metade da noite, há predominância do sono delta, enquanto a segunda metade apresenta maior ocorrência de episódios REM. Cada fase desempenha funções específicas. Por exemplo, o hormônio do crescimento é liberado predominantemente durante o sono delta, enquanto a atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal é reduzida. Essas oscilações cíclicas e eventos fisiológicos associados são essenciais para a manutenção da homeostase corporal<sup>9</sup>.

O sono também é fundamental para o equilíbrio imunológico. Segundo Irwin MR<sup>10</sup>, ele contribui para a modulação da inflamação e a resposta imune adaptativa. A privação ou má qualidade do sono pode levar a disfunções imunológicas que aumentam o risco de doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, Grandner MA et al.<sup>11</sup> destacam que a insuficiência de sono está associada a comportamentos de risco, como escolhas alimentares inadequadas e menor adesão a práticas saudáveis, intensificando os impactos negativos na saúde geral.

No contexto cognitivo e emocional, Walker MP enfatiza que o sono promove a consolidação da memória, a regulação emocional e o processamento de informações, sendo crucial para a aprendizagem e o bem-estar psicológico. A interrupção do sono pode resultar em déficits cognitivos significativos e maior suscetibilidade a transtornos de humor, como ansiedade e depressão<sup>12</sup>.

O sono, portanto, vai muito além de um período de descanso; ele é um estado ativo de recuperação fisiológica e neurológica que sustenta o equilíbrio do corpo e da mente. Compreender sua importância e adotar hábitos saudáveis relacionados ao sono são estratégias fundamentais para promover qualidade de vida e prevenir doenças, consolidando o sono como um dos pilares essenciais da saúde humana<sup>9</sup>.

### **Privação do sono e comorbidades relacionadas**

A privação crônica de sono é um problema complexo, influenciado por diversos fatores médicos e comportamentais que afetam tanto a qualidade quanto a duração do sono. Além de condições como apneia obstrutiva do sono e insônia, aspectos da sociedade moderna, como jornadas de trabalho intensas, o uso excessivo de *smartphones* e hábitos alimentares inadequados, desempenham um papel importante nesse quadro. A privação de sono pode ser classificada como *aguda*, quando ocorre uma redução temporária no tempo de sono, geralmente por um ou dois dias, com extensão do tempo acordado para além das 16 a 18 horas habituais, ou *crônica*, caracterizada por sonolência excessiva durante o dia, resultante de uma rotina de sono insuficiente por pelo menos três meses<sup>13</sup>.

Dormir menos de sete horas por noite tem sido associado a uma série de problemas de saúde, como doenças cardiovasculares, respiratórias, cognitivas, gastrointestinais, imunológicas, dermatológicas, musculoesqueléticas, obesidade, doenças renais, distúrbios reprodutivos e aumento do estresse<sup>14</sup>.

Itani O et al. realizaram a primeira revisão sistemática que investigou a associação entre a curta duração do sono e múltiplos desfechos importantes de saúde. O diferencial do estudo foi o uso de uma metodologia padronizada para metanálises, incluindo análises de dose-resposta por meio de metarregressão. Os autores revelaram que indivíduos com sono curto provavelmente apresentam maior mortalidade em comparação com aqueles com sono normal, com um risco relativo (RR) de cerca de 1,12 – ou seja, um aumento absoluto de aproximadamente 12%. Para outros desfechos, os indivíduos com sono curto apresentaram um aumento absoluto estimado de 37% para *diabetes mellitus*, 17% para hipertensão, 16% para doenças cardiovasculares, 26% para doença arterial coronariana e 38% para obesidade. Em relação à depressão e dislipidemia, não há evidências suficientes provenientes de metanálises para concluir

se o sono curto está associado a um aumento na incidência desses desfechos. Os resultados encontrados pelos autores foram semelhantes aos de revisões sistemáticas anteriores, como um RR de 1,12 para mortalidade e de 1,23 para hipertensão. As análises de subgrupos no estudo também mostraram que a definição de sono curto como duração inferior a seis horas foi associada a um aumento significativo na mortalidade, diabetes, doenças cardiovasculares e obesidade. Na metarregressão, uma definição de duração de sono mais curta foi linearmente associada a um aumento na mortalidade. Uma associação significativa na tendência oposta foi observada no desfecho de obesidade, e nenhuma associação linear significativa foi encontrada para os outros desfechos. No entanto, não foi possível concluir se a associação existia ou não devido ao pequeno número de estudos incluídos em cada desfecho. Embora o estudo tenha confirmado que a curta duração do sono está associada a um aumento nos desfechos importantes de saúde, os autores enfatizaram que os mecanismos não parecem ser diretos. Estudos anteriores citados na revisão mostraram que a privação de sono reduz o gasto energético em homens saudáveis, induz um estado de resistência à insulina em adipócitos humanos e resulta em secreção inadequada de insulina pancreática e aumento das concentrações de glicose plasmática após uma refeição. Assim, a restrição crônica de sono pode levar a desfechos relacionados a sistemas metabólicos. Além disso, a curta duração do sono tem sido associada a um aumento de grelina e diminuição de leptina, o que tende a aumentar o apetite, possivelmente explicando o aumento na obesidade e no *diabetes mellitus*. Alterações nesses hormônios, hiperatividade do sistema nervoso simpático e mudanças no ritmo circadiano também podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de hipertensão. Doenças cardiovasculares podem ser causadas por combinações complexas dessas anormalidades metabólicas e circulatórias. Embora essas doenças endócrinas e cardiovasculares tenham sido ajustadas nos modelos estatísticos na maioria dos estudos que investigaram a mortalidade, essas doenças podem ter ocorrido ou piorado ao longo do tempo nos participantes, contribuindo para mortes subsequentes. Apesar de os achados parecerem convincentes, os autores alertaram para a necessidade de cautela ao considerar as implicações dos resultados na comunidade. Primeiro, embora o sono curto esteja associado a aumento de mortalidade e outros desfechos de saúde, não há evidências

rigorosas de que aumentar a duração do sono reduza a frequência desses desfechos. Relataram que não pretendem recomendar o uso de hipnóticos para pessoas que dormem menos de seis horas por noite e que, no que diz respeito à psicoeducação, psicoterapia e intervenções psicossociais, muitos estudos focaram na insônia e na eficácia dessas intervenções para a qualidade do sono, como relatado em revisões sistemáticas recentes. Pelo que observaram, não há evidências para recomendar essas intervenções à comunidade com o objetivo de diminuir a frequência de mortalidade e outros desfechos de saúde<sup>1</sup>.

Estudos populacionais revelam uma crescente prevalência de indivíduos que dormem menos de seis horas por noite, um problema que afeta não apenas adultos, mas também crianças e adolescentes. Um exemplo notável é o estudo conduzido por Kocevskaja D et al.<sup>15</sup>, que avaliou 1.081.734 pessoas e identificou que um quarto dos adultos e metade dos adolescentes dormem menos do que o tempo recomendado para uma saúde adequada.

### **Sono e imunidade**

As interações entre o sono e o sistema imunológico podem ser observadas na vida cotidiana. O tempo de sono aumenta para melhorar a taxa de recuperação sempre que um indivíduo está infectado ou contrai um vírus. Um sono adequado é fundamental para fortalecer a imunidade e a saúde de uma pessoa. As necessidades diárias do corpo são moduladas pela percepção do tempo, um aspecto essencial para o funcionamento dos mecanismos corporais. Para atender a essas necessidades, diversos ciclos regulam hormônios (como no sistema neuroendócrino), temperatura e o ciclo sono-vigília, como observado no ritmo circadiano. Quando esses ciclos biológicos são interrompidos, podem surgir problemas de saúde. A interrupção do ciclo sono-vigília, por exemplo, é um fator de risco potencial para doenças metabólicas, como diabetes, câncer e anomalias cardiovasculares<sup>16</sup>.

Durante o sono, há ativação funcional de regiões específicas do cérebro, resultante da retirada dos estímulos aferentes. O sono, portanto, não é um processo simples; ele modula a consolidação da memória, o humor, a concentração e a temperatura, além de influenciar a resposta imunológica. Assim, a falta de sono afeta a imunidade, aumentando a probabilidade de contrair doenças. Estudos de campo indicam mudanças nos padrões de sono devido à ativação crônica do sistema imunológico<sup>2</sup>.

Nos processos imunológicos, a manutenção dos padrões do ciclo de sono e o ritmo circadiano desempenham um papel fundamental. O ritmo circadiano é essencial para a comunicação bidirecional estabelecida entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central por meio de sinais compartilhados (como neurotransmissores, hormônios e citocinas) e pelo sistema nervoso autônomo por intervenções diretas. Muitas funções imunológicas trabalham em conjunto com o ritmo circadiano de 24 horas e o sono, evidenciando a relação entre o ciclo de sono-vigília e o sistema imunológico. As células efetoras do sistema imunológico inato, como as células NK citotóxicas e os linfócitos T citotóxicos efetores, são mais ativas durante o período de vigília do ritmo circadiano, permitindo uma resposta imediata a patógenos ou qualquer outra forma de antígeno. Isso também favorece a reparação mais rápida do tecido danificado durante o ciclo de vigília. A imunidade adaptativa, por sua vez, é geralmente mais ativa durante a noite, quando as células menos diferenciadas, como as células T naïve e as células T de memória, atingem seu pico de atividade. Durante o sono noturno, especialmente na fase de sono de ondas lentas, a ação anti-inflamatória do cortisol e das catecolaminas é minimizada. Em contraste, o sono noturno promove a liberação de hormônio de crescimento (GH) e prolactina. O ambiente endócrino durante o início do sono favorece a produção aumentada de IL-12 e potencializa a interação entre células apresentadoras de antígeno e células T. O equilíbrio das citocinas se desloca para as citocinas Th1, com aumento da proliferação de células Th1. Esse ambiente também facilita a migração de células T naïve para os linfonodos. Assim, o ambiente endócrino apoia respostas imunológicas de memória de longa duração durante as fases iniciais do sono, favorecendo a formação de memórias imunológicas duradouras. A privação crônica de sono leva ao estresse, promovendo a liberação de substâncias pró-inflamatórias inespecíficas persistentes, o que resulta em uma inflamação crônica de baixo grau, comprometendo a função imunológica e prejudicando a saúde. Embora a relação exata entre a ativação da imunidade adaptativa e inata com o ritmo circadiano ainda não esteja totalmente esclarecida, sabe-se que a imunidade inata é mais ativa durante o dia, enquanto a imunidade adaptativa predomina à noite. A compreensão do mecanismo exato de interação entre o sistema imunológico, o sistema endócrino e o sistema nervoso central é fundamental para

o desenvolvimento de terapias mais eficazes, que levem em consideração o ritmo circadiano<sup>1</sup>.

A privação de sono tem sido associada ao aumento tanto de marcadores pró-inflamatórios quanto anti-inflamatórios. Marcadores inflamatórios elevados, como a proteína C-reativa (PCR) e a interleucina-6 (IL-6), têm sido observados em distúrbios do sono e na privação de sono. A diminuição dos níveis de neutrófilos maduros, observada na privação de sono, sugere a necessidade de investigar a relação entre a privação de sono e a suscetibilidade a infecções. A privação de sono tem sido associada à indução de inflamação celular em adultos jovens, enquanto, em adultos mais velhos, resulta na redução do receptor tipo toll 4, o que contribui para o desenvolvimento de doenças infecciosas. Além disso, o aumento da interação de anticorpos autoimunes tem sido relacionado ao desenvolvimento de doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide. Em modelos animais, foi observado que camundongos privados de sono por períodos prolongados continuaram a apresentar sinais de neuroinflamação, apoptose e ativação microglial, mesmo três meses após a recuperação. Há uma quantidade substancial de evidências na literatura documentando os efeitos da privação crônica de sono nas células inflamatórias, mas os efeitos do sono fragmentado na inflamação aguda ainda são limitados<sup>14</sup>. Dumaine JE et al. investigaram os efeitos de durações variadas de sono intermitente ou fragmentado nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), anti-inflamatórias (TGF- $\beta$ 1) e de corticosterona em camundongos. O estudo concluiu que a fragmentação do sono por 24 horas causou um aumento significativo nos níveis de citocinas pró-inflamatórias e hormônios do estresse na periferia. Ironicamente, o estudo também relatou que a fragmentação do sono induziu a produção de citocinas anti-inflamatórias no cérebro<sup>17</sup>.

A descoberta do peptídeo muramila, um componente bacteriano que ativa o sistema imunológico e regula o sono, estabeleceu uma conexão direta entre imunidade e sono. Outros fatores, como citocinas (IL-1, TNF- $\alpha$ ), prostaglandinas e lipopolissacarídeos, influenciam o sono, especialmente o sono não-REM. Doses moderadas dessas substâncias aumentam o sono não-REM, enquanto doses altas o inibem. Citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-10 e IL-13, reduzem o sono não-REM. Essas substâncias sinalizam ao cérebro por vias humorais, neurais e celulares, interagindo com neurotransmissores, neuropeptídeos, melatonina e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. No

sistema nervoso central, citocinas regulam funções como neurogênese, plasticidade e comportamentos complexos, incluindo sono e memória. O sono também é uma resposta adaptativa que favorece a recuperação durante infecções e inflamações, otimizando a alocação de energia para o sistema imunológico<sup>13</sup>.

Na Tabela 1 temos um resumo com importantes descobertas entre sono, privação do sono e imunidade. Na Tabela 2 são apresentados os efeitos do sono sobre diversos parâmetros imunológicos. A coluna da esquerda mostra os efeitos agudos do sono, definidos como o impacto de uma noite de sono adequada (em duração e qualidade) em comparação com uma noite de privação total ou parcial de sono. Essa abordagem busca compreender o papel ativo do sono na regulação do sistema imune. Já a coluna da direita mostra os efeitos da perda prolongada de sono, ou seja, os impactos de várias noites consecutivas de privação total ou parcial de sono, o que permite avaliar as consequências acumuladas da restrição de sono sobre parâmetros imunológicos. A Tabela oferece uma visão geral ampla dos achados de diferentes estudos, indicando também com que frequência cada resultado foi replicado. Para isso, utiliza-se um sistema visual de ícones que representa o número de estudos que sustentam cada achado. É importante destacar que os estudos incluídos na revisão apresentam metodologias variadas, o que não é refletido na simplicidade da representação gráfica. A maioria das amostras foi coletada durante o dia (após uma noite de sono normal ou de privação), e não durante a noite, o que pode gerar resultados aparentemente contraditórios entre parâmetros medidos em diferentes momentos. Por isso, alguns achados devem ser interpretados com cautela.

### **Sono e doenças alérgicas**

A redução na duração ou na qualidade do sono está ligada a uma produção reduzida de anticorpos e ao aumento da geração de citocinas inflamatórias, e isso tem implicações na fisiopatologia de doenças alérgicas, como dermatite atópica (DA), rinite alérgica (RA) e asma<sup>2,18-21</sup>.

Uma correlação entre o sono e as doenças alérgicas foi observada em diversos estudos epidemiológicos. Resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) – programa de estudos realizado nos Estados Unidos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), mais espe-

**Tabela 1**

Resumo de importantes achados entre sono, privação de sono e imunidade

- O sono é essencial para a saúde imunológica, com sua duração e qualidade adequadas melhorando os desfechos de infecção e reduzindo o risco de doenças infecciosas.
- A deficiência crônica de sono perturba a homeostase imunológica, aumentando o risco de doenças com desregulação imunológica, como doenças cardiovasculares, metabólicas, autoimunes e neurodegenerativas.
- A manutenção do sono e do ritmo circadiano é crucial para a comunicação bidirecional entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central, mediada por neurotransmissores, hormônios, citocinas e o sistema nervoso autônomo.
- Durante o ritmo circadiano, as células efetoras do sistema imunológico inato, como células NK e linfócitos T citotóxicos, são mais ativas na vigília, favorecendo respostas rápidas a patógenos e reparação de tecidos danificados.
- A imunidade adaptativa é mais ativa à noite, com células T naïve e de memória atingindo seu pico de atividade.
- No início do sono, o ambiente endócrino favorece a produção de IL-12 e a interação entre células apresentadoras de antígenos e células T, aumentando a proliferação de células Th1 e facilitando a migração de células T naïve para os linfonodos, promovendo memória imunológica.
- A privação crônica de sono provoca estresse e liberação de substâncias pró-inflamatórias, resultando em inflamação crônica de baixo grau e comprometendo a função imunológica.
- Marcadores inflamatórios como PCR e IL-6 são elevados em distúrbios e privação de sono.
- A privação de sono induz inflamação celular em adultos jovens e, em idosos, reduz o receptor tipo toll 4, favorecendo o desenvolvimento de doenças infecciosas.
- Citocinas como IL-1 e TNF- $\alpha$  influenciam o sono não-REM, sendo que doses moderadas aumentam o sono, enquanto altas doses o inibem. Citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e IL-13 reduzem o sono não-REM.

Adaptada de Besedovsky L et al.<sup>2</sup>.

cificamente pelo *National Center for Health Statistics* (NCHS) – mostraram que o sono prejudicado devido à apneia obstrutiva do sono estava associado a maiores chances de febre do feno e eczema, enquanto uma duração de sono de 6 horas ou menos estava correlacionada a maiores chances de sensibilização alérgica<sup>22</sup>.

Estudos focados especificamente no sono e nos desfechos relacionados à DA consistentemente encontraram uma associação significativa entre a DA e a qualidade do sono, mas não com a duração do sono<sup>23-25</sup>. Curiosamente, embora o aumento da gravidade da DA também estivesse significativamente associado a mais interrupções do sono, houve uma maior probabilidade de distúrbios do sono entre aqueles com DA leve ou inativa<sup>23</sup>. Além disso, as interrupções do sono em indivíduos com DA em

remissão não foram acompanhadas por episódios de coceira noturna<sup>26</sup>.

Investigações sobre RA e sono mostraram que o aumento da resistência das vias aéreas superiores e a descarga nasal, ambos sintomas característicos da RA, causaram microdespertares durante o sono<sup>27</sup>. Ademais, o aumento da resistência das vias aéreas superiores associado à RA foi acompanhado por apneia obstrutiva do sono e distúrbios respiratórios relacionados ao sono, que também impactaram negativamente a qualidade do sono<sup>28,29</sup>. Por outro lado, uma revisão sistemática recente encontrou que a duração do sono não estava significativamente associada à RA, enquanto os escores de qualidade do sono, distúrbios do sono e latência do sono eram mais altos entre pacientes com RA; a eficiência do sono, entretanto, estava reduzida nesses pacientes<sup>30</sup>.

Padrões de sono inadequados foram encontrados como fatores de risco para asma<sup>31</sup>. Embora a asma tenha sido associada à baixa qualidade do sono, isso provavelmente resulta de sintomas de asma que afetam o sono ou de RA comórbida, causando distúrbios do sono relacionados à RA em asmáticos<sup>32,33</sup>.

Apesar das evidências sugerindo que o sono influencia o risco de doenças alérgicas, o consenso de que as doenças alérgicas podem perturbar o sono e de que os distúrbios do sono podem ser usados como indicadores de gravidade das doenças alérgicas introduz um elemento de confusão na direção dessa

**Tabela 2**

Efeitos do sono em alguns parâmetros imunológicos. O número de ícones representa o número de estudos que apoiam a respectiva descoberta (3 ícones = 3 estudos; 2 ícones = 2-3 estudos; 1 ícone = 1 estudo)

Parâmetro imunológico	Efeito agudo do sono	Efeito da perda de sono prolongada
<b>Número de leucócitos no sangue</b>		
Glóbulos brancos	↓↓↓ = = =	↑↑↑ =
Linfócitos	↓↓ = = ↑ (à noite após sono normal)	↑ = = =
Monócitos	↓↓↓ = = = ↑ (4 dias após privação de sono parcial)	↑↑↑ = =
Células T, células T CD4, células T CD8	↓↓↓ = = = ↑↑ (principalmente à noite, após o sono)	= = =
Células B	↓ = = =	↑ = = =
Células NK	↓↓↓ = = ↑↑↑	↑↓
Neutrófilos	↓↓↓ = = = ↑	↑↑↑ =
Basófilos e eosinófilos	= = =	= =
<b>Citocinas e receptores de citocinas</b>		
IL-6 (níveis plasma/salina)	↓↓ = = = ↑↑	↑↑↑ = = =
TNF (nível no plasma)	↓↓ = = = ↑ (durante o dia, após sono normal)	↑↑↑ = = =
IL-1 (nível no plasma)	↓↓ =	= = ↑↑
IL-2 (nível no plasma)	=	= =
IL-12 (produção intracelular)	↑↑↑	
IL-4, IL-10 (nível no plasma)	=	= = =
<b>Anticorpos, complemento e outros parâmetros imunológicos</b>		
Níveis totais de anticorpos IgG, IgM ou IgA	↓↓ = = ↑	↓ = = = ↑↑
Complemento	↓ = = ↑	= = ↑
Moléculas de adesão	↓↓ = =	
Expressão gênica inflamatória		↑↑
Atividade e proliferação de células imunológicas		
<b>Atividade e proliferação de células imunológicas</b>		
Atividade de células NK	= ↑↑	↑ = ↓
Proliferação de linfócitos	= = ↑↑	↑ = = ↓
Função dos neutrófilos	↓ = = ↑	= =
Função de células T reguladoras naturais (nTreg)	↑	

Adaptada de Besedovsky L et al.<sup>2</sup>.

(↑) aumento, (↓) diminuição, (=) sem alteração.

relação<sup>34</sup>. De fato, a maior prevalência e gravidade dos distúrbios do sono foram associadas ao aumento da gravidade da DA, conforme determinado pelo *SCORing Atopic Dermatitis* (SCORAD)<sup>35</sup>. Na RA, a *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) define RA moderada-grave como aquela que impacta negativamente qualquer aspecto da qualidade de vida, incluindo distúrbios do sono<sup>36</sup>. Além disso, evidências revisadas sistematicamente indicam que a RA está associada à diminuição da duração e da qualidade do sono, a distúrbios relacionados ao sono e a uma disfunção diurna resultante do comprometimento do sono<sup>30</sup>. Por fim, os despertares noturnos devido à asma são essenciais para avaliar a gravidade, o controle e a remissão da doença<sup>37-41</sup>.

## Conclusão

O sono desempenha um papel essencial na manutenção da função imunológica, e sua privação está associada a um aumento significativo no risco de doenças crônicas. As evidências científicas sugerem que o sono inadequado altera a resposta imunológica, promovendo inflamação crônica e comprometendo a defesa do organismo. A compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos e a identificação de biomarcadores específicos são essenciais para o desenvolvimento de intervenções preventivas eficazes. Assim, promover a saúde do sono, em conjunto com hábitos saudáveis, é fundamental não apenas para otimizar a resposta imunológica, mas também para prevenir os efeitos adversos da privação de sono. Essas estratégias podem contribuir substancialmente para a melhoria da saúde pública e individual, proporcionando uma base sólida para a prevenção de doenças e a promoção do bem-estar geral.

## Referências

- Itani O, Jike M, Watanabe N, Kaneita Y. Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med.* 2017;32:246-56.
- Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease. *Physiol Rev.* 2019;99(3):1325-80.
- Dickens C. Barnaby Rudge. London: Chapman and Hall; 1841.
- Schoenborn CA, Adams PE. Health behaviors of adults: United States, 2005-2007. *Vital Health Stat 10.* 2010 Mar;(245):1-132.
- Kolla BP, He JP, Mansukhani MP, Frye MA, Merikangas K. Excessive sleepiness and associated symptoms in the U.S. adult population: prevalence, correlates, and comorbidity. *Sleep Health.* 2020 Feb;6(1):79-87. doi: 10.1016/j.sleh.2019.09.004.
- Ng TP, Tan WC. Prevalence and determinants of excessive daytime sleepiness in an Asian multi-ethnic population. *Sleep Med.* 2005;6:523-9.
- Luyster FS, Strollo PJ Jr, Zee PC, Walsh JK; Boards of Directors of the American Academy of Sleep Medicine and the Sleep Research Society. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012 Jun 1;35(6):727-34. doi: 10.5665/sleep.1846.
- Lan QY, Chan KC, Yu KN, Chan NY, Wing YK, Li AM, et al. Sleep duration in preschool children and impact of screen time. *Sleep Med.* 2020;76:48-54.
- Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(Suppl 1):S33-8.
- Irwin MR. Why Sleep Is Important for Health: A Psychoneuroimmunology Perspective. *Annual Review of Psychology.* 2015;66(1):143-72.
- Grandner MA, Drummond SPA. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep Medicine Reviews.* 2007 Oct;11(5):341-60.
- Walker MP. The role of sleep in cognition and emotion. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Mar;1156:168-97. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04416.x.
- Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol.* 2021 Nov 18;4(1):1304. doi: 10.1038/s42003-021-02825-4.
- Liew SC, Aung T. Sleep deprivation and its association with diseases – a review. *Sleep Med.* 2021;77:192-204. doi 10.1016/j.sleep.2020.07.048.
- Kocevska D, Lysen TS, Dotinga A, Koopman-Verhoeff ME, Luijk MP, Antypa N, et al. Sleep characteristics across the lifespan in 1.1 million people from the Netherlands, United Kingdom and United States: a systematic review and meta-analysis. *Nat Hum Behav.* 2021;5(1):113-22. doi 10.1038/s41562-020-00965-x.
- Farhud D, Aryan Z. Circadian rhythm, lifestyle and health: a narrative review. *Iran J Public Health.* 2018;47(8):1068-76.
- Dumaine JE, Ashley NT. Acute sleep fragmentation induces tissue-specific changes in cytokine gene expression and increases serum corticosterone concentration. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;308(12):R1062-9.
- Singh KK, Ghosh S, Bholia A, Verma P, Amist AD, Sharma H, et al. Sleep and immune system crosstalk: implications for inflammatory homeostasis and disease pathogenesis. *Ann Neurosci.* 2024;31:1-11.
- Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis.* 2023;77:59-69.
- Paganelli R, Petrarca C, Di Gioacchino M. Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases. *Clin Mol Allergy.* 2018;16(1):1.
- Nakao A. Circadian regulation of the biology of allergic disease: clock disruption can promote allergy. *Front Immunol.* 2020;11:1237.
- Xi Y, Deng YQ, Chen SM, Kong YG, Xu Y, Li F, et al. Allergy-related outcomes and sleep-related disorders in adults: a cross-sectional study based on NHANES 2005-2006. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):27.
- Fishbein AB, Mueller K, Kruse L, Boor P, Sheldon S, Zee P, et al. Sleep disturbance in children with moderate/severe atopic dermatitis: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(2):336-41.
- Ramirez FD, Chen S, Langan SM, Prather AA, McCulloch CE, Kidd SA, et al. Association of atopic dermatitis with sleep quality in children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(5):e190025.
- Camfferman D, Kennedy JD, Gold M, Simpson C, Lushington K. Sleep and neurocognitive functioning in children with eczema. *Int J Psychophysiol.* 2013;89(2):265-72.
- Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999;153(3):249-53.

27. Lavie P, Gertner R, Zomer J, Podoshin L. Breathing disorders in sleep associated with "microarousals" in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol.* 1981;92(5-6):529-33.
28. McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(4):625-8.
29. Young T, Finn L, Kim H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):757-62.
30. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y. The association between allergic rhinitis and sleep: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228533.
31. Xiang B, Hu M, Yu H, Zhang Y, Wang Q, Xue F. Highlighting the importance of healthy sleep patterns in the risk of adult asthma under the combined effects of genetic susceptibility: a large-scale prospective cohort study of 455,405 participants. *BMJ Open Respir Res.* 2023;10(1):e001535.
32. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktas H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med.* 2005;99(5):529-34.
33. Cukic V, Lovre V, Dragisic D. Sleep disorders in patients with bronchial asthma. *Mater Sociomed.* 2011;23(4):235-7.
34. Koinis-Mitchell D, Craig T, Esteban CA, Klein RB. Sleep and allergic disease: a summary of the literature and future directions for research. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(6):1275-8.
35. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep disturbances and atopic dermatitis: relationships, methods for assessment, and therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(4):1488-500.
36. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8-160.
37. Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, et al. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J.* 2008;32(3):545-54.
38. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59-99.
39. Menzies-Gow A, Bafadhel M, Busse WW, Casale TB, Kocks JWH, Pavord ID, et al. An expert consensus framework for asthma remission as a treatment goal. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(3):757-65.
40. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2022. Disponível em: <https://ginasthma.org/>.
41. Ambrose Y, Lim JJ, Ng JY, Ying Y, Sio YY, Chew FT. Sleep and allergic diseases among young Chinese adults from the Singapore/Malaysia Cross-Sectional Genetic Epidemiology Study cohort. *J Physiol Anthropol.* 2024;43(1):1-10.

---

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Bruno Emanuel Carvalho Oliveira  
E-mail: [dr.brunoimuno@yahoo.com.br](mailto:dr.brunoimuno@yahoo.com.br)