

AUMENTOS DE SONO REM INDUZIDO PELO ESTRESSE: INFLUÊNCIA DA PROLACTINA, DO PEPTÍDEO DO LÓBULO INTERMEDIÁRIO TIPO CORTICOTROFINA (CLIP) E DA SEROTONINA

Ricardo Borges Machado

Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Rua Botucatu, 862 - São Paulo/SP

rmachado@unifesp.br

Resumo

Considerando que expressão do sono REM (sono paradoxal ou sono dos sonhos) como um fator de resiliência ao estresse, revisão tem como objetivo apontar alguns mecanismos neuroendocrinológicos e neuroquímicos envolvidos neste processo. Eventos estressantes, dependendo de sua natureza, tendem provocar aumento de sono REM durante o sono. O sono dos sonhos tem um papel importante no processamento mnemônico, inclusive o de caráter emocional. Prejuízos na expressão do sono REM após eventos estressantes tendem a prejudicar a evocação e/ou elaboração destas memórias, podendo levar a alguns quadros patológicos, como distúrbios de ansiedade e ao transtorno do estresse pós-traumático. Vários trabalhos demonstram que a prolactina, o CLIP (peptídeo do lóbulo intermediário tipo corticotrofina ou ACTH18-39) e a serotonina e podem estar envolvidos na regulação da expressão do sono REM após eventos estressantes.

Palavras-chaves: Estresse, Sono, Sono REM, Hormônios, Serotonina.

Abstract

Considering that REM sleep (rapid eyes movement sleep or dream sleep) expression as a resilience factor to stress, this review aims to highlight some neuroendocrine and neurochemical mechanisms involved in this process. Stressful events, depending on their nature, tend to cause REM sleep increases. Dream sleep plays an important role in mnemonic processing, including those of emotional character. Losses in REM sleep expression after stressful events tend to undermine the evocation and/or preparation of these memories, leading to some pathological conditions such as anxiety and **post-traumatic stress disorder (PTSD)**. Several studies showed that prolactin, CLIP (corticotropin-like intermediate lobe peptide or ACTH18-39) and serotonin and may be involved in regulating the REM sleep expression of after stressful events.

Key-words: Stress, Sleep, REM sleep, Hormones, Serotonin.

1.O Sono

Muitas vezes comparado com a morte, a morte da qual era possível retornar, o sono, que é imprescindível à vida, vem fascinando a humanidade ao longo da história. Na mitologia grega, Hypnos era o deus do sono, irmão de Thanatos, deus da morte, ambos filhos de Nix, a noite. E Morpheu, filho de Hypnos, era o deus dos sonhos que, certamente, foi o fenômeno do sono que mais encantou o homem (Berens, 2007).

Nos sonhos seria quando a alma sairia do corpo e faria uma viagem pelo tempo e pelo espaço. Hipócrates de Cós acreditava que o espírito assumia domínio próprio durante o sono, sendo capaz de se libertar do corpo e assumir domínio próprio "...vê o que é visível, ouve o que é audível, anda, toca, se angustia... todas as funções do corpo e da alma, durante o sono, a alma comanda tudo." (Adams, 1849). No entanto, Aristóteles, o grande sistematizador estagirita, dizia que alma e corpo dormiam no mesmo sono. Ele também acreditava que os animais sonhavam, mas que as crianças eram incapazes de fazê-lo. Os sonhos, de acordo com Aristóteles, eram um processo natural do organismo, independente da ação de deuses ou demônios. Aristóteles acreditava que o sono se originava da evaporação dos alimentos, o que poderia explicar a certa indolência que se manifesta em alguns indivíduos após refeições fartas (*Parva Naturalis, On Divination in Sleep*) (Barnes, 1995). Deixando os antigos gregos para trás e avançando alguns séculos adiante, muitos eminentes cientistas também tiveram suas teorias a respeito do sono, como o "acúmulo de sangue no encéfalo", segundo os anatomistas do sec. XVI Giovanni Battista Morgani e Thomas Willis; ou a falta deste (anemia cerebral), dizia o "pai da neurociência moderna" Santiago Ramón y Cajal; ainda a intoxicação por dióxido de carbono, como escreveu o neurologista e psicólogo suíço Édouard Claparède (Pollak, Thorpy et al., 2010).

Ainda não temos uma teoria acabada sobre a origem e função do sono, mas muitos indícios já foram reunidos pela Ciência desde então. É provável que todos os animais, que já possuam algum grau de segmentação do

sistema nervoso, exibam algum comportamento que possa ser identificado como sono, como postura característica, diminuição ou cessação dos movimentos motores, diminuição da reatividade a estímulos externos e, fácil e imediata reversão ao estado de atividade. Além disso, o sono é um comportamento de organização circadiana e possui uma refinada capacidade auto-regulatória (Piéron, 1913; Flanigan, Wilcox et al., 1972; Tobler, 1984; Tobler e Borbely, 1985; Tobler e Stalder, 1988; Greenspan, Tononi et al., 2001).

O sono pode ser classificado de acordo com a atividade elétrica cerebral (captada pelo eletroencefalograma – EEG). Basicamente o sono é dividido em sono ortodoxal (ou sono não-REM, ou sono de ondas lentas, ou sono sincronizado) e sono paradoxal (sono REM, ou sono de ondas rápidas, ou sono dessincronizado). Durante o sono não-REM, o traçado do EEG apresenta um padrão sincronizado, com atividade de ondas lentas (frequências na banda delta, 1,0-4,0 Hz) e aumento na amplitude (voltagem) (Fig. 1 B). Já durante o sono REM (do inglês *rapid eye movements sleep*, ou sono de movimentos oculares rápidos), o EEG apresenta ondas de frequências mais rápidas e traçado dessincronizado (muito semelhante à vigília, por isso chamado paradoxal), com o aparecimento do ritmo theta (6,0-8,0 Hz) em eletrodos posicionados sobre o hipocampo em roedores (Timo-laria, Negrao et al., 1970; Valle, Timo-laria et al., 1992) (Fig. 1 C). É importante salientar que nestes animais o movimento das vibrissas é muito mais expressivo que os movimentos oculares propriamente ditos, uma vez que a visão não é o sentido mais apurado nestes animais (Timo-laria, Yamashita et al., 1990). Alguns padrões fisiológicos, a pressão arterial e frequência cardíaca também sofrem alterações de acordo com as fases do sono, estando mais reduzidas durante o sono não-REM (Snyder, Hobson et al., 1964; Van Den Buuse, 1999), quando comparado ao sono REM e, principalmente à vigília (Fig. 1). Em humanos, obviamente além da presença do sono REM, a Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) ainda classifica o sono não-REM em três estágios, N1, N2 e N3 o último também chamado de sono delta (Silber, Ancoli-Israel et al., 2007).

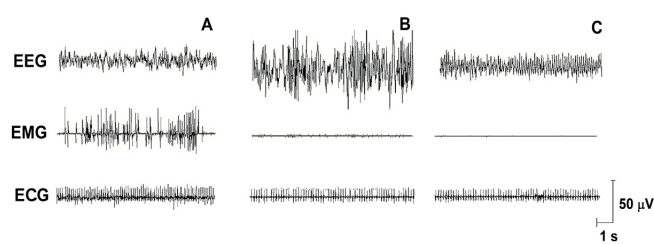


Figura 1 – Traçados eletrooscilográficos da Vigília, do Sono não-REM e do Sono REM em ratos Wistar. EEG, eletroencefalograma (derivação bipolar longa frontoparietal medial), EMG, eletromiograma (músculo trapézio), ECG, eletrocardiograma (par de eletrodos intercostais). A, Vigília ativa, com baixa voltagem e alta frequência do EEG, concomitante com atividade expressiva no EMG e ECG. B, Sono não-REM, com EEG alta amplitude e lentificação do traçado, a atividade do EMG é baixa assim como a atividade do ECG. C, Sono REM, apresentando atividade rítmica na banda theta (6,0-9,0 Hz) no EEG, a atividade do EMG é praticamente nula (atonía muscular, característica desta fase) e o ECG apresenta um padrão intermediário de atividade.

2.Regulação e Homeostase do Sono

Mas o que determinaria o início e a quantidade do sono, assim como a distribuição de suas fases? Sabemos também por observação própria que, quando somos privados de sono por algum motivo, seja por obrigações sociais ou doença, temos uma necessidade maior de sono no período de repouso seguinte. Em 1960, William Dement (Dement, 1960) relatou, pela primeira vez em seres humanos, que a privação seletiva do sono REM resultava no aumento específico desta fase, ou rebote de sono REM. Em artrópodes, há alguns estudos de observação comportamental que sugerem a existência de um período de repouso que também apresenta uma distribuição rítmica. Estudos de estimulação contínua em escorpiões (*Heterometrus longimanus*), existentes desde o período Siluriano, a 400 milhões de anos, indicam que existe um maior tempo de inatividade do animal após o período de estimulação, sugerindo já nestes invertebrados, um mecanismo compensador de algo muito semelhante com o sono (Tobler e

Stalder, 1988). Fenômeno observado também em baratas (*Blaberus giganteus*) (Tobler e Neuner-Jehle, 1992) e em moscas (*Drosophila melanogaster*) (Hendricks, Finn et al., 2000). Além do fator homeostático, eliciado pela restrição do sono, temos ainda envolvido o fator circadiano, em que grande parte do reino animal manifesta alguma preferência pela fase do ciclo, estando, de certa forma, relacionados com seus hábitos alimentares. Também, a duração dos episódios de sono parece ser maior em animais que estão no topo da cadeia alimentar, uma vez que as presas tem que constantemente monitorar o ambiente para garantir a sua integridade (Zepelin, Siegel et al., 2005; Capellini, Barton et al., 2008). A interação entre os fatores homeostático (chamado de “processo S”) e circadiano (chamado de “processo C”) na regulação do sono levaram alguns autores a proporem um modelo de regulação de regulação em que essa duas variáveis atuam de maneira conjunta, e o sono iniciaria onde houvesse uma conjunção entre uma maior pressão homeostática (necessidade de sono) e uma maior predisposição circadiana (proximidade da fase do ciclo que o sono normalmente ocorreria) e o sono terminaria quando houvesse uma diminuição da interação destas duas forças (Achermann, 2004; Borbely, 2009) (Fig. 2).

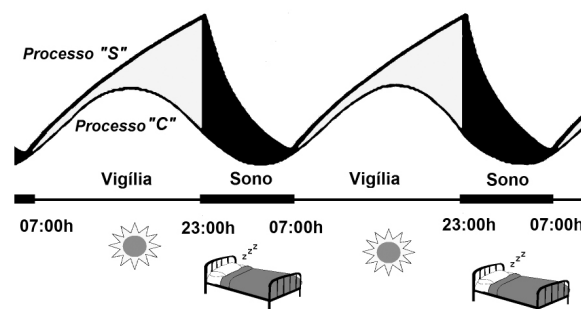


Figura 2 – O modelo dos “Dois Processos” de regulação do sono. O processo “S”, homeostático, em que há o acúmulo progressivo da necessidade do sono. O processo “C”, circadiano, que apresenta o seu nadir no meio da fase escura. Modelo representativo de um animal de hábitos diurnos e de sono monofásico, como o ser humano, por exemplo.

A Privação de Sono

Assim, vemos que ferramentas instrumentais para privação de sono em animais se tornaram bastante úteis, permitindo uma gama de estudos sobre os mecanismos de regulação do sono e também em relação a sua própria função. Historicamente, o primeiro experimento científico de privação de sono em animais foi realizado em 1894, pela cientista russa radicada na França, Marie de Manacéine (nome à francesa de Maria Mikhaïlovna Manasseina, como era o costume da belle époque), que privou de sono filhotes de cães por 4 a 6 dias, mantendo-os sob atividade constante. Tal estudo demonstrou que a falta de sono foi fatal aos animais, que apresentavam uma grave hipotermia e anemia (Manaseina, 1897).

Os métodos existentes até então exigiam a interferência contínua e atenciosa dos pesquisadores, que também acabavam por ser tornar sujeitos experimentais de seus próprios estudos. Valendo-se da atonia muscular que ocorre durante o sono REM, Michel Jouvet, em Lyon, que observara bem o fenômeno em gatos anos antes (Jouvet e Michael, 1959), propôs colocar os animais sobre potes de flores invertidos (*flower-pot method*), imersos até quase ao seu topo em água. Assim, ao adormecerem e sofrerem o relaxamento muscular característico do sono REM, os animais cairiam na água e, portanto, despertariam. Este método seria então bastante seletivo e específico para esta fase do sono e não exigiria a interferência constante do experimentador para que a privação ocorresse (Jouvet, Vimont et al., 1964). Essa metodologia foi rapidamente adaptada também para ratos (Cohen e Dement, 1965) (Fig. 2A).

A seletividade e especificidade da privação instrumental de sono REM pela metodologia do *flower-pot* é um pouco variável, ela é altamente específica para o sono REM, mas também elimina parte do sono NREM (30-40%) (Pujol, Mouret et al., 1968; Mendelson, Guthrie et al., 1974; Grahnstedt e Ursin, 1985; Maloney, Mainville et al., 1999; Machado, Hipolide et al., 2004).

Outros métodos instrumentais automatizados per-

mitem por meio do EEG, acessar o estado comportamental do animal e privá-lo seletivamente do sono total ou de suas fases específicas. Geralmente o sistema automático de análise detecta a fase do sono e aciona um mecanismo que, por exemplo, pode girar um disco sobre um volume de água (Rechtschaffen, Gilliland et al., 1983), e assim despertar o animal, que é obrigado a se mover para não cair na água. De maneira mais simples, animais podem ser mantidos acordados indistintamente em sistemas que os obrigam à movimentação lenta, mas constante, como em pêndulos oscilantes (Van Hulzen e Coenen, 1980) ou tambores giratórios diversos (Borbély e Neuhaus, 1979; Leenaars, Dematteis et al., 2011).

Tais métodos sofrem críticas devido à locomoção forçada que eles infringem aos animais. Embora a maioria dos modelos animais de privação de sono seja feito de maneira aguda e interrupta, estes não mimetizam o que ocorre na sociedade humana. Na realidade, o que temos é uma privação crônica e intermitente do sono (Webb e Agnew, 1975; Bonnet e Arand, 1995; Gallup, 2013); por isso a importância de se desenvolver modelos animais de restrição crônica de sono (Machado, Suchecki et al., 2005; 2006; Novati, Hulshof et al., 2011; Barf, Desprez et al., 2012).

Privação de sono e estresse são fatores indissociáveis e interagentes. É extremamente difícil isolar os efeitos da falta de sono dos efeitos do estresse inerentes das metodologias de privação de sono, até por que a restrição do sono é um fator de estresse per se. Diversos marcadores fisiológicos de estresse já foram relatados associados à privação de sono, como a perda de peso, hipotrofia do timo, o aumento no peso das glândulas adrenais, úlceras estomacais, elevação nas concentrações plasmáticas de glicocorticoides, ACTH (hormônio adrenocorticotrófico - adrenocorticotropic hormone ou corticotrofina) prolactina e catecolaminas (adrenalina e noradrenalina, principalmente) (Murison, Ursin et al., 1982; Tobler, Murison et al., 1983; Coenen e Van Luijtelaaar, 1985; Bergmann, Everson et al., 1989; Suchecki, Lobo et al., 1998; Andersen, Martins et al., 2005).

A restrição de movimentos causados pela plataforma é um fator importante de estresse para o rato, o que levou a proposição de plataformas adicionais dentro da câmara de privação (Van Hulzen e Coenen, 1981).

Os roedores também são animais sociais e o isolamento comunitário do animal também poderia ser outro elemento estressante, então foram propostos modificações no método da plataforma múltipla de Coenen e van Luijtellar, como a privação coletiva de animais, com um número de plataformas excedentes (Nunes Jr e Tufik, 1994) (Fig. 2B). Contudo, a prévia estabilidade social dos animais parecia ser um fator importante para a privação coletiva de sono, pelo menos em relação aos parâmetros de ACTH e peso (Suchecki, Lobo et al., 1998; Suchecki e Tufik, 2000).

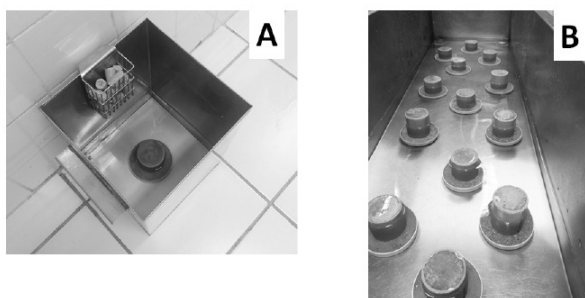


Figura 3 – Metodologia das Plataformas Simples (A) e Múltipla Modificada (B). A comida e água são disponibilizadas em uma tampa gradeada sobre o tanque de privação (no caso da plataforma simples, o bebedouro é colocado sobre a tampa do recipiente).

3.A serotonina e o sono REM

A serotonina (5-HT) tem função fundamental na regulação do sono. Tanto lesões eletrolíticas na região da rafe como a administração de PCPA (para-clorofenilalanina; inibidor da triptofano hidroxilase) geram quadros de insônia, com redução acentuada do sono de ondas lentas e do sono REM e diminuição das concentrações de 5-HT em praticamente todas as estruturas telencefálicas (Delorme,

Froment et al., 1966; Koe e Weissman, 1966; Jouvet, Bolliger et al., 1967; Borbely, Neuhaus et al., 1981). Estudos de registro da atividade unitária demonstram que neurônios serotoninérgicos do núcleo dorsal da rafe estão ativos durante a vigília, apresentando baixa atividade durante o sono de ondas lentas e nenhuma atividade durante o sono REM, sendo conhecida, juntamente com o locus coeruleus (núcleo composto por células noradrenérgicas), como uma estrutura “REM-off” (McGinty & Harper, 1976).

A intensa atividade serotoninérgica no diencéfalo durante a vigília é importante para que haja uma quantidade correspondente de sono durante o período de repouso, mesmo que durante o sono a atividade dos centros serotoninérgicos esteja deprimida. Um exemplo interessante é que se o PCPA é administrado durante a privação de sono tanto o sono de ondas lentas quanto o sono REM apresentam significativa redução durante o período de recuperação. Mas se o PCPA for aplicado no final da privação de sono (início do período de recuperação) os parâmetros de sono condizem com os esperados para um período pós-privação (Sallanon, Janin et al., 1983).

Talvez a liberação de 5-HT no diencéfalo durante a vigília contribua de alguma maneira para o acúmulo de substâncias hipnôgenas, provavelmente de origem peptídica (ver a frente). Vários estudos indicam que o ácido 5-hidróxi-indol-acético (5-HIAA) e o turnover serotoninérgico aumentam na região do tronco cerebral, córtex frontal, hipocampo e hipotálamo de ratos submetidos a situações estressantes (Dunn, Elfvig et al., 1986) ou à privação de sono (Penalva, Lancel et al., 2003), evidenciando a importância desse sistema para a regulação do rebote de sono REM.

A estimulação elétrica da porção antero-dorsal do núcleo dorsal da rafe de ratos provoca intenso acúmulo de metabólitos serotoninérgicos (como o 5-HIAA e outros derivados 5-hidroxindólicos, como o N,N-dimetil-5-HTP) na região do hipotálamo basal, que compreende a região do núcleo arqueado e vizinhança, incluindo também a área pré-óptica lateral. Após um período de três horas de vigília ativa, seguida a esta estimulação, os animais apresentam um rebote considerável de sono REM (Houdouin, Cespuglio,

Gharib et al., 1991; Houdouin, Cespuglio e Jouvét, 1991). Existem projeções serotoninérgicas oriundas do núcleo dorsal da rafe para o hipotálamo, em especial para os núcleos supraquiasmático e arqueado (Kiss, Leranthe et al., 1984; Peyron, Petit et al., 1998; Cowley, Cone et al., 2003). Da mesma forma, fibras contendo derivados da POMC (pró-ópio-melanocortina), entre os quais podemos citar o peptídeo do lóbulo intermediário tipo corticotrofina, ou ACTH18-39 (CLIP) e o hormônio alfa estimulante de melanócito (α -MSH) são encontradas na rafe, tanto dorsal quanto ventral (Zheng, Leger et al., 1991). Como discutiremos mais adiante, um dos mecanismos propostos para explicar o rebote de sono induzido por estresse agudo envolve a liberação de 5-HT pelos núcleos da rafe no núcleo arqueado do hipotálamo, que resulta em processamento da POMC para CLIP.

Um dos eventos mais marcantes durante o sono REM no rato é o aparecimento do ritmo theta em regiões mediais do encéfalo do animal, mais precisamente, oriundas do substrato hipocampal (Timo-laria, Negrao et al., 1970; Gerbrandt, Lawrence et al., 1978). Este padrão de onda é gerado por populações de células cujos brotamentos dendríticos fluem para o stratum oriens do CA1 e para o stratum moleculare do giro denteado, as lâminas hipocampais responsáveis pela geração do ritmo theta (Bland, Konopacki et al., 1995; Vinogradova, 1995). As aferências colinérgicas, oriundas do septo medial, são responsáveis pela manutenção deste tipo de ritmo theta hipocampal (Borst, Leung et al., 1987; Leung e Borst, 1987; Khateb, Muhlethaler et al., 1992). O núcleo mediano da rafe exerce um controle ativo no ritmo theta hipocampal, sendo esta a única estrutura do tronco cerebral capaz de suprimir a geração desse ritmo (Vertes e Kocsis, 1997).

A área pré-óptica hipotalâmica está intimamente envolvida com a regulação do sono. Estimulação química ou elétrica desta região induz sono (Ticho e Radulovacki, 1991; Mendelson e Martin, 1992) e neurônios nesta região apresentam-se intensamente ativos durante o sono (Findlay e Hayward, 1969; Kaitin, 1984). Neurônios positivos

para c-Fos predominam tanto na região lateral da área pré-óptica quanto no núcleo pré-óptico mediano desta região na fase clara (repouso) de ratos em relação à fase escura (Sherin, Shiromani et al., 1996).

Evidências sugerem que projeções inibitórias GABAérgicas descendentes dos neurônios das regiões pré-óptica lateral e do núcleo pré-óptico mediano para regiões do tronco cerebral envolvidas com a manutenção da vigília, promovam o sono (Zardetto-Smith e Johnson, 1995; Steininger, Gong et al., 2001; Gong, McGinty et al., 2004), incluindo aí a rafe dorsal (Zardetto-Smith e Johnson, 1995). Estudos sobre privação de sono sugerem que neurônios da área pré-óptica lateral e do núcleo pré-óptico lateral sejam também responsáveis pelos mecanismos que regulam o rebote de sono REM observado após protocolos de privação seletiva desta fase, pois o número de neurônios c-Fos positivos nestas regiões se correlacionam positivamente com o aumento da pressão homeostática para o sono REM e com os episódios de sono REM observado no período de recuperação (Gvilia, Turner et al., 2006; Gvilia, Xu et al., 2006). De forma interessante, também existem projeções ascendentes da rafe dorsal para a área pré-óptica lateral (Chou, Bjorkum et al., 2002) e a 5-HT possui efeitos inibitórios sobre os neurônios desta região (Gallopín, Fort et al., 2000).

4.0 peptídeo do lóbulo intermediário tipo corticotrofina – CLIP

Está bem estabelecida na literatura a capacidade que o CLIP, ou ACTH18-39 tem em mediar o aumento de sono REM observado após situações de estresse. O CLIP é processado a partir da pró-ópiomelanocortina (POMC) pela pró-hormônio convertase 2 (Fig. 4) (Tanaka, 2003) nos melanotropos da pars intermedia da hipófise e em duas outras localidades distintas no cérebro: o núcleo arqueado (e peri-arqueado) do hipotálamo basomedial e em um grupo de células do núcleo do trato solitário, outra região importante para o sono, em especial o de ondas lentas (Emson, Corder et al., 1984; Leger, Lema et al., 1990).

Mas existem fibras contendo CLIP que se projetam

para a área pré-óptica do hipotálamo, rafe dorsal e medial e área septal (Zaphiropoulos, Charnay et al., 1991; Zheng, Leger et al., 1991). A injeção local de CLIP na região dorsal da rafe induz aumento considerável no sono REM, semelhante ao provocado pelo estresse (Chastrette, Cespuglio et al., 1990; El Kafi, Cespuglio et al., 1994; El Kafi, Leger et al., 1995). O estresse levaria então ao aumento da liberação de 5-HT pela rafe que, por intermédio de projeções principalmente para o núcleo arqueado do hipotálamo, induziria o processamento do CLIP a partir da POMC. Após o término do estresse, a 5-HT entraria em um processo de recaptção ativa; porém o CLIP, por ser tratar de um peptídeo e exigir mecanismos de transcrição mais demorados, continua a aumentar, primeiro no núcleo arqueado, depois na própria região dorsal da rafe. Esta diminuição na atividade serotoninérgica, talvez influenciada também pelo CLIP, estaria estreitamente relacionada com o rebote de sono REM observado algum tempo após o estresse (Bonnet, Leger et al., 1997).

Curiosamente, relatamos também o aumento do turnover serotoninérgico tanto na região da ponte, como na do hipotálamo em animais que apresentaram exuberante rebote de sono (Machado, Tufik et al., 2008). É interessante ressaltar também que o CLIP aumenta, e muito, a excitabilidade de células hipocampais do CA1, principalmente no número e na amplitude dos disparos (Seidenbecher, Balschun et al., 1993).

O padrão de aumento no sono REM induzido pelo CLIP, mais precisamente pelo fragmento amino-terminal ACTH₂₀₋₂₄ (Val-Lys-Tyr-Pro), é caracterizado pela duração extremamente longa dos episódios, em geral, acima de 7 minutos, semelhantemente ao que encontramos em nosso estudo (Machado, Tufik et al., 2008).

O efeito no prolongamento dos episódios de sono REM, apesar do aumento do montante total, não é obtido com o ACTH inteiro (ACTH₁₋₃₉) e nem com o outro fragmento ativo do ACTH, o ACTH₁₈₋₂₄, (Wetzel, Wagner et al., 1997).

Surpreendentemente, a sequência do gene que

codifica justamente a fração ACTH₂₀₋₂₄ na POMC, vem sendo conservada ao longo do filo Chordatha desde os Agnathas (Dores e Lecaude, 2005), que poderia parecer um desperdício, em termos evolutivos, para uma sequência sem importância vital.

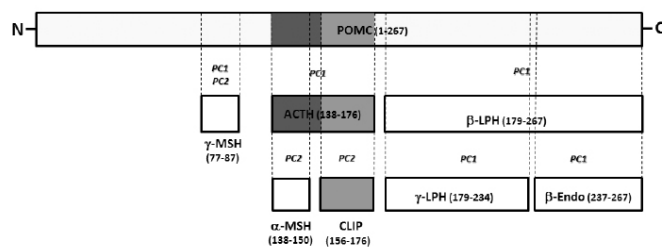


Figura 4 – A proopiomelanocortina (POMC) e alguns de seus peptídeos, incluindo o ACTH e o CLIP. N- e C-, porções amino-terminais da POM; PC1, pro-hormônio convertase do tipo 1; PC2, pro-hormônio convertase do tipo 2; α-MSH, hormônio gama estimulante de melanócito; α-MSH, hormônio alfa estimulante de melanócito; β-LPH, beta-lipotrofina; γ-LPH, gama-lipotrofina e β-Endo, beta-endorfina.

5.A prolactina

O envolvimento da prolactina (Prl) com os aumentos de sono REM observados após situações de estresse necessita de investigações mais detalhadas em relação aos seus mecanismos, vias e neurotransmissores envolvidos. A Prl está intimamente associada com a resposta fisiológica ao estresse (Dijkstra, Tilders et al., 1998) e neurônios imunoreativos para a Prl são encontrados no hipotálamo lateral e inervam as demais áreas hipotalâmicas, o locus coeruleus e o núcleo dorsal da rafe (Paut-Pagano, Roky et al., 1993), estruturas particularmente envolvidas com a regulação do sono e da resposta ao estresse (Obal, Tobler et al., 1983; Roky, Valatx et al., 1993; Roky, Obal et al., 1995). Em seres humanos a Prl é secretada principalmente na segunda metade da noite (Sassin, Frantz et al., 1972) tendo um ritmo circadiano bastante nítido (Van Cauter, 1990).

O estresse de restrição de movimento (Meerlo, Easton et al., 2001) ou a exposição aos vapores de éter

(Bodosi, Obal et al., 2000) também elevam a Prl e aumentam o tempo de sono REM em roedores. Em um trabalho que estamos desenvolvendo, encontramos células imunorreativas para Prl no hipotálamo lateral de ratos submetidos à privação de sono REM e ao estresse do choque nas patas. Também foi achado um conteúdo de Prl tecidual na região dorsal da rafe e no hipotálamo lateral destes mesmos animais (dados ainda não publicados). A infusão de Prl na região dorso-lateral do hipotálamo, ou no ventrículo lateral, resulta em aumento de sono REM durante a fase clara (Roky, Valatx et al., 1993; Roky, Valatx et al., 1994). Mostramos também que, a micro-infusão de Prl na região dorsal da rafe, provoca aumentos no sono REM (Machado, Rocha et al., 2011).

Adicionalmente, a administração sistêmica de Prl também provoca o mesmo efeito sobre o sono REM (Roky, Obal et al., 1995) e o anticorpo anti-Prl suprime o sono REM em ratos (Obal, Kacsoh et al., 1992); além disso, esta fase do sono é naturalmente reduzida em camundongos geneticamente deficientes para este peptídeo (Obal, Garcia-Garcia et al., 2005). A serotonina possui um forte efeito estimulante sobre a liberação da Prl e o efeito hipnogênico que o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) apresenta, é provavelmente mediado pela Prl (Lara, Lorenzo et al., 1994; Balsa, Sanchez-Franco et al., 1996; Balsa, Sanchez-Franco et al., 1998).

O peptídeo liberador da prolactina (prolactin releasing peptide - PrRP) é um peptídeo que, associado a um receptor de sete domínios trans-membrana acoplado à proteína G, promove a liberação de Prl *in vitro* e *in vivo* (Hinuma, Habata et al., 1998; Matsumoto, Noguchi et al., 1999). O PrRP foi recentemente reconhecido como um mediador importante na resposta do eixo HPA ao estresse, exercendo atividade sinérgica com a noradrenalina na elevação das concentrações de ACTH e β -endorfina, mediada pelo CRH (corticotropin releasing hormone - hormônio liberador da corticotrofina) (Hinuma, Habata et al., 1998; Matsumoto, Maruyama et al., 2000; Maruyama, Matsumoto et al., 2001; Mera, Fujihara et al., 2006). Neurônios contendo o mRNA para o PrRP são encontrados na região dorsomedial do hipotálamo, no núcleo do trato solitário e na porção ven-

trolateral da formação reticular do bulbo (Chen, Dun et al., 1999; Fujii, Fukusumi et al., 1999; Maruyama, Matsumoto et al., 1999; Minami, Nakata et al., 1999; Roland, Sutton et al., 1999; Lee, Yang et al., 2000).

O receptor para o PrRP é expresso em altas densidades na formação reticular talâmica, hipotálamo dorso-medial, núcleo do trato solitário, área postrema e adeno-hipófise (Roland, Sutton et al., 1999).

Fibras imunorreativas para o PrRP também são encontradas na área pré-óptica medial, nos núcleos paraventricular, periventricular e ventrolateral do hipotálamo, núcleos reticulares ventral e lateral do bulbo, núcleo intersticial da estria terminal e no núcleo periventricular do tálamo (Yano, Iijima et al., 2001), indicando que o peptídeo tem a possibilidade de exercer ações fisiológicas diversas, além das de liberação da prolactina e de mediação das respostas ao estresse (Sun, Fujiwara et al., 2005).

Também já se demonstrou que vários tipos de estresse, incluindo o do choque nas patas e o da imobilização levam ao acúmulo de c-Fos em neurônios contendo o PrRP no bulbo de ratos (Maruyama, Matsumoto et al., 2001; Morales e Sawchenko, 2003; Adachi, Mochiduki et al., 2005). A infusão central do PrRP aumenta o sono REM em ratos, em paralelo ao aumento da prolactina circulante (Zhang, Kimura et al., 2000; Zhang, Inoue et al., 2001).

É interessante notar que o PrRP, em concentrações elevadas, aumenta também o sono de ondas lentas, chegando inclusive a não ter efeito sobre o sono REM em concentrações extremas (Zhang, Kimura et al., 2000; Zhang, Inoue et al., 2001).

De forma um tanto contraditória, o PrRP tem a habilidade de diminuir a atividade oscilatória em cortes de tecidos reticulares do tálamo (Lin, Arai et al., 2002), essenciais para a manutenção do sono sincronizado - de ondas lentas (Llinas e Steriade, 2006).

Também tem se descrito que o PrRP promove a vigília em ratos adormecidos, além de diminuir a presença de espícu-

las na atividade eletrocorticográfica de modelos de epilepsia (Lin, Arai et al., 2002).

6. Possível mecanismo do aumento de sono REM induzido pelo estresse

Com base nos dados até então apresentados, podemos sugerir alguns mecanismos responsáveis pelo aumento de sono REM observado em algumas condições de estresse. A figura que se segue ao texto (Fig 5) traz um esboço das principais vias neurais, núcleos, neurotransmissores e neuropeptídeos envolvidos neste fenômeno. Em um primeiro momento (1) o estresse (e também a privação de sono) levaria ao aumento da liberação de 5-HT pela rafe dorsal.

Projeções serotoninérgicas ascendentes estimulariam a produção e a liberação do CLIP e da prolactina pelo núcleo arqueado (Arc.) e pelo hipotálamo lateral (HL) (2), que dependeria de processos demorados de transcrição genômica e síntese protéica (por isso o aumento de REM acontece apenas depois de algumas horas após o término do estímulo estressante). Circuitos neurais de auto-estimulação dependentes de prolactina e provavelmente também do PrRP e da própria 5-HT, envolvendo a área pré-óptica (APO) (3), promoveriam a inativação GABAérgica sobre a rafe dorsal e sobre o locus coeruleus (LC) que, inibidos, deixariam de atuar sobre os núcleos colinérgicos da ponte (PPT pendunculo-pontino-tegmentar / LDT latero-dorsal-tegmentar) (Mccarley, 2004).

Por outro lado, a prolactina poderia também atuar diretamente sobre os neurônios colinérgicos da ponte (4), promovendo a sua ativação (Takahashi, Koyama et al., 2000). Projeções “prolactinérgicas” para a rafe dorsal (5) (Harlan, Shivers et al., 1989; Paut-Pagano, Roky et al., 1993) poderiam induzir à liberação de 5-HT (Machado, Rocha et al., 2011) em um primeiro momento, com a produção adicional de mais prolactina e CLIP. Mais tarde, o excesso de serotonina atuaria nos próprios auto-receptores 5-HT_{1A} da rafe, inibindo a sua atividade (Sprouse e Aghajanian, 1987; Hajos, Hajos-Korcsok et al., 1999).

Todos estes fenômenos contribuiriam para a expressão do sono REM. Adicionalmente, o PrRP, atuaria diminuindo a atividade oscilatória dos neurônios reticulares do tálamo (6) (Lin, Arai et al., 2002), importantes para a geração do sono sincronizado (Llinas e Steriade, 2006), e teria também efeito positivo no sono REM. Uma vez desinibidos da ação da rafe e do locus coeruleus (estruturas conhecidas como “REM-off”) (Aston-Jones e Bloom, 1981; Leonard e Llinas, 1994), os núcleos colinérgicos da ponte (estruturas chamadas de “REM-on”) (7) passariam a estimular neurônios intralaminares do tálamo (Intl.), responsáveis pela ativação cortical durante o sono dessincronizado (REM) e inibir os neurônios GABAérgicos do núcleo reticular do tálamo (Ret.) (Mccarley e Hobson, 1975; Sakai, El Mansari et al., 1990; Jones, 1993). Devemos ressaltar que o CLIP possui ação inibitória (8) sobre a liberação de 5-HT pela rafe dorsal (Bonnet, Leger et al., 1997), contribuindo também para cessar a atividade supressora que esta tem sobre os núcleos colinérgicos da ponte. É importante ressaltar que existe uma via serotoninérgica ascendente, da rafe dorsal para a área septal (9), que seria responsável pela inibição sobre a atividade desta área colinérgica do prosencéfalo basal, fundamental na geração do ritmo theta hipocampal durante o sono REM (Vertes e Kocsis, 1997).

Esta região possui uma alta densidade de receptores prolactinérgicos, que poderia constituir um provável sítio de ação estimulatória da prolactina (10) e, portanto, contribuindo também para a expressão do sono REM (Roky, Paut-Pagano et al., 1996).

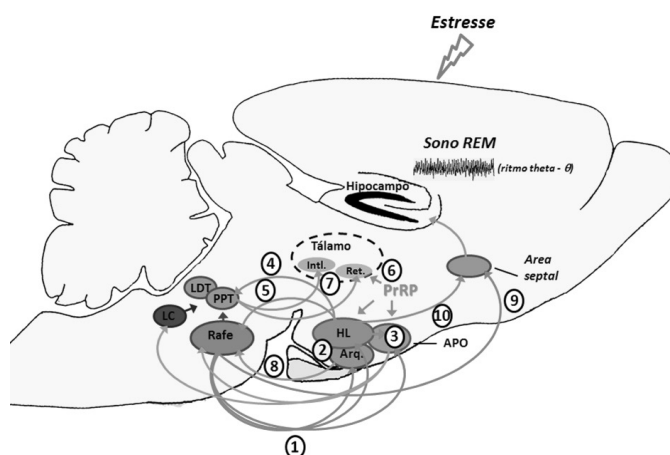


Figura 5 - Modelo esquemático do possível modulação da prolactina, do CLIP e da serotoninae no aumento sono REM induzida pelo estresse. LC, locus coeruleus; LDT, núcleo laterodorsal tegmental; PPT, núcleo pedunculopontino tegmental; HL, área lateral hipotalâmica; APO, área pré-óptica; Arc., núcleo arqueado do hipotálamo; Intl., núcleos intralaminares tálamo; Ret., núcleo talâmico reticular; PrRP, peptídeo liberador da prolactina (prolactin releasing peptide).

1.Considerações finais

Indubitavelmente o sono REM nos mamíferos está envolvido com diversas funções, como a maturação do cérebro em neonatos (Zepelin, Siegel et al., 2005), manutenção de atividade cerebral mínima durante o sono (que permitiria um rápido despertar e evitaria um possível estado de coma durante o sono (Vertes, 1986), consolidação de memória (Smith, 1996; Stickgold, Hobson et al., 2001) e manutenção dos sistemas de transmissão monoaminérgicos (Siegel e Rogawski, 1988; Hipolide, Tufik et al., 1998; Pedrazzoli e Benedito, 2004; Hipolide, Moreira et al., 2005), entre outras. Sigmund Freud atribuía a esta fantástica viagem que fazemos várias vezes todas as noites, papel fundamental na integração de memórias e na elaboração de conflitos interiores e denominava de “trabalho do sonho” a série de mecanismos psíquicos (como a condensação, o deslocamento e a mistura de imagens) que permitiam a passagem do “conteúdo latente” (dos pensamentos do inconsciente) ao “conteúdo manifesto” (a lembrança do evento durante a vigília), que seriam essenciais para o processamento psíquico de nossas vivências diárias (Freud, 1900). Mas em alguns indivíduos, o processamento de memórias traumáticas pode estar comprometido. Pacientes com o transtorno do estresse pós-traumático – TEPT apresentam uma latência maior para o sono REM que, em geral, também apresenta episódios bastante curtos que acabam por despertar o indivíduo (Breslau, Roth et al., 2004; Habukawa, Uchimura et al., 2007). O sonho, nestes casos, falha em uma de suas principais funções, que seria guardar e proteger a integridade e continuidade do sono. O paciente desperta para fugir dos seus sonhos, ou como

diria Freud “...renuncia ao sono porque tem medo de seus sonhos” (Freud, 1914).

Em um trabalho recente Mellman e colaboradores avaliaram o sono de indivíduos após um evento traumático. Foi encontrada uma correlação negativa entre a duração dos episódios de sono REM e a instalação do TEPT. Além do mais, estes indivíduos tinham menor tempo de sono e a atividade de alta frequência no EEG diminuída durante o sono REM, indicando baixa ativação cognitiva durante esta fase do sono (Mellman, Pigeon et al., 2007). Tais dados apontam para uma necessidade de eventos longos e consolidados de sono REM para a elaboração e a integração destas memórias traumáticas a nível consciente (Stickgold, 2007), para que tais assumam suas devidas proporções na vida cotidiana do paciente. Não hesitamos em propor (Suchecki, Tiba et al., 2012), até por uma questão de lógica evolutiva, que o aumento no sono REM observado após o estresse em roedores poderia também, de alguma maneira, se prestar a este papel.

Referências Bibliográficas

- ACHERMANN, P. The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviat Space Environ Med* [S.l.], v. 75, n. 3 Suppl, p. A37-43, Mar 2004.
- ADACHI, S. et al. Estrogen suppresses the stress response of prolactin-releasing peptide-producing cells. *Neurosci Lett* [S.l.], v. 380, n. 3, p. 311-5, Jun 3 2005.
- ADAMS, F. *The Genuine Works of Hippocrates: Translated from the Greek with a Preliminary Discourse and Annotations*. London: Sydenham Society, 1849. (v. 1).
- ANDERSEN, M. L. et al. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res* [S.l.], v. 14, n. 1, p. 83-90, Mar 2005.
- ASTON-JONES, G.; BLOOM, F. E. Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *J Neurosci* [S.l.], v. 1, n. 8, p. 876-86, Aug 1981.
- BALSA, J. A. et al. Autoparacrine action of vasoactive intestinal peptide on dopaminergic control of prolactin secretion. *Endocrinology* [S.l.], v. 137, n. 2, p. 508-13, Feb 1996.
- BALSA, J. A. et al. Direct action of serotonin on prolactin, growth hormone, corticotropin and luteinizing hormone re-

- lease in cocultures of anterior and posterior pituitary lobes: autocrine and/or paracrine action of vasoactive intestinal peptide. *Neuroendocrinology* [S.I.], v. 68, n. 5, p. 326-33, Nov 1998.
- BARF, R. P. et al. Increased food intake and changes in metabolic hormones in response to chronic sleep restriction alternated with short periods of sleep allowance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [S.I.], v. 302, n. 1, p. R112-7, Jan 1 2012.
- BARNES, J. *Complete Works of Aristotle, Volume 1: The Revised Oxford Translation*. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1995.
- BERENS, E. M. *Myths and Legends of Ancient Greece and Rome*. NEW YORK: Maynard, Merrill, & Co., 2007.
- BERGMANN, B. M. et al. Sleep deprivation in the rat: V. Energy use and mediation. *Sleep* [S.I.], v. 12, n. 1, p. 31-41, Feb 1989.
- BLAND, B. H. et al. Discharge patterns of hippocampal theta-related cells in the caudal diencephalon of the urethan-anesthetized rat. *J Neurophysiol* [S.I.], v. 74, n. 1, p. 322-33, Jul 1995.
- BODOSI, B. et al. An ether stressor increases REM sleep in rats: possible role of prolactin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [S.I.], v. 279, n. 5, p. R1590-8, Nov 2000.
- BONNET, C. et al. Influence of a 1 h immobilization stress on sleep states and corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP or ACTH18-39, Ph-ACTH18-39) brain contents in the rat. *Brain Res* [S.I.], v. 751, n. 1, p. 54-63, Mar 14 1997.
- BONNET, M. H.; ARAND, D. L. We are chronically sleep deprived. *Sleep* [S.I.], v. 18, n. 10, p. 908-11, Dec 1995.
- BORBÉLY, A.; NEUHAUS, H. Sleep-deprivation: Effects on sleep and EEG in the rat. *Journal of comparative physiology* [S.I.], v. 133, n. 1, p. 71-87, 1979/03/01 1979.
- BORBELY, A. A. Refining sleep homeostasis in the two-process model. *J Sleep Res* [S.I.], v. 18, n. 1, p. 1-2, Mar 2009.
- BORBELY, A. A. et al. Effect of p-chlorophenylalanine and tryptophan on sleep, EEG and motor activity in the rat. *Behav Brain Res* [S.I.], v. 2, n. 1, p. 1-22, Jan 1981.
- BORST, J. G. et al. Electrical activity of the cingulate cortex. II. Cholinergic modulation. *Brain Res* [S.I.], v. 407, n. 1, p. 81-93, Mar 24 1987.
- BRESLAU, N. et al. Sleep in lifetime posttraumatic stress disorder: a community-based polysomnographic study. *Arch Gen Psychiatry* [S.I.], v. 61, n. 5, p. 508-16, May 2004.
- CAPELLINI, I. et al. Phylogenetic analysis of the ecology and evolution of mammalian sleep. *Evolution* [S.I.], v. 62, n. 7, p. 1764-76, Jul 2008.
- CHASTRETTE, N. et al. Proopiomelanocortin (POMC)-derived peptides and sleep in the rat. Part 1--Hypnogenic properties of ACTH derivatives. *Neuropeptides* [S.I.], v. 15, n. 2, p. 61-74, Feb 1990.
- CHEN, C. et al. Prolactin-releasing peptide-immunoreactivity in A1 and A2 noradrenergic neurons of the rat medulla. *Brain Res* [S.I.], v. 822, n. 1-2, p. 276-9, Mar 20 1999.
- CHOU, T. C. et al. Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus. *J Neurosci* [S.I.], v. 22, n. 3, p. 977-90, Feb 1 2002.
- COENEN, A. M.; VAN LUIJTELAAR, E. L. Stress induced by three procedures of deprivation of paradoxical sleep. *Physiol Behav* [S.I.], v. 35, n. 4, p. 501-4, Oct 1985.
- COHEN, H. B.; DEMENT, W. C. Sleep: changes in threshold to electroconvulsive shock in rats after deprivation of "paradoxical" phase. *Science* [S.I.], v. 150, n. 701, p. 1318-9, Dec 3 1965.
- COWLEY, M. A. et al. Electrophysiological actions of peripheral hormones on melanocortin neurons. *Ann N Y Acad Sci* [S.I.], v. 994, p. 175-86, Jun 2003.
- DELORME, F. et al. Suppression du sommeil par la p. chlorométhamphétamine et la p-chlorophénylalanine. *C R Seances Soc Biol Fil* [S.I.], v. 160p. 2347-235, 1966.
- DEMENT, W. The effect of dream deprivation. *Science* [S.I.], v. 131, p. 1705-7, Jun 10 1960.
- DIJKSTRA, I. et al. Reduced activity of hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurons in transgenic mice with impaired glucocorticoid receptor function. *J Neurosci* [S.I.], v. 18, n. 10, p. 3909-17, May 15 1998.
- DORES, R. M.; LECAUDE, S. Trends in the evolution of the proopiomelanocortin gene. *Gen Comp Endocrinol* [S.I.], v. 142, n. 1-2, p. 81-93, May 15 2005.
- DUNN, A. J. et al. Changes in plasma corticosterone and cerebral biogenic amines and their catabolites during training and testing of mice in passive avoidance behavior. *Behav Neural Biol* [S.I.], v. 46, n. 3, p. 410-23, Nov 1986.
- EL KAFI, B. et al. Is the nucleus raphe dorsalis a target for the peptides possessing hypnogenic properties? *Brain Res* [S.I.], v. 637, n. 1-2, p. 211-21, Feb 21 1994.

- EL KAFI, B. et al. Sleep permissive components within the dorsal raphe nucleus in the rat. *Brain Res [S.I.]*, v. 686, n. 2, p. 150-9, Jul 24 1995.
- EMSON, P. C. et al. Regional distribution of pro-opiomelanocortin-derived peptides in the human brain. *Neuroendocrinology [S.I.]*, v. 38, n. 1, p. 45-50, Jan 1984.
- FINDLAY, A. L.; HAYWARD, J. N. Spontaneous activity of single neurones in the hypothalamus of rabbits during sleep and waking. *J Physiol [S.I.]*, v. 201, n. 1, p. 237-58, Mar 1969.
- FLANIGAN, W. F. et al. Eeg and Arousal Continuum of Crocodilian, *Caiman-Sclerops*. 1. Sleep and Wakefulness. *Psychophysiology [S.I.]*, v. 9, n. 1, p. 123-&, 1972.
- FREUD, S. A interpretação dos sonhos. Rio de Janeiro: Imago Editora, 1900. (Edição Brasileira das obras psicológicas completas de Sigmund Freud).
- FREUD, S. Complemento à Metapsicologia da Doutrina dos Sonhos. Rio de Janeiro: Imago Editora, 1914. (Edição Brasileira das Obras Psicológicas Completas de Sigmund Freud).
- FUJII, R. et al. Tissue distribution of prolactin-releasing peptide (PrRP) and its receptor. *Regul Pept [S.I.]*, v. 83, n. 1, p. 1-10, Aug 31 1999.
- GALLOPIN, T. et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature [S.I.]*, v. 404, n. 6781, p. 992-5, Apr 27 2000.
- GALLUP. In U.S., 40% get less than recommended amount of sleep hours of sleep similar to recent decades, but much lower than in 1942. v. 2014. n. 12-082013.
- GERBRANDT, L. K. et al. Origin of the neocortically monitored theta rhythm in the curarized rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol [S.I.]*, v. 45, n. 4, p. 454-67, Oct 1978.
- GONG, H. et al. Activation of c-fos in GABAergic neurones in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *J Physiol [S.I.]*, v. 556, n. Pt 3, p. 935-46, May 1 2004.
- GRAHNSTEDT, S.; URSIN, R. Platform sleep deprivation affects deep slow wave sleep in addition to REM sleep. *Behav Brain Res [S.I.]*, v. 18, n. 3, p. 233-9, Dec 1985.
- GREENSPAN, R. J. et al. Sleep and the fruit fly. *Trends Neurosci [S.I.]*, v. 24, n. 3, p. 142-5, Mar 2001.
- GVILIA, I. et al. Preoptic area neurons and the homeostatic regulation of rapid eye movement sleep. *J Neurosci [S.I.]*, v. 26, n. 11, p. 3037-44, Mar 15 2006.
- GVILIA, I. et al. Homeostatic regulation of sleep: a role for preoptic area neurons. *J Neurosci [S.I.]*, v. 26, n. 37, p. 9426-33, Sep 13 2006.
- HABUKAWA, M. et al. Sleep findings in young adult patients with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry [S.I.]*, v. 62, n. 10, p. 1179-82, Nov 15 2007.
- HAJOS, M. et al. Role of the medial prefrontal cortex in 5-HT_{1A} receptor-induced inhibition of 5-HT neuronal activity in the rat. *Br J Pharmacol [S.I.]*, v. 126, n. 8, p. 1741-50, Apr 1999.
- HARLAN, R. E. et al. Distribution and partial characterization of immunoreactive prolactin in the rat brain. *Neuroendocrinology [S.I.]*, v. 49, n. 1, p. 7-22, Jan 1989.
- HENDRICKS, J. C. et al. Rest in *Drosophila* is a sleep-like state. *Neuron [S.I.]*, v. 25, n. 1, p. 129-38, Jan 2000.
- HINUMA, S. et al. A prolactin-releasing peptide in the brain. *Nature [S.I.]*, v. 393, n. 6682, p. 272-6, May 21 1998.
- HIPOLIDE, D. C. et al. Distinct effects of sleep deprivation on binding to norepinephrine and serotonin transporters in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [S.I.]*, v. 29, n. 2, p. 297-303, Feb 2005.
- HIPOLIDE, D. C. et al. Heterogeneous effects of rapid eye movement sleep deprivation on binding to alpha- and beta-adrenergic receptor subtypes in rat brain. *Neuroscience [S.I.]*, v. 86, n. 3, p. 977-87, Oct 1998.
- HOUDOUIN, F. et al. Detection of the release of 5-hydroxyindole compounds in the hypothalamus and the nucleus raphe dorsalis throughout the sleep-waking cycle and during stressful situations in the rat: a polygraphic and voltammetric approach. *Exp Brain Res [S.I.]*, v. 85, n. 1, p. 153-62, 1991.
- HOUDOUIN, F. et al. Effects induced by the electrical stimulation of the nucleus raphe dorsalis upon hypothalamic release of 5-hydroxyindole compounds and sleep parameters in the rat. *Brain Res [S.I.]*, v. 565, n. 1, p. 48-56, Nov 22 1991.
- JONES, B. E. The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. *Prog Brain Res [S.I.]*, v. 98, p. 61-71, 1993.
- JOUVET, D. et al. Étude de la privation sélective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat. *C R Seances Soc Biol Fil [S.I.]*, v. 158, p. 756-759, 1964.
- JOUVET, M. et al. Suppression du sommeil et diminution

- de la serotonine cérébrale par lésion du système du raphe chez le chat. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D [S.I.]*, v. 264, p. 360-362, 1967.
- JOUVET, M.; MICHAEL, F. Corrélations électromyographique du sommeil chez le chat décortiqué et mésencéphalique chronique. *C R Seances Soc Biol Fil [S.I.]*, v. 153, p. 422-425, 1959.
- KAITIN, K. I. Preoptic area unit activity during sleep and wakefulness in the cat. *Exp Neurol [S.I.]*, v. 83, n. 2, p. 347-55, Feb 1984.
- KHATEB, A. et al. Cholinergic nucleus basalis neurons display the capacity for rhythmic bursting activity mediated by low-threshold calcium spikes. *Neuroscience [S.I.]*, v. 51, n. 3, p. 489-94, Dec 1992.
- KISS, J. et al. Serotonergic endings on VIP-neurons in the suprachiasmatic nucleus and on ACTH-neurons in the arcuate nucleus of the rat hypothalamus. A combination of high resolution autoradiography and electron microscopic immunocytochemistry. *Neurosci Lett [S.I.]*, v. 44, n. 2, p. 119-24, Feb 10 1984.
- KOE, B. K.; WEISSMAN, A. p-Chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J Pharmacol Exp Ther [S.I.]*, v. 154, n. 3, p. 499-516, Dec 1966.
- LARA, J. I. et al. Induction of vasoactive intestinal peptide gene expression and prolactin secretion by insulin-like growth factor I in rat pituitary cells: evidence for an autocrine regulatory system. *Endocrinology [S.I.]*, v. 135, n. 6, p. 2526-32, Dec 1994.
- LEE, Y. et al. Distribution of prolactin-releasing peptide mRNA in the rat brain. *Brain Res Bull [S.I.]*, v. 51, n. 2, p. 171-6, Jan 15 2000.
- LEENAARS, C. H. et al. A new automated method for rat sleep deprivation with minimal confounding effects on corticosterone and locomotor activity. *J Neurosci Methods [S.I.]*, v. 196, n. 1, p. 107-17, Mar 15 2011.
- LEGER, L. et al. A monoclonal antibody directed against CLIP (ACTH 18-39). Anatomical distribution of immunoreactivity in the rat brain and hypophysis with quantification of the hypothalamic cell group. *J Chem Neuroanat [S.I.]*, v. 3, n. 4, p. 297-308, Jul-Aug 1990.
- LEONARD, C. S.; LLINAS, R. Serotonergic and cholinergic inhibition of mesopontine cholinergic neurons controlling REM sleep: an in vitro electrophysiological study. *Neuroscience [S.I.]*, v. 59, n. 2, p. 309-30, Mar 1994.
- LEUNG, L. W.; BORST, J. G. Electrical activity of the cingulate cortex. I. Generating mechanisms and relations to behavior. *Brain Res [S.I.]*, v. 407, n. 1, p. 68-80, Mar 24 1987.
- LIN, S. H. et al. Prolactin-releasing peptide (PrRP) promotes awakening and suppresses absence seizures. *Neuroscience [S.I.]*, v. 114, n. 1, p. 229-38, 2002.
- LLINAS, R. R.; STERIADE, M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol [S.I.]*, v. 95, n. 6, p. 3297-308, Jun 2006.
- MACHADO, R. B. et al. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. *Brain Res [S.I.]*, v. 1004, n. 1-2, p. 45-51, Apr 9 2004.
- MACHADO, R. B. et al. Infusion of prolactin into the dorsal raphe nucleus increases REM sleep. In: 41st Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Washington, DC. Society for Neuroscience, 2011. 1v. p.397, 20.
- MACHADO, R. B. et al. Sleep homeostasis in rats assessed by a long-term intermittent paradoxical sleep deprivation protocol. *Behav Brain Res [S.I.]*, v. 160, n. 2, p. 356-64, May 28 2005.
- _____. Comparison of the sleep pattern throughout a protocol of chronic sleep restriction induced by two methods of paradoxical sleep deprivation. *Brain Res Bull [S.I.]*, v. 70, n. 3, p. 213-20, Jul 31 2006.
- MACHADO, R. B. et al. Chronic stress during paradoxical sleep deprivation increases paradoxical sleep rebound: association with prolactin plasma levels and brain serotonin content. *Psychoneuroendocrinology [S.I.]*, v. 33, n. 9, p. 1211-24, Oct 2008.
- MALONEY, K. J. et al. Differential c-Fos expression in cholinergic, monoaminergic, and GABAergic cell groups of the pontomesencephalic tegmentum after paradoxical sleep deprivation and recovery. *J Neurosci [S.I.]*, v. 19, n. 8, p. 3057-72, Apr 15 1999.
- MANASEINA, M. M. Sleep, Its Physiology, Pathology, Hygiene, and Psychology. W. Scott, Limited, 1897.
- MARUYAMA, M. et al. Immunocytochemical localization of prolactin-releasing peptide in the rat brain. *Endocrinology [S.I.]*, v. 140, n. 5, p. 2326-33, May 1999.
- MARUYAMA, M. et al. Prolactin-releasing peptide as a novel stress mediator in the central nervous system. *Endocrinology [S.I.]*, v. 142, n. 5, p. 2032-8, May 2001.

- MATSUMOTO, H. et al. Stimulation of corticotropin-releasing hormone-mediated adrenocorticotropin secretion by central administration of prolactin-releasing peptide in rats. *Neurosci Lett* [S.I.], v. 285, n. 3, p. 234-8, May 19 2000.
- MATSUMOTO, H. et al. Stimulation of prolactin release by prolactin-releasing peptide in rats. *Biochem Biophys Res Commun* [S.I.], v. 259, n. 2, p. 321-4, Jun 7 1999.
- MCCARLEY, R. W. Mechanisms and models of REM sleep control. *Arch Ital Biol* [S.I.], v. 142, n. 4, p. 429-67, Jul 2004.
- MCCARLEY, R. W.; HOBSON, J. A. Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model. *Science* [S.I.], v. 189, n. 4196, p. 58-60, Jun 4 1975.
- MEERLO, P. et al. Restraint increases prolactin and REM sleep in C57BL/6J mice but not in BALB/cJ mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [S.I.], v. 281, n. 3, p. R846-54, Sep 2001.
- MELLMAN, T. A. et al. Relationships between REM sleep findings and PTSD symptoms during the early aftermath of trauma. *J Trauma Stress* [S.I.], v. 20, n. 5, p. 893-901, Oct 2007.
- MENDELSON, W. B. et al. The flower pot technique of rapid eye movement (REM) sleep deprivation. *Pharmacol Biochem Behav* [S.I.], v. 2, n. 4, p. 553-6, Jul-Aug 1974.
- MENDELSON, W. B.; MARTIN, J. V. Characterization of the hypnotic effects of triazolam microinjections into the medial preoptic area. *Life Sci* [S.I.], v. 50, n. 15, p. 1117-33, 1992.
- MERA, T. et al. Prolactin-releasing peptide is a potent mediator of stress responses in the brain through the hypothalamic paraventricular nucleus. *Neuroscience* [S.I.], v. 141, n. 2, p. 1069-86, Aug 25 2006.
- MINAMI, S. et al. Cellular localization of prolactin-releasing peptide messenger RNA in the rat brain. *Neurosci Lett* [S.I.], v. 266, n. 1, p. 73-5, Apr 30 1999.
- MORALES, T.; SAWCHENKO, P. E. Brainstem prolactin-releasing peptide neurons are sensitive to stress and lactation. *Neuroscience* [S.I.], v. 121, n. 3, p. 771-8, 2003.
- MURISON, R. et al. Sleep deprivation procedure produces stomach lesions in rats. *Physiol Behav* [S.I.], v. 29, n. 4, p. 693-4, Oct 1982.
- NOVATI, A. et al. Chronic sleep restriction causes a decrease in hippocampal volume in adolescent rats, which is not explained by changes in glucocorticoid levels or neurogenesis. *Neuroscience* [S.I.], v. 190, p. 145-55, Sep 8 2011.
- NUNES JR, G. P.; TUFIK, S. Validation of the modified multiple platform method (MMP) of paradoxical sleep deprivation in rats. *Sleep Res* [S.I.], v. suppl, n. 22, p. 339, 1994.
- OBAL, F., JR. et al. Rapid eye movement sleep is reduced in prolactin-deficient mice. *J Neurosci* [S.I.], v. 25, n. 44, p. 10282-9, Nov 2 2005.
- OBAL, F., JR. et al. Antiserum to prolactin decreases rapid eye movement sleep (REM sleep) in the male rat. *Physiol Behav* [S.I.], v. 52, n. 6, p. 1063-8, Dec 1992.
- OBAL, F., JR. et al. Effect of ambient temperature on the 24-hour sleep-wake cycle in normal and capsaicin-treated rats. *Physiol Behav* [S.I.], v. 30, n. 3, p. 425-30, Mar 1983.
- PAUT-PAGANO, L. et al. Anatomical distribution of prolactin-like immunoreactivity in the rat brain. *Neuroendocrinology* [S.I.], v. 58, n. 6, p. 682-95, Dec 1993.
- PEDRAZZOLI, M.; BENEDITO, M. A. Rapid eye movement sleep deprivation-induced down-regulation of beta-adrenergic receptors in the rat brainstem and hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* [S.I.], v. 79, n. 1, p. 31-6, Sep 2004.
- PENALVA, R. G. et al. Effect of sleep and sleep deprivation on serotonergic neurotransmission in the hippocampus: a combined in vivo microdialysis/EEG study in rats. *Eur J Neurosci* [S.I.], v. 17, n. 9, p. 1896-906, May 2003.
- PEYRON, C. et al. Forebrain afferents to the rat dorsal raphe nucleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing methods. *Neuroscience* [S.I.], v. 82, n. 2, p. 443-68, Jan 1998.
- PIÉRON, H. Le problème physiologique du sommeil. Paris: Masson, 1913.
- POLLAK, C. et al. The encyclopedia of sleep and sleep disorders. 3rd. ed. New York: Facts on File, 2010. (Facts on File library of health and living).
- PUJOL, J. F. et al. Increased Turnover of Cerebral Norepinephrine during Rebound of Paradoxical Sleep in the Rat. *Science* [S.I.], v. 159, n. 3810, p. 112-114, Jan 5 1968.
- RECHTSCHAFFEN, A. et al. Physiological correlates of prolonged sleep deprivation in rats. *Science* [S.I.], v. 221, n. 4606, p. 182-4, Jul 8 1983.
- ROKY, R. et al. Prolactin and rapid eye movement sleep regulation. *Sleep* [S.I.], v. 18, n. 7, p. 536-42, Sep 1995.
- ROKY, R. et al. Distribution of prolactin receptors in the rat

- forebrain. Immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* [S.I.], v. 63, n. 5, p. 422-9, May 1996.
- ROKY, R. et al. Effect of prolactin on the sleep-wake cycle in the rat. *Neurosci Lett* [S.I.], v. 156, n. 1-2, p. 117-20, Jun 25 1993.
- ROKY, R. et al. Hypothalamic injection of prolactin or its antibody alters the rat sleep-wake cycle. *Physiol Behav* [S.I.], v. 55, n. 6, p. 1015-9, Jun 1994.
- ROLAND, B. L. et al. Anatomical distribution of prolactin-releasing peptide and its receptor suggests additional functions in the central nervous system and periphery. *Endocrinology* [S.I.], v. 140, n. 12, p. 5736-45, Dec 1999.
- SAKAI, K. et al. Inhibition by carbachol microinjections of presumptive cholinergic PGO-on neurons in freely moving cats. *Brain Res* [S.I.], v. 527, n. 2, p. 213-23, Sep 17 1990.
- SALLANON, M. et al. Serotonergic mechanisms and sleep rebound. *Brain Res* [S.I.], v. 268, n. 1, p. 95-104, May 23 1983.
- SASSIN, J. F. et al. Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* [S.I.], v. 177, n. 55, p. 1205-7, Sep 29 1972.
- SEIDENBECHER, T. et al. Neuronal transmission of hippocampal CA1 neurones is modulated by corticotropin-like intermediate lobe peptide [CLIP; ACTH(18-39)]. *Peptides* [S.I.], v. 14, n. 6, p. 1221-4, Nov-Dec 1993.
- SHERIN, J. E. et al. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* [S.I.], v. 271, n. 5246, p. 216-9, Jan 12 1996.
- SIEGEL, J. M.; ROGAWSKI, M. A. A function for REM sleep: regulation of noradrenergic receptor sensitivity. *Brain Res* [S.I.], v. 472, n. 3, p. 213-33, Nov 1988.
- SILBER, M. H. et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* [S.I.], v. 3, n. 2, p. 121-31, Mar 15 2007.
- SMITH, C. Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav Brain Res* [S.I.], v. 78, n. 1, p. 49-56, Jun 1996.
- SNYDER, F. et al. Changes in Respiration, Heart Rate, and Systolic Blood Pressure in Human Sleep. *J Appl Physiol* [S.I.], v. 19, p. 417-22, May 1964.
- SPROUSE, J. S.; AGHAJANIAN, G. K. Electrophysiological responses of serotonergic dorsal raphe neurons to 5-HT1A and 5-HT1B agonists. *Synapse* [S.I.], v. 1, n. 1, p. 3-9, 1987.
- STEININGER, T. L. et al. Subregional organization of pre-optic area/anterior hypothalamic projections to arousal-related monoaminergic cell groups. *J Comp Neurol* [S.I.], v. 429, n. 4, p. 638-53, Jan 22 2001.
- STICKGOLD, R. Of sleep, memories and trauma. *Nat Neurosci* [S.I.], v. 10, n. 5, p. 540-2, May 2007.
- STICKGOLD, R. et al. Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science* [S.I.], v. 294, n. 5544, p. 1052-7, Nov 2 2001.
- SUCHECKI, D. et al. Increased ACTH and corticosterone secretion induced by different methods of paradoxical sleep deprivation. *J Sleep Res* [S.I.], v. 7, n. 4, p. 276-81, Dec 1998.
- SUCHECKI, D. et al. REM Sleep Rebound as an Adaptive Response to Stressful Situations. *Front Neurol* [S.I.], v. 3, p. 41, 2012.
- SUCHECKI, D.; TUFIK, S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiol Behav* [S.I.], v. 68, n. 3, p. 309-16, Jan 2000.
- SUN, B. et al. Physiological roles of prolactin-releasing peptide. *Regul Pept* [S.I.], v. 126, n. 1-2, p. 27-33, Mar 15 2005.
- TAKAHASHI, K. et al. The effects of prolactin on the mesopontine tegmental neurons. *Psychiatry Clin Neurosci* [S.I.], v. 54, n. 3, p. 257-8, Jun 2000.
- TANAKA, S. Comparative aspects of intracellular proteolytic processing of peptide hormone precursors: studies of proopiomelanocortin processing. *Zoolog Sci* [S.I.], v. 20, n. 10, p. 1183-98, Oct 2003.
- TICHO, S. R.; RADULOVACKI, M. Role of adenosine in sleep and temperature regulation in the preoptic area of rats. *Pharmacol Biochem Behav* [S.I.], v. 40, n. 1, p. 33-40, Sep 1991.
- TIMO-IARIA, C. et al. Phases and states of sleep in the rat. *Physiol Behav* [S.I.], v. 5, n. 9, p. 1057-62, Sep 1970.
- TIMO-IARIA, C. et al. Rostrum movements in desynchronized sleep as a prevalent manifestation of dreaming activity in Wistar rats. *Braz J Med Biol Res* [S.I.], v. 23, n. 6-7, p. 617-20, 1990.

- TOBLER, I. Evolution of sleep process: a phylogenetic approach. *Exp Brain Res [S.I.]*, v. 8, p. 19, 1984.
- TOBLER, I.; BORBELY, A. A. Effect of rest deprivation on motor activity of fish. *J Comp Physiol [A] [S.I.]*, v. 157, n. 6, p. 817-22, Dec 1985.
- TOBLER, I. et al. The effect of sleep deprivation and recovery sleep on plasma corticosterone in the rat. *Neurosci Lett [S.I.]*, v. 35, n. 3, p. 297-300, Mar 14 1983.
- TOBLER, I.; STALDER, J. Rest in the scorpion: a sleep-like state? *J Comp Physiol [S.I.]*, v. 163, p. 8, 1988.
- TOBLER, I. I.; NEUNER-JEHLE, M. 24-h variation of vigilance in the cockroach *Blaberus giganteus*. *J Sleep Res [S.I.]*, v. 1, n. 4, p. 231-239, Dec 1992.
- VALLE, A. C. et al. Theta waves and behavioral manifestations of alertness and dreaming activity in the rat. *Braz J Med Biol Res [S.I.]*, v. 25, n. 7, p. 745-9, 1992.
- VAN CAUTER, E. Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. *Horm Res [S.I.]*, v. 34, n. 2, p. 45-53, 1990.
- VAN DEN BUUSE, M. Circadian rhythms of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of light cycle shift and timed feeding. *Physiol Behav [S.I.]*, v. 68, n. 1-2, p. 9-15, Dec 1-15 1999.
- VAN HULZEN, Z. J.; COENEN, A. M. The pendulum technique for paradoxical sleep deprivation in rats. *Physiol Behav [S.I.]*, v. 25, n. 6, p. 807-11, Dec 1980.
- VAN HULZEN, Z. J.; COENEN, A. M. Paradoxical sleep deprivation and locomotor activity in rats. *Physiol Behav [S.I.]*, v. 27, n. 4, p. 741-4, Oct 1981.
- VERTES, R. P. A life-sustaining function for REM sleep: a theory. *Neurosci Biobehav Rev [S.I.]*, v. 10, n. 4, p. 371-6, Winter 1986.
- VERTES, R. P.; KOCSIS, B. Brainstem-diencephalo-septohippocampal systems controlling the theta rhythm of the hippocampus. *Neuroscience [S.I.]*, v. 81, n. 4, p. 893-926, Dec 1997.
- VINOGRADOVA, O. S. Expression, control, and probable functional significance of the neuronal theta-rhythm. *Prog Neurobiol [S.I.]*, v. 45, n. 6, p. 523-83, Apr 1995.
- WEBB, W. B.; AGNEW, H. W. J. Are we chronically sleep deprived? *Bulletin of the Psychonomic Society [S.I.]*, v. 6, n. 1, p. 47-48, 1975-07-01 1975.
- WETZEL, W. et al. Effects of the CLIP fragment ACTH 20-24 on the duration of REM sleep episodes. *Neuropeptides [S.I.]*, v. 31, n. 1, p. 41-5, Feb 1997.
- YANO, T. et al. Developmental expression of prolactin-releasing peptide in the rat brain: localization of messenger ribonucleic acid and immunoreactive neurons. *Brain Res Dev Brain Res [S.I.]*, v. 128, n. 2, p. 101-11, Jun 29 2001.
- ZAPHIROPOULOS, A. et al. Immunohistochemical distribution of corticotropin-like intermediate lobe peptide (CLIP) immunoreactivity in the human brain. *Brain Res Bull [S.I.]*, v. 26, n. 1, p. 99-111, Jan 1991.
- ZARDETTO-SMITH, A. M.; JOHNSON, A. K. Chemical topography of efferent projections from the median preoptic nucleus to pontine monoaminergic cell groups in the rat. *Neurosci Lett [S.I.]*, v. 199, n. 3, p. 215-9, Oct 27 1995.
- ZEPELIN, H. et al. Mammalian sleep. In: KRYGER, M. H. et al (Ed.). *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005. p. 91-100.
- ZHANG, S. Q. et al. Sleep-promoting activity of prolactin-releasing peptide (PrRP) in the rat. *Neuroreport [S.I.]*, v. 12, n. 15, p. 3173-6, Oct 29 2001.
- ZHANG, S. Q. et al. Effects of prolactin-releasing peptide (PrRP) on sleep regulation in rats. *Psychiatry Clin Neurosci [S.I.]*, v. 54, n. 3, p. 262-4, Jun 2000.
- ZHENG, Z. et al. Distribution of the pro-opiomelanocortin-immunoreactive axons in relation to the serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus of the rat. *Neurosci Lett [S.I.]*, v. 130, n. 1, p. 17-21, Sep 2 1991.