SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidado na Sociedade Moderna

Edição XXIX

Capítulo 23

BASES BIOLÓGICAS DO SONO E DA INSÔNIA: CONTRIBUIÇÕES PARA A SAÚDE MENTAL

ANA LIDIA DE SANTANA DOS SANTOS[1]
MARCILIO DELAN BALIZA FERNANDES[3]
LEANDRO LOURENÇÃO DUARTE[3]
RONALD MOREIRA MARBACK[1]
IANDIRA IANNE NEVES BASTOS[1]
LÁIZA ALVES CORRÊA[1]
GIOVANA FARIAS SOUZA[1]
LUÍS INÁCIO FALCÃO DA SILVA[1]
JOSÉ AUGUSTO SILVA DE OLIVEIRA[1]
JOÃO PEDRO FONSECA BETO MASCARENHAS[1]
KAUANNE SACRAMENTO DE BRITO[1]
ISABELA AMÂNCIO MARACÁS[1]
JOSÉ ALMEIDA DOS SANTOS NETO[1]
YASMIN SANTIAGO DOS SANTOS[1]
BEATRIZ AMIRRAH LIMA DA SILVA[1]

[1]Discente - Bacharel em Medicina na Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.
[2]Docente – Professor Titular do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.
[3]Docente – Professor Titular do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia.

Palavras-Chave: *Insônia; Polimorfismos Genéticos; Neurobiologia do Sono.*

DOI: 10.59290/2630104812

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

O sono é caracterizado como um estado de inconsciência reversível, envolvendo a pausa temporária das atividades sensoriais e motoras voluntárias, sendo um processo fisiológico essencial para a manutenção da saúde sistêmica (ADAMANTIDIS & DE LECEA, 2023). A regulação do ciclo sono-vigília depende da interação entre o processo homeostático, relacionado ao acúmulo de adenosina no prosencéfalo basal, e o sistema de temporização circadiana, coordenado pelos núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo (ADAMANTIDIS & DE LECEA, 2023). Esse processo é fundamental para a consolidação da memória, restauração metabólica e integridade do sistema imunológico (SHAH *et al.*, 2025).

No contexto da saúde mental, a relação entre o sono e os transtornos psíquicos é profunda. A privação crônica de sono contribui significativamente para o aumento dos níveis de ansiedade, prejuízos na regulação emocional e maior susceptibilidade a sintomas depressivos (SHAH *et al.*, 2025). Neurobiologicamente, distúrbios como a insônia são marcados por um estado de hiperalerta, no qual, no qual o "interruptor" do sono, mediado pelo núcleo pré-óptico ventrolateral (VLPO), falha em inibir os centros de vigília, resultando em um sono leve e fragmentado (ADAMANTIDIS & DE LECEA, 2023).

Para compreender a vulnerabilidade individual a esses quadros, estudos conduzidos por pesquisadores analisam os polimorfismos genéticos. Conceituam-se polimorfismos como variações estáveis na sequência de DNA que ocorrem em um local específico do cromossomo e que estão presentes em mais de 1% da população (ADAMANTIDIS & DE LECEA, 2023). Essas variações podem alterar a função de proteínas essenciais e a resposta do organismo à falta de repouso, influenciando o risco de desenvolvimento de patologias (SUKTAS *et al.*, 2024).

As contribuições dos polimorfismos para a compreensão da insônia e da saúde mental residem na identificação de genes reguladores. O gene da adenosina desaminase (ADA), responsável pela degradação da adenosina, e o PER3, componente do Sistema de temporização circadiana, apresentam variantes que modulam a sensibilidade individual à privação de sono (ADAMANTIDIS & DE LECEA, 2023). Além disso, variantes no gene BDNF (fator neurotrófico) e no SLC6A4 (transportador de serotonina) têm sido associadas ao risco de Transtorno Depressivo Maior e alterações na estrutura cerebral ao longo da vida (SUKTAS *et al.*, 2024).

A relevância do estudo dessa temática justifica-se pelo elevado impacto socioeconômico dos distúrbios do sono, que afetam entre 10% e 20% da população geral (BRITO *et al*., 2021). Em grupos específicos, como trabalhadores em turnos, a prevalência de insônia pode atingir 76,4%, gerando custos bilionários relacionados à perda de produtividade e acidentes (BRITO *et al*., 2021). Portanto, integrar o conhecimento sobre genética e fisiologia do sono é crucial para o avanço da medicina personalizada e para o desenvolvimento de estratégias preventivas mais eficazes na sociedade moderna.

O objetivo deste estudo foi analisar as bases neurobiológicas e genéticas do sono e da insônia, articulando os mecanismos fisiológicos, circadianos e moleculares envolvidos na regulação do ciclo sono-vigília às suas implicações clínicas e psicopatológicas.

MÉTODO

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, de caráter exploratório e descritivo, realizada a partir de levantamento bibliográfico nas bases PubMed e Por-

tal de Periódicos CAPES. Utilizaram-se operadores booleanos, especialmente "AND", para o cruzamento dos descritores. Foram incluídos artigos predominantemente em inglês e português, com preferência para textos disponíveis na íntegra (*Open Access* ou via convênio institucional), priorizando estudos em humanos, sobretudo nas dimensões clínicas e epidemiológicas. Estudos experimentais ou pré-clínicos foram incorporados quando contribuíam para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos discutidos. Excluíram-se publicações sem acesso ao texto completo, resumos de congresso sem dados suficientes e estudos sem relação direta com os objetivos do capítulo. Por tratar-se de pesquisa com dados secundários, dispensou-se submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, assegurando-se a integridade acadêmica e a adequada citação das fontes.

A seleção dos estudos ocorreu em etapas sequenciais e sistematizadas, com triagem inicial por meio da leitura de títulos e resumos, seguida da análise na íntegra dos artigos potencialmente elegíveis. Para a contextualização da fisiologia e da homeostase do sono, empregaram-se descritores como "*Sleep physiology" AND "homeostasis*", além de buscas complementares relacionadas a polimorfismos genéticos em psiquiatria, prevalência de insônia no Brasil e impacto da privação de sono na saúde mental, com recorte temporal predominantemente entre 2020 e 2025. A seção sobre neurobiologia da insônia foi estruturada a partir de termos como *"sleep", "REM and NREM sleep"* e *"two process model",* incluindo publicações dos últimos 15 anos. Para as discussões acerca da insônia enquanto transtorno mental e da arquitetura do sono, utilizaram-se descritores em português e inglês, como "insomnia", "*mental disorder", "sleep architecture", "sleep stages", "hipnograma*" e "estágios do sono", contemplando estudos publicados entre 2006 e 2025. Já na abordagem dos polimorfismos genéticos e da variabilidade interindividual do sono, priorizaram-se buscas na PubMed com descritores como "*sleep deprivation" AND* "*genetic polymorphisms", "sleep homeostasis" AND "genetic variants" e "sleep need" AND "genetic polymorphisms*", incluindo ainda genes amplamente descritos na literatura por sua relevância na regulação sono-vigília.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Arquitetura do sono e implicações clínicas

Na perspectiva neurofisiológica, o sono é estruturado em duas fases principais: o sono sem movimentos oculares rápidos (NREM), subdividido atualmente em três estágios (N1, N2 e N3), e o sono com movimentos oculares rápidos (REM) (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2007).

O sono REM caracteriza-se por surtos episódicos de movimentos oculares, oscilações na termorregulação, ritmo respiratório irregular e atonia muscular, contrastando com uma elevada atividade cerebral. Em contrapartida, o sono NREM é marcado por um tônus muscular reduzido, atividade psicológica mínima e, no estágio N3, pela predominância de ondas lentas, sendo esta a fase de maior profundidade do repouso (MORRISON *et al.*, 2022).

Adultos saudáveis com horários regulares de sono e vigília apresentam uma arquitetura do sono bem definida. O processo é iniciado pelo sono NREM, progredindo para os estágios mais profundos antes da ocorrência do primeiro ciclo de sono REM, o qual é iniciado entre 80 a 100 minutos após adormecer. Após isso, o sono NREM e o sono REM alternam-se em ciclos que duram cerca de 90 minutos (CARSKADON, 2011).

No contexto eletroencefalográfico, as ondas beta e alfa caracterizam-se por frequências mais

elevadas e amplitudes reduzidas, sinalizando um estado de maior atividade cerebral. Com o início da transição para o sono, emergem as ondas teta, de baixa voltagem, que refletem uma redução gradual da atividade cortical. As ondas delta predominam no sono profundo e são caracterizadas por sua baixa frequência e grande amplitude.

A arquitetura do sono é manifestada por uma sequência bem definida, na qual as fases apresentam correlação com os padrões de ondas visualizados no EEG. O sono NREM segue a ordem dos estágios N1, N2 e N3, progredindo para níveis maiores de profundidade e representando cerca de 75% do tempo de repouso, mais predominante no estágio N2 (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2007).

O estágio N1 é marcado pelo predomínio de ondas teta, a respiração mantém-se regular e o tônus muscular está presente nos músculos esqueléticos, apesar da percepção sensorial começar a reduzir (PATEL *et al.*, 2025). A progressão para fase N2 indica um sono mais profundo, ocorre redução da frequência cardíaca e da temperatura corporal e chega a representar 45% do sono total. Esse estágio é marcado pelos fusos do sono, fundamentais para consolidação da memória procedimental e declarativa. Por fim, o estágio N3 também é conhecido como sono de ondas lentas (SOL), sendo marcado pelas ondas delta. Como o estágio mais profundo do sono, é a fase no qual ocorrem os processos de reparo e regeneração tecidual, síntese osteomuscular e fortalecimento do sistema imunológico.

Após passar por todos os estágios do sono NREM, inicia-se o sono REM, o qual não é considerado um estágio de sono reparador, sendo associado à manifestação dos sonhos, pesadelos e frequência respiratória irregular. Nesse contexto, alterações no ritmo circadiano podem ocasionar diversas implicações clínicas. Em indivíduos com insônia, por exemplo, pode-se identificar variações significativas na arquitetura do sono. A insônia, de uma forma geral, é caracterizada pela dificuldade de iniciar e manter o sono, despertar precoce, ocorrendo, pelo menos, três vezes por semana e, no mínimo, durante três meses, acarretando em fadiga, diminuição da concentração, de energia etc (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2023).

Dentre os diversos fatores relacionados à origem da insônia, o estado de hiperalerta ou hipervigília (*hyperarousal*) destaca-se ao estar conectado a uma ativação do sistema nervoso simpático, promovendo elevadas atividades adrenérgica e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que associa-se à promoção do estado de vigília, além da redução dos níveis de GABA (neurotransmissor relacionado à indução ao sono). Ademais, disfunções em mecanismos neurobiológicos e fatores genéticos também podem influenciar no desenvolvimento deste distúrbio, além de comorbidades associadas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2023).

No tocante à arquitetura do sono, a visualização de desregulações dos estágios é formalizada no hipnograma (um dos componentes da polissonografia), gráfico o qual exibe os estágios do sono em função do tempo (neste caso, horas de sono), sendo possível identificar alterações neurofisiológicas características do distúrbio em questão. Em condições normais, o hipnograma demonstra uma continuidade organizada e cíclica entre a vigília (W), o sono NREM e o REM.

Entretanto, no que se refere à insônia, as variações destacam um sono fragmentado, leve e difícil de iniciar. No hipnograma, pode-se observar um aumento do estágio N1 (sono mais superficial) assim como a diminuição do sono de ondas lentas (N3) (sono profundo e repara-

dor). Outra questão importante a ser salientada é o aumento da atividade eletroencefalográfica (EEG) de alta frequência (ondas beta e gama) durante o sono NREM, indicando maior atividade cerebral apesar do indivíduo se encontrar dormindo (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2023).

Outrossim, indivíduos insones também podem apresentar aumento de despertares noturnos, diminuição do tempo total de sono, latência do sono elevada (prolongamento do tempo necessário para adormecer) (SOL), aumento do tempo acordado após o início do sono (WASO), somando-se a redução da eficiência do sono em comparação com o referencial esperado para a sua determinada faixa etária (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2023).

Insônia como transtorno mental

De acordo com a Associação Brasileira do Sono (ABS) e a Associação Brasileira de Medicina do Sono (ABMS), por meio do Consenso Brasileiro de Diagnóstico e Tratamento da Insônia em Adultos (2023), a insônia é caracterizada por um conjunto de queixas que refletem insatisfação com a qualidade e/ou a quantidade do sono, acarretando múltiplas consequências para a qualidade de vida.

Nesse contexto, DSM-5-TR estabeleceu critérios diagnósticos específicos para a caracterização do TI. De acordo com o manual, o transtorno de insônia é definido pela queixa predominante de insatisfação com a quantidade ou a qualidade do sono, associada a um ou mais dos seguintes sintomas: dificuldade para iniciar e/ou manter o sono, despertares frequentes ou dificuldade para voltar a dormir após os despertares, bem como despertar precoce pela manhã com incapacidade de retomar o sono. Outro critério relevante refere-se à persistência das dificuldades para dormir por, no mínimo, três meses, apesar da oportunidade adequada para o sono. Além disso, a insônia não deve ser melhor explicada nem ocorrer exclusivamente durante o curso de outro transtorno do sono-vigília, como narcolepsia, distúrbios respiratórios do sono, transtornos do ritmo circadiano ou parassonias. O distúrbio deve ainda ocasionar sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional, acadêmico ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo (DSM-5-TR, 2023).

Segundo o DSM-5-TR, o Transtorno de Insônia é o mais prevalente entre os distúrbios do sono. O DSM-5-TR e a Associação Brasilei-ra do Sono (2023) indicam que entre 10% e 15% dos indivíduos apresentam déficits diurnos associados, enquanto 4% a 22% exibem sintomas que atendem aos critérios diagnósticos para o transtorno, com uma média aproximada de 10% da população geral. Em comparação, populações clínicas, especialmente médicas e psiquiátricas, apresentam taxas significativamente mais elevadas, sobretudo entre indivíduos com transtornos do humor, transtornos de ansiedade e transtornos relacionados ao uso de substâncias.

Embora a insônia seja considerada um transtorno independente, é frequente sua interação com outras condições médicas e transtornos mentais, estabelecendo uma relação bidirecional. Nesse sentido, a insônia aumenta o risco de desenvolvimento de condições clínicas, assim como problemas clínicos elevam o risco de insônia (DSM-5-TR, 2023). Essa relação é evidenciada pelo fato de que aproximadamente 45% dos indivíduos com TI apresentam um transtorno mental comórbido. Paralelamente, diversos transtornos mentais incluem alterações do sono como critério diagnóstico relevante (DSM-5-TR, 2023).

Pesquisas indicam que fatores como estresse crônico, preocupação excessiva e fadiga associada à insônia desempenham papel funda-

mental no desenvolvimento de transtornos mentais, particularmente ansiedade e depressão (HERTENSTEIN *et al.*, 2022; RIEMANN *et al.*, 2024). Em pacientes com depressão, a presença de insônia e pesadelos está associada ao aumento do risco de ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídio consumado (HERTENSTEIN *et al.*, 2022; RIEMANN *et al.*, 2024).

Estudos demonstram que a insônia acarreta prejuízos funcionais expressivos e sofrimento psíquico acentuado, com impacto negativo significativo nos índices globais de qualidade de vida (RIEMANN *et al.*, 2024). A associação entre insônia e transtornos mentais está relacionada à redução do desempenho e da produtividade no trabalho, diminuição da satisfação com a vida e do funcionamento social, bem como ao aumento do absenteísmo, acidentes de trabalho, humor deprimido, desesperança, anedonia, baixa energia e preocupação excessiva (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2023).

Corroborando esses achados, o DSM-5-TR descreve que o transtorno de insônia está associado a comprometimentos no desempenho cognitivo, incluindo dificuldades de atenção, concentração, memória e execução de habilidades manuais complexas. Quando associado a transtornos do humor, observa-se ainda a presença de irritabilidade ou labilidade afetiva. De modo geral, diversos sintomas diurnos podem acompanhar o transtorno, como aumento de sintomas psicofisiológicos relacionados ao estresse, incluindo cefaléia e queixas gastrointestinais (DSM-5-TR, 2023).

Dessa forma, a insônia configura-se não apenas como preditor, mas também como catalisador para o desenvolvimento de transtornos mentais (RIEMANN *et al.*, 2024). Considerando que pacientes com insônia crônica associada a transtornos mentais apresentam cursos clínicos mais adversos e menor resposta terapêutica (HERTENSTEIN *et al.*, 2022), evidencia-se a necessidade de intervenções comportamentais e psicológicas específicas para o tratamento da insônia em contextos de comorbidade psiquiátrica.

O transtorno de insônia pode ser tratado por meio de intervenções psicológicas, farmacológicas, terapias complementares ou pela combinação dessas abordagens. A Associação Brasileira do Sono (2023) organiza essas modalidades terapêuticas, priorizando a Terapia Cognitivo-Comportamental para Insônia (TCC-I), a Terapia de Aceitação e Compromisso (ACT) e as técnicas de *mindfulness*. Em seguida, incluem-se intervenções como *biofeedback*, acupuntura, exercício físico, técnicas mente-corpo e aromaterapia. Tais abordagens visam melhorar a qualidade do sono, reduzir o sofrimento associado ao transtorno e atuar de forma preventiva e neuroprotetora (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2023).

A TCC-I é considerada a terapia de primeira linha para o tratamento da insônia. Trata-se de uma intervenção multimodal que combina estratégias cognitivas e comportamentais, incluindo psicoeducação sobre regulação do sono, controle de estímulos, restrição do sono, higiene do sono, treinamento de relaxamento e técnicas de redução da excitação psicofisiológica (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO, 2023; ERICKSON *et al.*, 2025).

Hertenstein *et al.* (2022) demonstraram que, em pacientes com transtornos mentais associados à insônia crônica, a TCC-I é significativamente eficaz tanto na redução dos sintomas de insônia quanto na melhora da saúde mental, com benefícios observados em quadros de depressão, transtornos relacionados ao uso de álcool, transtornos de estresse pós-traumático e comorbidades psiquiátricas mistas.

Nesse sentido, estudos indicam que entre 88% e 97% dos efeitos das terapias comportamentais para insônia sobre a redução dos sinto-

mas de depressão e ansiedade são mediados pela melhora da própria insônia. A diminuição da gravidade da insônia explicou de 88% a 97% da redução dos sintomas depressivos e ansiosos após intervenções psicoterapêuticas focadas no sono (ERICKSON *et al.*, 2025). Esses achados reforçam a relevância das terapias psicológicas e comportamentais no tratamento de pacientes com insônia e comorbidades em saúde mental.

Neurobiologia da insônia

Compreendendo o sono como um período que envolve padrões de atividade cerebral dividido em sono REM (movimento rápido dos olhos) e NREM (sem movimento rápido dos olhos), constata-se a relação entre a intensidade do sono NREM e um fator homeostático, denominado Processo S, isso acontece porque esse processo representa a pressão de sono que se acumula durante a vigília e que diminui ao longo dos minutos de sono, visto isso, quanto maior a pressão homeostática acumulada, maior a atividade de ondas lentas do EEG no período do sono de ondas lentas (SOL) que ocorre no final do N3. Dessa forma, a fase NREM expressa fisiologicamente o processo S, que por sua vez, facilitará a recuperação energética e metabólica do organismo (BORBÉLY *et al*., 2022).

Por outro lado, a fase REM está ligada a outro processo, denominado Processo C, que corresponde ao controle circadiano, gerado pelo núcleo supraquiasmático, e modula ritmicamente a propensão ao sono e à vigília ao longo das 24 horas (BORBÉLY *et al*., 2022). Esse processo temporiza o sono REM, visto que ele normalmente ocorre com maior frequência e intensidade nas últimas horas da noite, quando a influência circadiana favorece esse estado.

Dessa forma, o modelo de dois processos da regulação do sono propõe que a organização do sono (REM e NREM) é influenciado pela interação entre o processo homeostático (Processo S) e circadiano (Processo C), propiciando a alternância cíclica entre as duas fases que compõem a arquitetura do sono.

A alternância de estímulos durante o sono e a vigília constitui um padrão "*flip-flop switch*" entre os dois estados (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015). Nele, o Núcleo Pré-óptico Ventrolateral (VLPO) promove o sono ao inibir os centros de vigília, mediado por neurotransmissores inibitórios como GABA e galanina (GOMES; QUINBONES; ENGELBARDT, 2010). Ademais, o H-LAT, por sua vez, através da liberação de Orexina, tem um potencial de inibir o VLPO por meio da estimulação das áreas do TMN, LC e NRf. Isso resulta na interrupção do sono e desencadeamento da vigília (GOMES; QUINBONES; ENGELBARDT, 2010). Essa vigília é conduzida pelo Sistema Reticular Ativador Ascendente (SRAA), que são compostos por núcleos como o LC, produtor de noradrenalina, NRf, produtor de serotonina e dopamina, TMN, produtor de histamina e núcleo basal de Meynert, produtor de acetilcolina (GOMES; QUINBONES; ENGELBARDT, 2010).

A insônia pode ser atribuída tanto a uma diminuição do tempo total de sono (TTS) devido à dificuldade em adormecer ou acordar antes do ideal, como também pela diminuição da qualidade do sono, com despertares frequentes (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015). Do ponto de vista fisiológico existem múltiplas hipóteses que podem justificar essa disfunção, tais como a hiperativação do estado de vigília, como também a disfunção nos processos homeostáticos e circadiano (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015).

A hiperatividade cerebral constitui fator importante na qual pode ser desencadeado por fatores emocionais e cognitivos (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015). Essa hiperexcitação pode favorecer a ocorrência de impulsos somá-

ticos com elevada ativação cortical e ao prolongar o estado de vigília, inibir a ocorrência dos processos típicos do sono (LEVENSON; KAY; BUYSSE, 2015).

Dois dos fatores que guiam o ciclo sono-vigília são conhecidos como processos S e C. No processo S, ou o processo homeostático ocorre produção de adenosina a partir da atividade metabólica do indivíduo ao longo do dia, na qual tem a capacidade de inibir a liberação de orexina/hipocretina no hipotálamo (GOMES; QUINBONES; ENGELBARDT, 2010). Em face disso, o acúmulo dessa substância ao longo do dia aumenta a pressão do sono. No entanto, algumas substâncias podem interferir nesse processo, como a cafeína, que compete pelos receptores da adenosina, catecolaminas, orexina e histamina. Já o processo C, ou Circadiano é o componente cíclico e temporal que é sincronizado pelo ciclo claro/escuro, dentre outros ciclos não fóticos característicos da alternância entre dia e noite, representando a ocorrência de vários ritmos biológicos circadianos característicos do corpo humano (FERNANDES, 2006).

A percepção dessa alternância é protagonizada pelos núcleos supraquiasmáticos que ao receber impulsos sensoriais da retina, envia sinais para a dentre outros lugares a glândula pineal para encerrar a produção de melatonina durante o dia e, quando se encerra a luminosidade do período diurno, a produção de melatonina torna-se marcante, representando um importante propulsor para a sincronização do do ciclo vigília/sono (FERNANDES, 2006). Esse sistema de temporização circadiana se sincroniza de acordo com a exposição luminosa cíclica (GOMES; QUINBONES; ENGELBARDT, 2010). A exposição luminosa irregular pode tornar o funcionamento do Processo C deficitário em indivíduos com exposição limitada à luz solar, como trabalhadores noturnos, e/ou expostos à luminosidade artificial na fase noturna, fatores que podem dessincronizar o sistema de temporização circadiana, gerando a insônia (GOMES; QUINBONES; ENGELBARDT, 2010).

Polimorfismos genéticos e variabilidade do sono

Os polimorfismos genéticos correspondem a variabilidades herdáveis na sequência do DNA que ocorrem com frequência na população, contribuindo para a diversidade biológica entre os indivíduos. No contexto do sono, essas variações ajudam a explicar as diferenças inter-individuais observadas quanto ao horário de dormir, às características eletroencefalográficas, à duração do sono e à resposta à privação de sono. Além disso, fatores genéticos exercem influência relevante sobre os transtornos do ritmo circadiano e sobre as preferências individuais de cronotipo, de modo que a identificação dessas variações pode indicar predisposição a distúrbios do sono, como a insônia (VEATCH *et al*., 2020).

A compreensão dessas variações genéticas é, portanto, fundamental não apenas para explicar a heterogeneidade dos padrões de sono na população, mas também para antecipar suscetibilidades individuais a distúrbios do sono e fundamentar o desenvolvimento de estratégias de terapia personalizada (REN; GUB; FAN, 2025). Como por exemplo, mutações nos genes *PER*, componentes centrais do sistema de temporização circadiana, comprometem a capacidade do organismo de manter a estabilidade do ciclo circadiano, frequentemente levando ao seu encurtamento. Essas alterações estão associadas a mudanças no padrão do sono e ao aumento da suscetibilidade a distúrbios relacionados ao sono (REN; GUB; FAN, 2025).

Para além da influência na necessidade de sono, os polimorfismos genéticos também contribuem para a formação de perfis individuais de maior vulnerabilidade ou maior resiliência

aos efeitos da privação de sono. Isso indica que os indivíduos apresentam respostas interindividuais à perda de sono em função das variações genéticas presentes na população, as quais modulam processos fisiológicos envolvidos tanto na regulação do sono quanto no desempenho cognitivo (ERBLANG *et al*., 2021).

Entre os genes diretamente envolvidos na regulação circadiana, destaca-se o BHLHE41, também conhecido como DEC2, que codifica um fator de transcrição participante dos mecanismos moleculares do sistema de temporização circadiana. Estudos genéticos em humanos identificaram que a variante Y362H está associada ao fenótipo de sono curto natural, caracterizado por menor duração habitual do sono sem prejuízos cognitivos evidentes. Indivíduos portadores de variantes funcionais em DEC2 apresentaram menor necessidade de sono e maior resiliência aos efeitos neurocomportamentais da privação de sono. Esses achados sugerem que alterações na função de DEC2 podem modular tanto a duração do sono quanto a resposta homeostática ao sono perdido, influenciando a vulnerabilidade individual à privação (CASALE & GOEL, 2021).

O BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) desempenha papel central na sobrevivência neuronal, na plasticidade sináptica e na adaptação do sistema nervoso a estímulos ambientais, incluindo o estresse induzido pela perda de sono. O polimorfismo funcional Val66 Met (rs6265) tem sido amplamente investigado por sua influência na secreção dependente de atividade do BDNF. Estudos clínicos e populacionais indicam que portadores do alelo Met apresentam maior risco de alterações relacionadas ao sono, incluindo maior gravidade de sintomas de insônia e pior desempenho cognitivo associado ao sono insuficiente (HUANG *et al*., 2018). Essa variante também está associada a maior vulnerabilidade aos déficits neurocomportamentais decorrentes da privação de sono, possivelmente em função de menor eficiência nos processos de plasticidade sináptica necessários para a manutenção do funcionamento cognitivo sob estresse homeostático (CASALE & GOEL, 2021).

A enzima codificada pelo gene COMT (*Catechol-O-Methyltransferase*) é responsável pela degradação de catecolaminas, especialmente dopamina, no córtex pré-frontal, região cerebral crucial para funções executivas e controle atencional. O polimorfismo Val158Met (rs4680) altera a atividade da enzima, sendo que o alelo Met está associado a menor atividade enzimática e, consequentemente, a maior disponibilidade dopaminérgica cortical. Estudos experimentais de privação de sono demonstraram que variações em COMT modulam a magnitude dos prejuízos cognitivos induzidos pela perda de sono, particularmente em tarefas de vigilância e atenção sustentada (BODENMANN *et al*., 2012). Esse gene não determina diretamente padrões de sono, mas influencia a capacidade individual de manter desempenho cognitivo adequado em condições de sono insuficiente (CASALE & GOEL, 2021).

O sistema dopaminérgico também é fortemente representado pelos genes DRD2 e DAT1 (SLC6A3), que codificam, respectivamente, o receptor dopaminérgico D2 e o transportador de dopamina. O polimorfismo C957T (rs6277) no gene DRD2 afeta a estabilidade do RNA mensageiro e a disponibilidade do receptor, enquanto a variação VNTR na região 3’-UTR do gene DAT1 (rs28363170) influencia a expressão do transportador de dopamina. Estudos controlados de privação de sono mostram que variantes nesses genes estão associadas a diferenças significativas na sonolência subjetiva, no desempenho neurocomportamental e em marcadores eletrofisiológicos de vigilância após períodos prolongados sem dormir (HOLST *et al*., 2017).

As interações entre DRD2 e DAT1 contribuem para perfis distintos de vulnerabilidade ou resiliência à privação de sono, reforçando o papel da dopamina na regulação da vigília e na resposta ao estresse do sono perdido (CASALE & GOEL, 2021).

As variantes genéticas nos genes ADA e ADORA2A têm implicações diretas na resposta individual aos tratamentos farmacológicos voltados para a insônia, especialmente aqueles que modulam os sistemas adenosinérgico e gabaérgico. Em pacientes com insônia crônica associada a níveis reduzidos de adenosina, observa-se resposta menos robusta a agentes que atuam predominantemente na indução do sono, sugerindo que variações genéticas nesse eixo podem contribuir para resistência terapêutica ou necessidade de ajustes de dose. A adenosina está fortemente implicada na homeostase do sono, e um polimorfismo de nucleotídeo único no gene da adenosina deaminase (ADA G22A) tem sido associado a um sono mais profundo e eficiente (MAZZONI *et al*., 2012). Além disso, esses polimorfismos podem interferir na resposta à privação parcial de sono e à restrição do tempo na cama, componentes centrais da terapia cognitivo-comportamental para insônia (TCC-I), ao alterar a dinâmica da pressão homeostática do sono.

O gene ADORA2A desempenha papel central na variabilidade individual dos estados de excitação, alerta e sono, atuando em estreita interação com outros componentes do sistema adenosinérgico e dopaminérgico. Polimorfismos como o rs5751876 têm sido associados à modulação da resposta à cafeína, à potência alfa no EEG durante vigília e sono e à disponibilidade de receptores de adenosina no cérebro humano (TICHELMAN *et al*., 2023).

Em relação ao gene PER3, as variantes genéticas apresentam impacto mais pronunciado sobre a resposta a intervenções cronobiológicas e comportamentais do que propriamente farmacológicas. Polimorfismos como o VNTR e o rs228697 influenciam o cronotipo, a estrutura do sono profundo e a tolerância à privação de sono, determinando diferentes padrões de resposta à TCC-I, à fototerapia e à melatonina. Variantes genéticas no gene PER3 exercem influência significativa sobre o cronotipo, a regulação do sono profundo e a resposta à privação de sono, com implicações diretas para a eficácia de diferentes abordagens terapêuticas na insônia.

Polimorfismos como o VNTR do PER3 e SNPs associados têm sido consistentemente relacionados à preferência vespertina, maior instabilidade do sono e maior vulnerabilidade cognitiva em contextos de desalinhamento circadiano (DIJK & ARCHER, 2009). Esses achados re-forçam que a insônia associada a variantes do PER3 reflete predominantemente uma disfunção circadiana, na qual abordagens cronobiológicas se mostram mais adequadas do que intervenções focadas exclusivamente na indução do sono.

Implicações para a saúde mental

Atualmente, sabe-se que a lógica capitalista, pautada pelo imediatismo e pela exigência de produtividade constante, impacta diretamente no estilo de vida das pessoas, de modo que o excesso de trabalho, rotinas intensas, estresse e uso constante de tecnologia e estímulos digitais se tornaram comuns, proporcionando um sono mais curto e de pior qualidade que afeta diretamente diversas áreas da vida (ARAUJO *et al*., 2022). Nesse contexto, existem diversos fatores associados que influenciam a qualidade do sono, como condições de saúde, trabalho, sociais, econômicas, e até mesmo as características da vizinhança impactam a duração do sono (MOREIRA & LUCCA, 2025).

Diante desse cenário, existem grupos mais vulneráveis à insônia, dentre eles estão pessoas

que vivem em ambientes de alta segregação socioeconômica. Uma pesquisa realizada pelo Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil), evidenciou que morar em ambientes de alta segregação residencial e socioeconômica aumenta duas vezes mais a chance de ter problemas como duração curta do sono, privação do sono e sonolência diurna. Aspectos relacionados ao ambiente social, como a prevalência de violência, podem ativar sistemas de estresse no corpo, atingindo indiretamente a qualidade do sono ao elevar os níveis de cortisol e diminuir a concentração de melatonina (SHIGAKI *et al*., 2024).

Além desses, grupos como caminhoneiros, profissionais da saúde, militares e outros profissionais que trabalham em turnos longos e rotativos possuem um sono de pior qualidade e apresentam maior propensão à insônia, pois ocorre a desregulação da ritmicidade circadiana, prejudicando a saúde física e mental dos indivíduos (MOREIRA & LUCCA, 2025).

Para além do modo de vida e dos contextos sociais, pesquisas evidenciaram que existem diferenças individuais quando se trata da insônia, pois a vulnerabilidade neurocomportamental à privação de sono é uma característica hereditária e estável, desse modo, existem também fatores genéticos que diferenciam a resposta à insônia (GOEL *et al*., 2021). Isso explica porque indivíduos sob o mesmo estresse ou rotina de trabalho, desenvolvem insônia, são biologicamente vulneráveis, enquanto outros permanecem resilientes, dessa forma o impacto cognitivo da restrição ao sono também se reverbera de forma distinta.

Diante desse cenário, sabe-se que a insônia e o sono de má qualidade comprometem aspectos físicos, sociais, psicológicos e cognitivos do indivíduo. Dentro dos aspectos cognitivos, as principais funções que são afetadas pela perda de sono incluem a velocidade psicomotora e cognitiva, a atenção vigilante e executiva, a memória de trabalho e as habilidades cognitivas superiores. Essa variabilidade na resposta cognitiva inclui erros de omissão, caracterizados pela dificuldade ou demora de responder a um estímulo, e erros de comissão, descritos como a reação quando não há nenhum estímulo (DINGES *et al*., 2009). Diante desse cenário, é perceptível que a insônia não retira apenas o vigor físico do indivíduo, mas também compromete sua autonomia e capacidade de decisão devido à instabilidade no estado de vigília. Quando se trata da saúde mental, estudos indicam que todas as formas de privação de sono desencadeiam transtornos de humor, sensação de fadiga e sonolência diurna, além de propiciar o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos (RIEMANN *et al*., 2020).

Diante do exposto, é evidente que o sono regular e de qualidade é essencial para o funcionamento seguro e produtivo do indivíduo, sendo essa a melhor maneira de se proteger dos déficits cognitivos e comportamentais. Entretanto, sabe-se que as demandas cotidianas impedem que esse objetivo seja alcançado com facilidade, portanto é preciso encontrar estratégias para amenizar os efeitos negativos da insônia a partir da análise do cronotipo do indivíduo, a fim de identificar sua vulnerabilidade ou resiliência a insônia e do seu contexto psicossocial (MOREIRA & LUCCA, 2025).

CONCLUSÃO

Ao integrar arquitetura do sono, neurobiologia, polimorfismos genéticos e implicações psicossociais, foi possível concluir, portanto, que a insônia deve ser compreendida como um fenômeno biopsicossocial de alta complexidade, que indica não apenas a importância do sono como função restauradora, mas também sua centralidade na estabilidade emocional, no desempenho cognitivo e na regulação do compor-

tamento humano. Reconhecer essa complexidade é condição essencial para o avanço científico e clínico na área, considerando a possibilidade de integrar marcadores genéticos à prática clínica. Tais aspectos apresentam um horizonte promissor para a medicina do sono, no qual intervenções comportamentais, farmacológicas e ambientais possam ser moduladas conforme a vulnerabilidade neurobiológica do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMANTIDIS, A.R. & DE LECEA, L. Sleep and the hypothalamus. Science, v. 382, n. 6669, p. 405-412, 2023. DOI: 10.1126/science.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR (Texto Revisado). Porto Alegre: Artmed, 2023.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

ARAÚJO, M. F. S. *et al*. Factors associated with sleep problems and sleeping pill use in Brazilians. Revista de Saúde Pública, São Paulo, v. 56, p. 68, 2022. DOI: 10.11606/s1518-8787.2022056004088.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO (ABS); ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA DO SONO (ABMS). Consenso brasileiro de diagnóstico e tratamento da insônia em adultos. São Paulo: ABS, 2023. Disponível em: https://absono.com.br. Acesso em: 10 jan. 2026.

BODENMANN, S. *et al*. Polymorphisms of COMT and dopamine-related genes modulate cognitive performance after sleep deprivation. Journal of Neuroscience, v. 32, n. 44, p. 15081–15090, 2012. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1130-12.2012.

BORBÉLY, A. A. *et al*. The two-process model of sleep regulation: Beginnings and outlook. Journal of Sleep Research, v. 31, n. 4, p. e13598, 2022. DOI: 10.1111/jsr.13598.

BRITO, R. S. *et al*. Prevalence of insomnia in shift workers: a systematic review. Sleep Science, v. 14, n. 1, p. 47-54, 2021. DOI: 10.5935/1984-0063.20190150.

CARSKADON, M. A. Monitoramento e estadiamento do sono humano. St. Louis: Elsevier Saunders, 2011.

DIJK, D.-J. & ARCHER, S. N. PERIOD3, circadian phenotypes, and sleep homeostasis. Sleep Medicine Reviews, v. 13, n. 4, p. 265–273, 2009. DOI: 10.1016/j.smrv.2008.07.002.

ERBLANG, M. *et al*. Genetics and Cognitive Vulnerability to Sleep Deprivation in Healthy Subjects: Interaction of ADORA2A, TNF-α and COMT Polymorphisms. Life, v.11, 1110, 2021. DOI: 10.3390/life11101110.

ERICKSON, A. J. *et al*. Insomnia symptom improvement as a mediator for mental health symptom reduction following behavioral insomnia treatment among women veterans. Behavior Therapy, v. 56, n. 5, p. 907–916, 2025. DOI: 10.1016/j.beth.2025.02.003.

FERNANDES, R. M. F. O Sono Normal. Medicina: Ribeirão Preto, v. 39, p. 157-168, 2006. DOI: https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i2p157-168.

GOEL, N. *et al*. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. Seminars in Neurology, New York, v. 29, n. 4, p. 320–339, 2009. DOI: 10.1055/s-0029-1237117.

GOMES, M.; QUINBONES, M. S.; ENGELBARDT, E. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. Revista Brasileira de Neurologia, v. 46, p. 5-15, 2010.

HERTENSTEIN, E. *et al*. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with mental disorders and comorbid insomnia: a systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine Reviews, v. 62, 101597, 2022. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101597.

HOLST, S. C. *et al*. Functional polymorphisms in dopaminergic genes modulate neurobehavioral and neurophysiological consequences of sleep deprivation. Scientific Reports, v. 7, p. 45982, 2017. DOI: 10.1038/srep45982.

HUANG, Y. *et al*. Association between BDNF Val66Met polymorphism and insomnia. Neuropsychiatric Disease and Treatment, v. 14, p. 1965–1971, 2018. DOI: 10.2147/NDT.S169361.

LEVENSON, J. C.; KAY, D. B.; BUYSSE, D. J. The Pathophysiology of Insomnia. Chest, v. 147, n. 4, p. 1179–1192, 2015. DOI: 10.1378/chest.14-1617.

MOREIRA, A. S. & DE LUCCA, S. R. Physical and mental fatigue in shift work and mitigation strategies: an integrative review. Revista Brasileira de Medicina do Trabalho, São Paulo, v. 22, n. 4, e20241267, 2025. DOI: 10.47626/1679-4435-2024-1267.

MORRISON, M. *et al*. Sleep, circadian biology and skeletal muscle interactions: Implications for metabolic health. Sleep Medicine Reviews, v. 66, n. 101700, p. 101700, 2022. DOI: 10.1016/j.smrv.2022.101700.

PATEL, A. K. *et al*. Physiology, sleep stages. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.

REN, Q.; GU, M.; FAN, X. Circadian clock genes and insomnia: molecular mechanisms and therapeutic implications. Annals of Medicine, v. 57, n. 1, p. 2576643, 2025. DOI: 10.1080/07853890.2025.2576643.

RIEMANN, D. *et al*. Chronic insomnia, REM sleep instability and emotional dysregulation: a pathway to anxiety and depression?. Journal of Sleep Research, v. 34, n. 2, e14252, 2024. DOI: 10.1111/jsr.14252.

RIEMANN, D. *et al*. Sleep, insomnia, and depression. Neuropsychopharmacology, London, v. 45, n. 1, p. 74–89, 2020. DOI: 10.1038/s41386-019-0411-y.

SHAH, A. S. *et al*. Effects of Sleep Deprivation on Physical and Mental Health Outcomes: An Umbrella Review. American Journal of Lifestyle Medicine, v. 27, p. 15598276251346752, 2025. DOI: 10.1177/15598276251346752.

SHIGAKI, L. *et al*. A segregação residencial socioeconômica está associada aos problemas do sono? Insights do ELSA-Brasil. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 40, n. 7, e 00111323, 2024. DOI: 10.1590/0102-311XPT111323.

SUKTAS, A. *et al*. Genetic polymorphism involved in major depressive disorder: a systemic review and meta-analysis. BMC Psychiatry, v. 24, n. 1, p. 716, 2024. doi: 10.1186/s12888-024-06195-z.

TICHELMAN, N. L. *et al*. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene contributes to variability in alpha oscillatory EEG power during wakefulness and sleep as well as to adenosine A1 receptor availability in the human brain. NeuroImage, v. 280, p. 120345, 2023. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2023.120345.

VEATCH, O. J. *et al*. Pleiotropic genetic effects influencing sleep and neurological disorders. The Lancet. Neurology v. 16, n. 2, p. 158-170, 2020. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30339-8.