

# Relação entre privação de sono e ansiedade na pesquisa básica

Relationship between sleep deprivation and anxiety – experimental research perspective

Gabriel Natan Pires<sup>1</sup>, Sergio Tufik<sup>1</sup>, Monica Levy Andersen<sup>1</sup>

## RESUMO

A privação de sono é uma condição cada vez mais observada na sociedade moderna, resultando em diversos efeitos neurocomportamentais. Um dos principais efeitos comportamentais dessa condição é a proeminência de estados ansiosos. Diversos estudos têm demonstrado, com sucesso, a relação entre privação de sono e ansiedade na pesquisa clínica. Quanto à experimentação básica, diversos modelos têm sido eficientemente empregados na avaliação do comportamento do tipo ansioso. Todavia, a mesma eficácia não é encontrada nos estudos básicos, que abordam a relação entre privação de sono paradoxal e ansiedade. A maioria dos estudos que aborda essa relação em modelos animais não apresenta resultados passíveis de extrapolação à prática clínica, e isso se deve basicamente a dois motivos: inconsistência entre resultados e falta de replicabilidade em relação a estudos clínicos. Ressalta-se que o uso de modelo animais é extremamente útil, sobretudo em condições experimentais que não podem ser ética ou plausivelmente abordadas em seres humanos. Desse modo, o presente ensaio teórico busca avaliar, de modo sucinto e crítico, a aplicabilidade dos modelos animais de privação de sono, sob uma perspectiva translacional.

**Descritores:** Ansiedade; Sono; Pesquisa básica; Modelos animais; Pesquisa médica translacional

## ABSTRACT

Sleep deprivation is a condition that is more and more observed in modern society bringing various neurobehavioral effects, being anxious states one of the main problems. Many studies have successfully demonstrated the relationship between sleep deprivation and anxiety in clinical research. As to basic experimentation, various models have been efficiently used in order to evaluate an anxious behavior. However, the same efficacy is not found on basic studies that deal with the relationship between paradoxical sleep and anxiety. The great majority of studies which approach this matter in animal models do not present results that may be applied to clinical practice and this is basically due to two reasons: inconsistency among results and lack of replicability as related to clinical studies. It has to be

emphasized that the use of animal models is extremely useful, mainly under experimental conditions which cannot be ethically or plausibly be approached in human beings. So, the present theoretical essay tries to evaluate in a brief and critical manner the applicability of animal models in sleep deprivation under a translational perspective.

**Keywords:** Anxiety; Sleep; Basic research; Animal models; Translational medical research

## INTRODUÇÃO

A ansiedade tem sido descrita como um das mais importantes consequências da privação de sono. Esse efeito foi primeiramente relatado por Dement<sup>(1)</sup>, no experimento pioneiro sobre privação de sono REM (movimento rápido dos olhos, do inglês *rapid eye movements*) em seres humanos. Nesse estudo, observou-se, em indivíduos privados de sono REM, o aparecimento de uma tríade de comorbidades neurocomportamentais, composta pelo aumento da ansiedade associada a déficit de atenção e à agressividade. Atualmente, diversas pesquisas permitem concluir que a ansiedade, sobretudo na forma de transtorno de ansiedade generalizada, é uma importante consequência da privação de sono, tanto de forma total quanto restrita ao sono REM<sup>(2-4)</sup>. De modo inverso, transtornos de ansiedade acarretam em importantes alterações na arquitetura e na qualidade de sono<sup>(5)</sup>. Nesse caso, essa relação torna-se válida a todos os tipos de transtornos de ansiedade, não se restringindo ao transtorno de ansiedade generalizada.

A relevância da relação entre ansiedade e privação de sono pode ser constatada pelo grande volume de publicações acerca desses dois temas. Boa parte dessas publicações é advinda das pesquisas básicas, sobretudo daquelas conduzidas em animais de experimentação.

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Monica Levy Andersen – Rua Napoleão de Barros, 925 – Vila Clementino – CEP: 04024-002 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: (11) 2149-0155 – E-mail: mandersen@unifesp.br/ml.andersen12@gmail.com

Data de submissão: 16/4/2012 – Data de aceite: 17/8/2012



é inserida como variável adicional. Nesses casos, a privação de sono paradoxal (análoga à privação de sono REM) parece apresentar efeitos ansiolíticos na maioria dos casos<sup>(16-19)</sup>. Esse efeito é evidenciado principalmente pelo aumento no tempo em que animais privados de sono permanecem no braço aberto, quando comparados aos animais não privados de sono. Contudo, existem relatos de aumento do comportamento do tipo ansioso nessas condições<sup>(6,20)</sup>. Quanto à privação de sono total, não há estudos conduzidos na pesquisa básica que a tenham relacionado ao comportamento do tipo ansioso.

Ainda que não se possa afirmar, com certeza, a razão da discrepância dos dados aqui apresentados anteriormente, podem-se listar, como possíveis fatores causais, diferenças entre espécies (ratos *versus* camundongos), no protocolo de privação de sono paradoxal e no manejo e acomodação dos animais. De fato, esses são os principais argumentos apresentados por Silva et al.<sup>(6)</sup> para justificar os achados de aumento de comportamento ansioso frente aos estudos prévios que demonstravam ansiólise mediante privação de sono paradoxal. Além disso, deve-se atentar ao fato de que os estudos considerados para demonstrar a inconsistência dos dados são advindos do uso do labirinto em cruz elevado. Portanto, podem-se indicar, como razões para a disparidade descrita, uma possível falta de sensibilidade, a inacurácia ou a impropriedade parcial do labirinto em cruz elevado, quando associado à privação de sono paradoxal.

### **Consequências das disparidades entre pesquisa básica e clínica**

Independentemente das razões para as discrepâncias apresentadas, a falta de consenso entre os resultados aqui apresentados prejudica a aplicabilidade translacional dos achados. Ademais, essa constatação ganha força quando se considera que a maioria dos estudos animais não mimetiza a condição de ansiogênese encontrada em indivíduos privados de sono. De fato, ao passo que uma pessoa privada de sono apresenta um estado de ansiedade proeminente, a maioria dos estudos em animais demonstra diminuição de comportamentos do tipo ansioso em condições análogas. Desse modo, a extrapolação de dados advindos das ciências básicas para a prática clínica fica comprometida. Estudos que avaliam intervenções adicionais à relação entre privação de sono e ansiedade tornam-se dúbios. Uma vez que não se tem bem estabelecida a relação entre sono e ansiedade, a avaliação de variáveis adicionais torna-se imprecisa. Como exemplo, podem-se citar estudos que avaliam o efeito de drogas específicas sobre o comportamento do tipo ansioso em animais privados de sono ou em

condições semelhantes. Por não haver consenso sobre a relação direta entre as variáveis primárias, a avaliação do efeito farmacológico torna-se inexata. É o caso, por exemplo, de Huang et al.<sup>(21)</sup>, que avaliaram o efeito de drogas, como eszopiclone e zolpidem, sobre o sono e o comportamento ansioso, e de Garg e Kumar<sup>(22)</sup>, que investigaram o efeito da trazodona e da imipramina na relação entre essas duas variáveis.

Com base nos argumentos citados acima, nota-se que, nas condições atuais, a relevância de estudos básicos que abordam a interface entre sono e ansiedade fica comprometida. Assim, torna-se necessária a discussão de alternativas metodológicas que visem sanar esse problema.

### **Alternativas metodológicas**

Como ressaltado anteriormente, a relevância do uso de modelos animais na pesquisa sobre transtornos de ansiedade é inquestionável. No entanto, essa mesma relevância não é encontrada nas pesquisas que envolvem privação de sono, devido tanto à inconsistência dos resultados provenientes da pesquisa animal quanto à falta de replicabilidade dos dados clínicos na ciência básica. Nesse sentido, torna-se necessária a discussão de alternativas aos modelos básicos atualmente empregados na abordagem da relação entre privação de sono e ansiedade, de modo que estes se tornem igualmente aplicáveis. A seguir, algumas alternativas a esse panorama são discutidas.

Atualmente não se conhecem os motivos pelos quais alguns estudos apontam ansiólise, ao passo que outros indicam ansiogênese, como efeitos da privação de sono. Ainda que existam estudos que apresentam aumento do comportamento do tipo ansioso mediante privação de sono, sobretudo na última década, o volume de publicações com essas características ainda não permite que esses resultados sejam unanimemente extrapolados. Para tanto, a replicação desses dados torna-se necessária, de modo a reafirmar a aplicabilidade translacional deles. Espera-se que, com a replicação dos achados, atinja-se consenso quanto à ansiólise ou ansiogênese, como resultado comportamental da privação de sono paradoxal em animais. Consequentemente, esse fato tornaria os resultados prévios opostos como decorrentes de variações ocasionais. Ainda, uma possível constatação da replicação desses experimentos seria a manutenção da inconsistência dos resultados. Nesse caso hipotético, seria demonstrada a inaplicabilidade de modelos animais de comportamento ansioso para situações experimentais que envolvam privação de sono paradoxal.

É oportuno que se investiguem, em detalhes, os motivos pelos quais são relatadas as discrepâncias citadas. Essa medida permitirá o refinamento das técnicas comportamentais em pesquisa básica, garantindo maior aplicabilidade dos dados obtidos. Mesmo que a razão para as discrepâncias citadas não seja conhecida, uma maneira de garantir a replicabilidade dos dados é repetir exclusivamente os experimentos nos quais se obteve ansiogênese como efeito da falta de sono. Essa medida visa garantir a aplicabilidade de resultados em estudos futuros, baseando-se nos protocolos que mimetizam a relação encontrada em seres humanos de modo eficiente.

Por fim, pode-se buscar o emprego de outros métodos comportamentais para a avaliação do comportamento do tipo ansioso, além do labirinto em cruz elevado. De fato, Garg e Kumar<sup>(22)</sup> empregam, de modo interessante, alguns testes alternativos, como o actofotômetro e o labirinto em zero, em adição ao labirinto em cruz elevado. No entanto, o contexto específico abordado pelos autores, somado à falta de estudos semelhantes ainda, impossibilita a avaliação da consistência e a aplicabilidade desses testes. Destaca-se, nesse caso, o uso potencial do algoritmo de avaliação de *grooming*, descrito anteriormente. Esse protocolo tem sido utilizado com sucesso para avaliar o comportamento do tipo ansioso em diversos contextos<sup>(23-26)</sup>, contudo ainda não há resultados descritos na literatura com o uso desse método, em relação à privação de sono.

## CONCLUSÕES

A privação de sono é uma condição cada vez mais observada na sociedade moderna, resultando em diversos efeitos neurocomportamentais. Esse fato é suficientemente forte para garantir a importância das pesquisas sobre a interface entre privação de sono e ansiedade. De fato, estudos clínicos têm trazido à luz diversas evidências e detalhado cada vez mais interessantemente essa relação. No entanto, demonstrou-se, aqui, que os estudos básicos acerca da relação entre privação de sono e ansiedade, não a replicam, de modo eficiente.

Em uma perspectiva translacional, o uso de modelos animais de pesquisa é válido por possibilitar a abordagem de condições experimentais que não poderiam ser plausivelmente ou eticamente tratadas em seres humanos. Todavia, a inconsistência dos dados obtidos em pesquisa animais, somada à disparidade, quando comparados aos resultados advindos de pesquisa clínica, compromete o emprego de uma abordagem translacional. Sabendo da importância potencial dos modelos animais à pesquisa entre sono e ansiedade, propõe-se que os estudos básicos, nessa área, sejam replicados. Essa reco-

mendação é particularmente válida àqueles protocolos que apontam a ansiogênese como resultado da privação de sono, à semelhança das principais observações feitas em seres humanos. Ademais, sugere-se fortemente o emprego de metodologias novas e de alternativas para avaliação da relação entre os temas tratados, buscando protocolos que sejam suficientemente sensíveis e aplicáveis a essas condições experimentais. Espera-se que essas recomendações venham a possibilitar, no futuro, a extrapolação de dados sobre sono e ansiedade, obtidos em pesquisa animal, à prática clínica.

## AGRADECIMENTOS

Fontes de financiamento: AFIP, CNPq e FAPESP-CEPID [FAPESP/CEPID #98/14303-3].

## REFERÊNCIAS

1. Dement W. The effect of dream deprivation. *Science*. 1960;131(3415):1705-7.
2. Labbate LA, Johnson MR, Lydiard RB, Brawman-Mintzer O, Emmanuel N, Crawford M, et al. Sleep Deprivation in social phobia and generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 1998;43(11):840-2.
3. Sagaspe P, Sanchez-Ortuno M, Charles A, Taillard J, Valtat C, Bioulac B, et al. Effects of sleep deprivation on Color-Word, Emotional, and Specific Stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain Cogn*. 2006;60(1):76-87.
4. Roy-Byrne PP, Uhde TW, Post RM. Effects of one night's sleep deprivation on mood and behavior in panic disorder. Patients with panic disorder compared with depressed patients and normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 1986; 43(9):895-9.
5. Andersen M, Pires G, Tufik S. Sono em condições psiquiátricas. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I, editores. *Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos*. Porto Alegre: Mcgraw Hill; 2011. p. 289-310
6. Silva RH, Kameda SR, Carvalho RC, Takatsu-Coleman AL, Niigaki ST, Abílio VC, et al. Anxiogenic effect of sleep deprivation in the elevated plus-maze test in mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176(2):115-22.
7. Komada M, Takao K, Miyakawa T. Elevated plus maze for mice. *J Vis Exp [Internet]*. 2008 [cited 2012 Set 17]; (22): [about 3p]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2762911/pdf/jove-22-1088.pdf>
8. Carobrez AP, Bertoglio LJ. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(8):1193-205.
9. Silva RH, Frussa-Filho R. The plus-maze discriminative avoidance task: a new model to study memory-anxiety interactions. Effects of chlordiazepoxide and caffeine. *J Neurosci Methods*. 2000;102(2):117-25.
10. Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol*. 2003;463(1-3):3-33.
11. Shepherd JK, Grewal SS, Fletcher A, Bill DJ, Dourish CT. Behavioural and pharmacological characterisation of the elevated "zero-maze" as an animal model of anxiety. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;116(1):56-64.
12. Graeff FG, Netto CF, Zangrossi H Jr. The elevated T-maze as an experimental model of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 1998;23(2):237-46.
13. Kalueff AV, Tuohimaa P. Grooming analysis algorithm for neurobehavioural stress research. *Brain Res Brain Res Protoc*. 2004;13(3):151-8.
14. Kalueff AV, Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *J Neurosci Methods*. 2005;143(2):169-77.
15. Kalueff AV, Wheaton M, Murphy DL. What's wrong with my mouse model?

- Advances and strategies in animal modeling of anxiety and depression. *Behav Brain Res.* 2007;179(1):1-18.
16. Alvarenga TA, Patti CL, Andersen ML, Silva RH, Calzavara MB, Lopez GB, et al. Paradoxical sleep deprivation impairs acquisition, consolidation, and retrieval of a discriminative avoidance task in rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2008;90(4):624-32.
  17. Suchecki D, Tiba PA, Tufik S. Hormonal and behavioural responses of paradoxical sleep-deprived rats to the elevated plus maze. *J Neuroendocrinol.* 2002;14(7):549-54.
  18. Pokk P, Zharkovsky A. The effects of drugs acting at GABA-benzodiazepine-barbiturate receptor complex on the behaviour of sleep-deprived mice. *Pharmacol Toxicol.* 1995;76(1):23-8.
  19. Pokk P, Zharkovsky A. The effects of flumazenil, Ro 15-4513 and beta-CCM on the behaviour of control and stressed mice in the plus-maze test. *J Physiol Pharmacol.* 1997;48(2):253-61.
  20. Vollert C, Zagaar M, Hovatta I, Taneja M, Vu A, Dao A, et al. Exercise prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: potential role of oxidative stress mechanisms. *Behav Brain Res.* 2011;224(2):233-40.
  21. Huang MP, Radadia K, Macone BW, Auerbach SH, Datta S. Effects of eszopiclone and zolpidem on sleep-wake behavior, anxiety-like behavior and contextual memory in rats. *Behav Brain Res.* 2010;210(1):54-66.
  22. Garg R, Kumar A. Possible role of citalopram and desipramine against sleep deprivation-induced anxiety like-behavior alterations and oxidative damage in mice. *Indian J Exp Biol.* 2008;46(11):770-6.
  23. Enginar N, Hatipoğlu I, Firtina M. Evaluation of the acute effects of amitriptyline and fluoxetine on anxiety using grooming analysis algorithm in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;89(3):450-5.
  24. Denmark A, Tien D, Wong K, Chung A, Cachat J, Goodspeed J, et al. The effects of chronic social defeat stress on mouse self-grooming behavior and its patterning. *Behav Brain Res.* 2010;208(2):553-9.
  25. Hart PC, Bergner CL, Smolinsky AN, Dufour BD, Egan RJ, Laporte JL, et al. Experimental models of anxiety for drug discovery and brain research. *Methods Mol Biol.* 2010;602:299-321.
  26. Kalueff AV, Tuohimaa P. Mouse grooming microstructure is a reliable anxiety marker bidirectionally sensitive to GABAergic drugs. *Eur J Pharmacol.* 2005; 508(1-3):147-53.