



# O IMPACTO DO RITMO CIRCADIANO NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

*Luana Viali Froes<sup>1</sup>, Jordana da Cunha Espilman Dourado<sup>2</sup>, Luciana Cristina Soto Herek Rezende<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação. luanavialif@gmail.com

<sup>2</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina, Campus Maringá-PR, Universidade Cesumar - UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação. jor.espilman@hotmail.com

<sup>3</sup> Orientadora, Doutora, Docente no Programa de Pós Graduação em Tecnologias Limpas, UNICESUMAR. Pesquisadora do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação. lucianarezende17@gmail.com

## RESUMO

O ritmo circadiano é um mecanismo de oscilações endógenas diárias por meio do qual o organismo se alinha ao ciclo de 24 horas de luz e escuridão do ambiente externo. Essas variações fisiológicas, por sua vez, exercem influência direta sobre o sistema imunológico. O ritmo circadiano desregulado está associado ao aumento da taxa de desenvolvimento de doenças. Sendo assim, o presente projeto tem o intuito de realizar uma análise sistemática da literatura sobre as interações entre o sistema imunológico e o ritmo circadiano. Será realizada, como parte metodológica, uma revisão bibliográfica sistemática de forma quali-quantitativa nas bases de dados: PubMed, SciElo, Biblioteca Virtual da Saúde e Science Direct por meio da metodologia PRISMA, onde serão utilizados os descritores nos idiomas português e inglês, e definidos os critérios de seleção a fim de avaliar os mecanismos envolvidos na regulação do ritmo circadiano e como a desregulação do relógio circadiano pode levar a uma resposta inadequada e suas implicações clínicas. Espera-se que os resultados desta pesquisa possam cooperar para uma melhor compreensão do tema, assim, contribuindo com a comunidade científica.

**PALAVRAS-CHAVE:** Ciclo circadiano; Imunidade; Imunidade Inata.

## 1 INTRODUÇÃO

Praticamente todos os organismos vivos, de cianobactérias a humanos, possuem variações diárias da atividade fisiológica moduladas por um relógio biológico interno. Segundo Pozza et al., (2020), o ritmo circadiano representa oscilações endógenas cíclicas resultantes da capacidade natural dos organismos de se alinharem ao ciclo de luz e escuridão num período de aproximadamente 24 horas do ambiente em que estão inseridos, de forma a regular seu metabolismo. O ritmo circadiano opera por meio de múltiplos loops de *feedback* autorregulatórios, desempenhados por meio de uma rede de proteínas do relógio circadiano (HERGENHAN et al.,2020).

Na maioria das espécies o ritmo circadiano é modulado por fatores externos, como o som, a temperatura e principalmente o ciclo claro/escuro (ROCCO-VIDELA et al., 2022). Os mamíferos possuem um marcador de temporização circadiano central, localizado nos núcleos hipotalâmicos supraquiasmáticos, os quais recebem estímulos luminosos do ambiente pelos fotorreceptores dos olhos. O sistema nervoso central recebe esses estímulos e transmite a informação para receptores periféricos, assim orquestrando diversos aspectos da fisiologia, incluindo variações diárias da temperatura corporal, níveis de cortisol, pressão sanguínea e ciclo sono-vigília (HASPEL et al., 2020).

O sistema imunológico é um dos que funciona sob o controle circadiano, sua função primordial é a proteção contra a ação de agentes infecciosos e o auxílio na regeneração de tecidos lesionados (ROCCO-VIDELA et al., 2022). Esse sistema de defesa é formado por diversas estruturas biológicas, incluindo o sistema linfático, o timo, o baço, a medula óssea,



bem como uma ampla gama de proteínas e células imunológicas, cada uma delas com suas funções e locais específicos no organismo (DOWNTON et al., 2020).

A resposta imunológica pode ser dividida em duas etapas principais: imunidade inata e adaptativa (GONÇALVES et al., 2023). A resposta inata proporciona uma resposta rápida, porém não específica a uma grande variedade de patógenos, sua capacidade de detectar padrões moleculares é limitada, uma vez que os patógenos sofrem mutações rapidamente, isso dificulta ainda mais a detecção pelo sistema imune. Já a resposta adaptativa promove a formação de receptores antígeno específicos, que uma vez formados são retidos permanecem no organismo por toda a vida do indivíduo, isso permite a formação da memória imunológica e a habilidade de reagir rapidamente a futuras exposições (DOWNTON et al., 2020).

Na última década houve um crescimento significativo da disciplina de cronoinmunologia, onde constata-se que o relógio circadiano impacta a homeostase do sistema imunológico de diversas maneiras, entre elas, regulando a ativação das respostas inata e adaptativa, tráfego de leucócitos, liberação de citocinas, diferenciação das células T e interação entre patógeno e hospedeiro. Além disso, os níveis de mediadores inflamatórios são regularmente mais elevados durante o período de repouso (HUANG et al., 2023).

Evidências epidemiológicas relatam uma associação entre os distúrbios do ritmo circadiano causados por viagens frequentes em diferentes fusos horários, turnos de trabalho e responsabilidades sociais com o aumento da taxa de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, transtorno de ansiedade generalizada, câncer e síndromes metabólicas. Ademais, sinais clínicos da doença, como a percepção da dor, são mais frequentes em determinados períodos da noite. Apesar de ser estabelecido que o ritmo circadiano está amplamente conectado a respostas pró-inflamatórias e aos leucócitos circulantes, sua associação a doenças infecciosas ainda não foi elucidada (HASPEL et al., 2020).

Diante do exposto, o presente trabalho visa por meio de uma revisão da literatura de artigos científicos anteriormente publicados fazer uma análise detalhada acerca de como o ritmo circadiano e o sistema imunológico interagem juntos e a relação entre a desregulação do relógio circadiano e o desenvolvimento de doenças infecciosas, inflamatórias e autoimunes.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

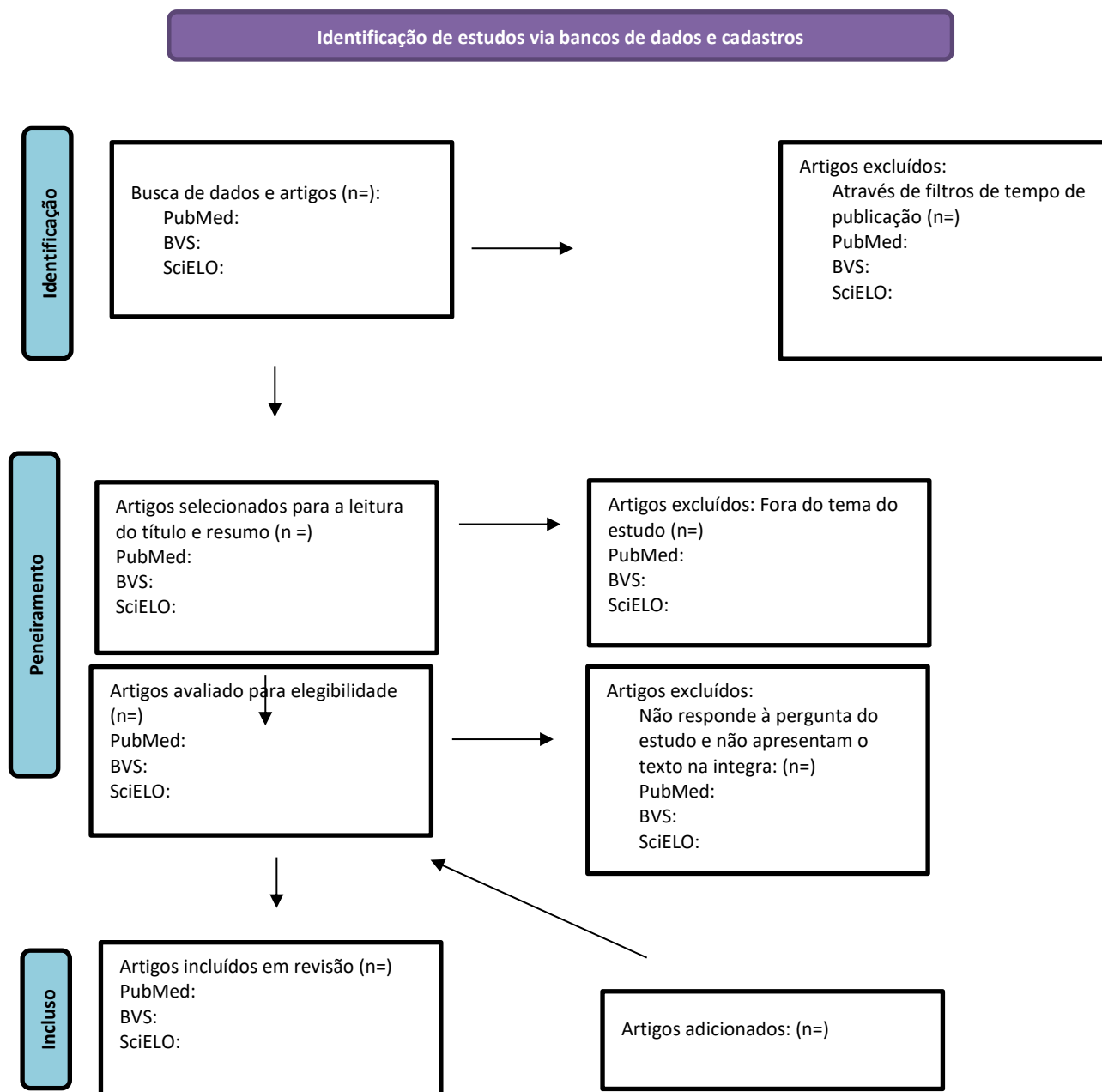
O presente trabalho terá seu início com uma revisão sistemática ampla e criteriosa baseada na metodologia PRISMA sobre a interação entre o ritmo circadiano e a resposta imunológica e seus impactos na saúde humana (Figura 1). A pesquisa será realizada nas bases de dados PubMed, Science Direct, Web of Science e BVS utilizando os descritores (ciclo circadiano AND imunidade). Serão utilizados filtros de data de publicação de 2018-2023, para artigos científicos na área da saúde.

Os artigos encontrados durante a busca serão indexados no programa Zotero, onde será possível realizar a exclusão de artigos duplicados. Durante a leitura dos resumos e títulos, será realizada a exclusão de artigos com temas de área não medicinal. Após a exclusão, os artigos selecionados para a leitura na íntegra serão exportados para o programa Excel® versão 365 para permitir a leitura e avaliação da aderência ao tema desta pesquisa. E com a leitura, será feita a exclusão dos artigos que não estiverem relacionados a resposta imunológica do ciclo circadiano. Serão excluídos artigos duplicados restantes.

Assim, a partir das etapas propostas na metodologia PRISMA, será possível chegar ao número de artigos incluídos para esta revisão.



**Figura 1:** Diagrama de fluxograma PRISMA para revisões sistemáticas que incluem pesquisas de banco de dados



Fonte: PAGE et al., 2020.

### 3 RESULTADOS ESPERADOS

- Compreender detalhadamente as interações entre o ritmo circadiano e a resposta imunológica a nível celular e molecular.
- Identificar como a desregulação do ritmo circadiano está associada ao desenvolvimento de doenças.
- Contribuir para uma melhor compreensão da influência do ritmo circadiano sobre o sistema imunológico e como isso afeta a saúde humana.



- Participar de eventos científicos e publicar em periódicos da área de forma a expandir o conhecimento sobre as interconexões do ritmo circadiano e o sistema imune, contribuindo para a comunidade científica.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No decorrer deste estudo tem-se observado a interdependência entre o ritmo circadiano e a resposta imunológica e como distúrbios do sono possuem impacto direto no desenvolvimento de doenças. A compreensão dessa relação exhibe perspectivas promissoras para as ciências biomédicas, uma vez que a manipulação do ritmo circadiano pode contribuir para a prevenção de doenças e eficácia de tratamentos médicos. Contudo, a complexidade da interação entre o ritmo circadiano e o sistema imune ainda não foi totalmente elucidado.

Com a consumação deste projeto, espera-se realizar uma análise detalhada sobre o impacto que o ritmo circadiano exerce sobre o sistema imune e de que forma a desregulação do ritmo de sono acarreta aumento da vulnerabilidade a doenças. A revisão sistemática ainda não foi concluída, sendo assim, ao final do estudo pretendemos contribuir com a comunidade científica expandindo o conhecimento acerca da interconexão entre o ritmo circadiano e o sistema imune, a fim de aumentar a atenção para este tema.

#### REFERÊNCIAS

DOWNTON, P.; EARLY, J. O.; GIBBS, J. E. Circadian Rhythms in adaptive immunity. **Immunology**. v. 161, p. 268-277, 2019. DOI: 10.1111/imm.13167. PMID: 31837013.

GONÇALVES, M. et al. Sleep Patterns in Childhood: a Longitudinal Assessment From the Generation XXI Birth Cohort. **Gaceta Sanitaria**. v. 37, e102293, 2023. DOI: 10.1016/j.gaceta.2023.102293. PMID: 36966723.

HASPEL, A. et al. Perfect Timing: Circadian Rhythms, Sleep, and Immunity – An NIH Workshop Summary. **JCI Insight**. V.5, n.1 e131487, p.1-14, 2020. DOI: 10.1172/jci.insight.131487. PMID: 31941836.

HERGENHAN, S.; HOLTKAMP, S.; SCHEIERMANN, C.; Molecular Interactions Between Components of the Circadian Clock and the Immune System. **Jornal of Molecular Biology**. v.432, p. 3700-3713, 2020. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.12.044. PMID: 31931006.

HUANG, H. et al. Immunological and Inflammatory Effects of Infectious Disease in Circadian Rhythm Disruption and Future Therapeutic Directions. **Molecular Biology Reports [online]**. v. 50, n.4, p. 3739-3753, 2023. DOI: 10.1007/s11033-023-08276-w. PMID: 36656437.

PAGE, M. J. et al. O Comunicado do PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatórios de revisões sistemáticas. **BMJ**. v. 372, p. 71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71.

POZA, J. J. et al. Insomnia Study Group of the Spanish Sleep Society (SES). Melatonin in sleep disorders. **Neurologia (English Edition)**. v. 37, n. 7, p. 575-585, 2022. DOI: 10.1016/j.nrleng.2018.08.004.

ROCO-VIDELA, Á. et al. Variabilidad del Marcador Genético CLOCK rs3749474 y Su Impacto em la Investigación y Ensayos Clínicos Sobre Obesidade y Ritmo Circadiano.



**Nutrición Hospitalaria.** v. 39, n.5, p. 1117-1121, 2022. DOI: 10.20960/nh.04230. PMID: 36134597.