

Interferência da disrupção circadiana sobre a homeostase óssea

Interference from circadian disruption on bone homeostasis

Interferencia por alteración circadiana sobre la homeostasis ósea

André Scarpel Contini^{1*}, Mário Silveira de Souza², Ariadne Deliyannis¹.

RESUMO

Objetivo: O propósito deste trabalho foi avaliar se existe estreita relação entre o ciclo circadiano e o metabolismo ósseo. **Métodos:** A metodologia adotada foi a pesquisa bibliográfica de artigos científicos nas Bases de Dados Virtuais de Saúde (BVSs). **Revisão Bibliográfica:** buscou-se evidências científicas da interferência da disrupção circadiana sobre a homeostase óssea, e apontar possíveis mecanismos de ação dessa interferência. As anomalias do sono promovem alterações inflamatórias, hormonais e metabólicas causando prejuízo do metabolismo ósseo, levando a crer que otimizar o sono é um fator de grande importância nas situações em que a neoformação óssea é desejada, como por exemplo: fase de crescimento, cirurgias ortopédicas e ortognáticas, instalação de implantes dentários, tratamentos periodontais e outros. **Conclusão:** Concluiu-se que existe interferência da disrupção circadiana sobre a homeostase óssea, e os mecanismos pelos quais esta interferência ocorre podem ser: aumento da inflamação sistêmica, aumento do estresse oxidativo, alterações hormonais, diminuição da vitamina D e hipóxia.

Palavras chave: Ciclo circadiano, Metabolismo ósseo, Implantodontia, Periodontia, Odontologia biológica.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to evaluate whether there is a close relationship between the circadian cycle and bone metabolism. **Methods:** The methodology adopted was the bibliographic search for scientific articles in the Virtual Health Databases (VHLs). **Bibliographic Review:** scientific evidences were sought for the interference of circadian disruption on bone homeostasis, and to point out possible mechanisms of action of this interference. Sleep abnormalities promote inflammatory, hormonal and metabolic changes causing damage of the bone metabolism, leading to believe that optimizing sleep is a factor of great importance in situations where bone neoformation is desired, such as: growth phase, orthopedic and orthognathic surgeries, installation of dental implants, periodontal treatments and others. **Conclusion:** It was concluded that there is interference from circadian disruption on bone homeostasis, and the mechanisms by which this interference occurs can be: increased systemic inflammation, increased oxidative stress, hormonal changes, decreased vitamin D and hypoxia.

Keywords: Circadian cycle, bone metabolism, implantology, periodontics, biological dentistry.

¹ Faculdade do Ipê (FAIPE), Cuiabá – Mato Grosso. Email: odontologia.contini@gmail.com

² Centro Universitário (UNINGÁ), Maringá - Paraná.

SUBMETIDO EM: 11/2020 | **ACEITO EM: 12/2020** | **PUBLICADO EM: 03/2021**

RESUMEN

Objetivo: El propósito de este estudio fue evaluar si existe una relación cercana entre el ciclo circadiano y el metabolismo óseo. **Métodos:** La metodología adoptada fue la búsqueda bibliográfica de artículos científicos en las Bases de Datos Virtuales en Salud (BVS). **Revisión bibliográfica:** se buscó evidencia científica de la interferencia de la disrupción circadiana en la homeostasis ósea y señalar posibles mecanismos de acción de esta interferencia. Las anomalías del sueño promueven cambios inflamatorios, hormonales y metabólicos que provocan deterioro del metabolismo óseo, lo que lleva a pensar que optimizar el sueño es un factor de gran importancia en situaciones donde se desea la neoformación ósea, entre estas podemos mencionar: la fase de crecimiento, cirugías ortopédicas y ortognáticas, instalación de implantes dentales, tratamientos periodontales y otros. **Conclusión:** Se concluyó que existe una interferencia de la alteración circadiana en la homeostasis ósea, y los mecanismos por los cuales se produce esta interferencia pueden ser: aumento de la inflamación sistémica, aumento del estrés oxidativo, cambios hormonales, disminución de vitamina D e hipoxia.

Palabra clave: ciclo circadiano, metabolismo óseo, implantología, periodoncia, odontología biológica.

INTRODUÇÃO

Na natureza animais mamíferos desenvolveram um relógio e um ritmo circadiano interno que responde a rotação da Terra, caracterizado por um ciclo de aproximadamente 24 horas¹ e por eventos bioquímicos, fisiológicos ou comportamentais importantes para sobrevivência. Estes são controlados por sincronizadores externos como a luz, a alimentação, entre outros².

Esse sistema temporal permite ao organismo se adaptar ao meio ambiente com ritmicidade biológica, e sua arritmia está relacionada a muitas desordens como doenças degenerativas, síndrome metabólica e câncer, pois numerosos processos fisiológicos, incluindo o metabolismo ósseo, são regulados por esse ciclo circadiano¹.

Há que se ressaltar que, atualmente a privação crônica do sono está se tornando uma epidemia mundial³ e as mudanças fisiológicas e comportamentais podem resultar da privação prolongada do sono⁴.

American National Sleep Foundation (Fundação Nacional Americana do Sono) recomenda que um adulto saudável durma de sete a nove horas por dia. Entretanto, crescente número de pessoas têm sono insuficiente devido a longas jornadas de trabalho, uso de mídias e *internet* e estilo de vida estressante. Além disso, fatores como higiene do sono pobre, depressão, uso de medicamentos e comorbidades podem levar a distúrbios do sono⁵.

Como consequência desses distúrbios se observa: fadiga, falta de energia, ansiedade, medo, tensão, reatividade e raiva, depressão, distúrbios psiquiátricos, dor, doenças físicas, dificuldade de concentração, falhas de memória, perda de produtividade, falta ao trabalho, piora na qualidade de vida, bem estar e felicidade, etc. Além disso, observam-se prejuízos para o crescimento e ressaltaram que a privação do sono pode estar associado a anormalidades no metabolismo ósseo⁶⁻⁸.

O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura e as evidências científicas da interferência da disrupção circadiana sobre a homeostase óssea, e apontar possíveis mecanismos de ação dessa interferência.

REVISÃO DE LITERATURA

Muitas evidências apontam para efeitos deletérios do sono inadequado sobre o metabolismo ósseo. Everson CA, *et al.*, (2012) realizaram estudo experimental em ratos que tiveram restrição de sono forçada por 72 dias, associado a algumas coletas plasmáticas para avaliar fatores de crescimento. Após o período de 72 dias os ossos foram removidos e passaram por análise de densitometria e histomorfometria. Os dados do grupo teste (com restrição do sono) foi comparado com os do grupo controle (sem restrição do sono). No grupo teste a linha osteoide do osso apresentou redução e a concentração sanguínea do marcador de osteoclastos *Tartrate-resistant acid Phosphates 5b* (TRACP 5b) estava aumentada, indicando aumento de reabsorção. A menor neoformação óssea com maior reabsorção óssea configurou desequilíbrio na homeostase óssea e propensão a osteoporose. Decréscimo de 30% na concentração plasmática de Fator de Crescimento Interleucina-1 (IGF-1) foi encontrado no grupo de ratos com privação do sono. O IGF -1 é conhecido como o maior mediador da diferenciação osteoblástica e de proliferação de células progenitoras.

Geng W, *et al.*, (2015) avaliaram se a privação do sono induzida em ratos causava anormalidades no metabolismo ósseo da articulação temporomandibular (ATM). Os 120 ratos foram divididos em dois grupos; privação do sono induzida e grupo controle. Esses dois grupos ainda foram divididos em seis subgrupos de dez ratos cada um de acordo com a duração da privação do sono (imediate, um dia, três dias, cinco dias, sete dias e nove dias). Para assegurar a privação do sono foi utilizado dispositivo que fazia o rato cair na água ao pegar no sono. No tempo experimental estabelecido, cada rato foi sacrificado e imediatamente amostra de sangue foi coletada. Seis de 10 ratos de cada subgrupo tiveram seu côndilo esquerdo dissecado e preparados para exame histológico. Os resultados indicaram que a privação do sono induziu expressão de citocinas inflamatórias: interleucina 1Beta (IL-1Beta) e fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e induziram também a expressão de fatores de crescimento ósseo como a osteoprotegerina (OPG) e a proteína ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL). Esse estudo sugere que a privação do sono pode ter papel importante na ocorrência e no desenvolvimento das desordens temporomandibulares (DTM).

Sasaki AN, *et al.*, (2016), analisando a base de dados do estudo da *Hiroshima Sleep and Healthcare* com 1.032 participantes associaram a qualidade do sono com a rigidez do tecido ósseo. Para avaliar hábitos de sono foi usado a versão japonesa do *Pittsburg Sleep Quality Index* (PSQI) que inclui fatores como: duração do sono, eficiência do sono, distúrbios do sono, medicações para o sono em uso, disfunções diurnas do sono e outros. Para medir a dureza do osso foi usado sistema de ultrassom quantitativo chamado *Quantitative Ultrasound System* (QUS). O estudo concluiu que os resultados sugerem que pobre qualidade do sono está associada com a osteoporose.

Foram encontrados alguns mecanismos de ação da interferência das anomalias do sono sobre a homeostase óssea. Em algumas pesquisas foi possível evidenciar que esses mecanismos podem ocorrer conjuntamente:

Aumento da inflamação sistêmica

Luchetti F, *et al.*, (2010) revisaram a literatura sobre o efeito protetivo da melatonina sobre todas as células do nosso organismo e puderam afirmar que um dos principais mecanismos protetivos deste hormônio baseia-se no controle de processos imuno-inflamatórios, embora tenha grande papel na transcrição gênica e na ação antioxidante celular.

Xi B, *et al.*, (2014) realizaram estudo contendo 18.720 casos testes e 70.833 controles, para associar a duração do sono com a síndrome metabólica, denominada pelo autor como uma “constelação de anormalidades do metabolismo”. Após análise dos resultados, concluiu-se que a duração do sono pode apresentar papel importante no desenvolvimento da síndrome metabólica. O sono de curta duração aumenta o risco de desenvolver síndrome metabólica, já o sono de longa duração não causou aumento que tivesse relevância estatística do risco para a síndrome metabólica.

Irwin MR, *et al.*, (2016) analisaram por meio de revisão sistemática e meta-análise a relação entre distúrbios do sono e o aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos como a Interleucina (IL-6) e Proteína C Reativa (PCR) presentes em doenças inflamatórias. A partir de 2.206 artigos que possuíam tanto o termo sono quanto o termo inflamação, seguindo critérios de exclusão, 72 estudos foram incluídos na revisão sistemática. O estudo corrobora com o crescente grupo de evidências que associa distúrbios do sono ao aumento desses marcadores inflamatórios, embora o mecanismo que explica esta associação ainda permanece relativamente inexplorado.

Fatahi S, *et al.*, (2019) avaliaram 17 artigos, com 9932 participantes, os quais foram incluídos na meta-análise. Concluíram que existiu associação inversa entre a PCR, conhecido marcador de inflamação, e a osteocalcina (OC), proteína secretada pelos odontoblastos que tem papel importante na mineralização óssea além de ser conhecida como biomarcador de regeneração óssea. Para os autores, o mecanismo pelo qual os níveis séricos de OC e PCR estão relacionados ainda precisam ser melhor estudados.

Aumento do stresse oxidativo

Mackinnom ES, *et al.*, (2011) avaliaram o efeito na reabsorção óssea da suplementação com antioxidante licopeno em mulheres na pós-menopausa. Os dados foram coletados de 2003 a 2007 em 60 mulheres entre 50 a 60 anos de idade, todas menopausadas há pelo menos 1 ano. Elas foram divididas em quatro grupos iguais. Um grupo recebeu cápsulas com quantidade nula de licopeno (placebo), enquanto os outros três grupos receberam dosagens diferentes do antioxidante na forma de suco de tomate ou na forma de cápsulas. Os participantes receberam doses fixas diárias da suplementação e tiveram sua dieta acompanhada para que não fossem ingeridos outros alimentos ricos em licopeno. Análises sanguíneas foram feitas com dois e quatro meses após o início da suplementação. Observou-se significativo decréscimo nos parâmetros de estresse oxidativo bem como do N-telopeptídeo do colágeno tipo 1 que é um marcador de reabsorção óssea. Após o tratamento os autores sugerem que a suplementação com licopeno pode reduzir o risco de osteoporose.

Villafuerte G, *et al.*, (2015) avaliaram a associação da privação do sono com o estresse oxidativo. Foi realizada pesquisa nas bases científicas, a partir dos termos peroxidação lipídica e os antioxidantes endógenos: glutatona, óxido nítrico, catalase e superóxido dismutase. Após aplicar os critérios de exclusão 44 artigos foram incluídos na revisão, fundamentando a conclusão do autor ao afirmar que as evidências sugerem que a privação do sono promove o estresse oxidativo em animais, embora o mecanismo como isso ocorre precisa ser melhor estudado.

Song C, *et al.*, (2018) procuraram evidências sobre o papel do ciclo circadiano no metabolismo ósseo e observaram através de revisão da literatura que trabalhadores de turno noturno têm menor densidade mineral nos ossos e maior risco de fraturas. Os autores também encontraram muitos estudos em animais que demonstraram que a melatonina tem efeitos benéficos no metabolismo ósseo promovendo a diferenciação de odontoblastos e a supressão da formação de osteoclastos durante o estresse oxidativo. Hormônios como melatonina, grelina e paratormônio podem coordenar o ritmo circadiano dentro do tecido ósseo. Ainda segundo o autor, esses resultados indicam que o ciclo circadiano deve ser levado em consideração quando se trata de distúrbios do tecido ósseo, e concluíram que a ruptura do ciclo circadiano causada por trabalhos de turno noturno ou restrição do sono resultam na ruptura da homeostase do metabolismo ósseo.

Alterações hormonais

Everson CA e Reed HL (1995) compararam os níveis séricos de hormônios tireoideanos de ratos que tiveram a privação do sono mantida artificialmente, e compararam com o grupo controle de ratos que puderam dormir livremente. No grupo de ratos no qual incidiu a privação do sono houve redução plasmática de 73 (+/- 6%) da tiroxina livre (T4 livre), e de 45 (+/- 12%) da triiodotironina livre (T3 livre). O declínio progressivo dos

níveis plasmáticos dos hormônios tiroideanos está associado a *déficit* no balanço energético do metabolismo basal, mesmo que se aumente a ingestão de alimentos.

Everson CA e Crowley WR (2004) submeteram ratos a privação forçada do sono no intuito de descobrir se isso iria induzir a redução da circulação de hormônios anabolizantes. Os animais tiveram seu peso corporal, seu consumo de água e de ração medidos constantemente ao longo do experimento. Através de cateter a dosagem plasmática de pro-lactina, grelina, hormônio do crescimento, e também seu marcador de atividade periférica; o fator de crescimento semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1) eram realizadas periodicamente. O maior achado deste estudo foi que a privação prolongada do sono em ratos produziu profunda diminuição na circulação de todos esses hormônios, o que foi sustentado pela diminuição de peso e aumento de consumo calórico.

Baubenik GA e Konturek SJ (2011) revisaram a literatura científica para associar a melatonina com o envelhecimento, afirmaram que embora a melatonina não seja a “fonte da juventude”, o seu declínio está associado com a incidência e com a severidade de doenças neurodegenerativas.

Armijo PR, *et al.*, (2013) estudaram a ação da melatonina sobre as cartilagens, e afirmaram que a menopausa está associada a redução significativa da secreção deste hormônio pela glândula pineal, e que este decréscimo deve influenciar o metabolismo esquelético levando a progressão da osteoporose. Para o autor o nível plasmático de melatonina pode ser um fator que influencia no aparecimento e na manutenção de patologias osteoarticulares.

Moreno GG, *et al.*, (2015) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise dos estudos de 1999 a 2013 com o objetivo de pesquisar o uso tópico de melatonina em cirurgias orais e implantes dentários. Para os autores o uso deste hormônio parece prolongar o sucesso dos tratamentos com implantes dentários. A melatonina se mostrou útil ao aumentar a superfície de contato entre o osso e os implantes, além de aumentar o osso recém formado.

Arora H e Ivanovski S (2017) avaliaram os resultados histomorfométricos do uso da melatonina como agente pró-osteogênico na instalação de implantes orais em animais (cachorros, coelhos e ratos). A melatonina em forma de pó liofilizado foi usada topicamente na superfície do implante, ou injetada na região do implante, ou ainda em solução de mergulho para o implante a ser instalado. O principal fator avaliado foi o *bone-implant contact* (BIC) que se refere a quantidade de superfície do implante que está relacionada com o osso medido por histomorfometria. Foram obtidos outros dados secundários sobre densidade peri-implantar, neoformação óssea, e proporção entre osso medular e cortical. Seis dos oito estudos incluídos na revisão mostraram significância estatística no efeito da melatonina sobre o BIC e sobre outros parâmetros anteriormente citados, e sugerem o efeito positivo da melatonina sobre a osteogênese ao redor do implante que está osseointegrando, podendo ser indicada como agente pró-osteogênico e podendo ser usado como ferramenta na implantologia oral.

Swanson CM, *et al.*, (2017), com o propósito de investigar o impacto da restrição do sono sobre os biomarcadores ósseos, submeteram dez homens saudáveis e livres de desordens do sono a uma disruptura circadiana forçada durante três semanas. Os participantes foram admitidos em suíte individual no *Hospital Brigham e Woman Hospital*, e durante a estadia suas horas de sono eram restritas a 5,6 horas a cada 24 horas. Exames de sangue diários dosavam biomarcadores ósseos Telo peptideo C-terminal (CTX) associado a reabsorção óssea e peptideo do colágeno tipo1 (P1NP) associado a formação óssea. Os resultados observaram diminuição nos níveis de P1NP (formação óssea) sem alterações nos níveis de CTX (reabsorção), o que gera uma janela de perda óssea. Os autores concluíram que a restrição do sono com a disruptura circadiana pode levar a catabolismo e contribuir em detrimento da saúde óssea.

Diminuição da Vitamina D

Xu X, *et al.*, (2016) investigaram o efeito da privação crônica do sono sobre a massa óssea e o metabolismo ósseo em ratos. Para isso, 24 ratos foram divididos em dois grupos de 12 ratos cada, sendo um grupo submetido a privação crônica do sono (PCS) e o outro grupo controle. Para aplicar no grupo de estudo a PCS os ratos eram colocados em tanques com 1 cm de água no fundo e com pequenas plataformas acima desse nível onde os ratos eram livres para saltar de uma plataforma até a outra. Quando eles alcançavam a fase paradoxal do sono e seus músculos relaxavam, as suas faces tocavam a água e eles acordavam. Isso era feito por um período de 18 horas por dia durante três meses. Amostras de sangue foram coletadas com zero, um, dois e três meses para avaliar fatores de crescimento ósseo, hormônio do crescimento, estradiol, 25 hidróxi D e cálcio sérico. Também foram feitos exames de imagem do tipo Micro-CT das quartas vértebras lombares excisadas e exame histológico dos fêmures descalcificados. Os resultados demonstraram aumento do peso corpóreo no decorrer do tempo inferior no grupo PCS. No mesmo grupo o exame de imagem mostrou menor formação de trabeculados ósseos e menor massa óssea. Ainda no grupo PCS, o exame histológico mostrou anormalidades ósseas e uma zona proliferativa mais curta, bem como uma zona hipertrófica de condrócitos com diminuição do conteúdo osteóide da zona esponjosa primária, indicando mineralização prejudicada no osso recém-formado. Os exames séricos mostraram decréscimo significativo nos fatores de crescimento. Não ocorreram mudanças estatísticas relevantes quanto ao hormônio de crescimento, o estradiol e o cálcio. O decréscimo de 25-hidróxiD no grupo PCS foi significativo, e para os autores esse hormônio é importante para a saúde óssea por afetar a absorção de cálcio no intestino e manter o estado de normocalcemia. Concluiu-se que a PCS claramente afeta a massa e o metabolismo ósseo.

Eimar H, *et al.*, (2017) com o propósito de associar a apneia do sono e a baixa massa óssea em adultos, realizaram revisão sistemática e meta-análise. Dentre 963 estudos, 12 se mantiveram após os critérios de exclusão. Todos os pacientes possuíam apneia do sono comprovada em polissonografia bem como exames de densidade óssea. Dos 12 estudos, nove apresentaram associação entre a apneia do sono e a baixa densidade óssea, dois não apresentaram associação e apenas um deles apontou o aumento da densidade óssea nos pacientes com apneia do sono. Os autores sugerem mecanismos de como ocorre essa associação: a hipóxia que diminui a diferenciação de células ósseas e a liberação de melatonina; a diminuição sérica da vitamina D que desfavorece a disponibilidade de cálcio circulante; o aumento da inflamação que ativa os osteoclastos; e também o estresse oxidativo que pode causar perda óssea. O trabalho apontou para a potencial associação entre a apneia do sono e a baixa densidade óssea.

Hipóxia

Segundo Upala S, *et al.*, (2016) a hipóxia, comum na apneia, afeta o crescimento dos osteoblastos e estimula osteoclastos, o que altera a dinâmica do metabolismo dos ossos. Para fundamentar essa conclusão, nove estudos totalizando 113.558 pacientes foram incluídos na pesquisa, sendo levados em conta tanto a densidade do osso quanto o grau de apneia dos pacientes. Os resultados sugeriram que o risco de osteoporose é maior em pacientes com apneia obstrutiva do sono em ambos os sexos. Os autores concluíram que a apneia obstrutiva do sono tem associação significativa com a osteoporose. Sugerem mais pesquisas com números maiores de pacientes ajustando sexo e idade para melhor investigação.

Eimar H, *et al.*, (2019) observaram por meio de um estudo retrospectivo, que a respiração desordenada durante o sono (que vai desde um leve ronco até a apneia obstrutiva) está associada a uma redução da largura da cortical mandibular (LCM) em crianças. No primeiro estudo, 24 crianças diagnosticadas com apneia através de polissonografia tiveram a LCM comparada a 72 outras crianças de um grupo controle. No segundo estudo, 101 crianças diagnosticadas pelo seu pediatra com respiração desordenada durante o sono tiveram sua LCM mensurada em radiografias panorâmicas. Os achados sugerem que as crianças com respiração desordenada durante o sono demonstraram reduzida LCM que provavelmente refletem alterações na homeostase óssea.

DISCUSSÃO

Baseado nas publicações científicas citadas nesse estudo sugere-se que todas as medidas tomadas no intuito de regular o ciclo circadiano como o aprimoramento da higiene do sono e a administração adequada de suplementos, podem contribuir na otimização do metabolismo ósseo em situações onde se deseja eficiência deste processo fisiológico, como por exemplo: fase de crescimento, cirurgias ortopédicas e ortognáticas, instalação de implantes dentários, tratamentos periodontais e outros.

O aumento da inflamação sistêmica está presente nos distúrbios do sono aumentando a concentração plasmática de marcadores inflamatórios como PCR e Il-6. Porém os mecanismos que podem explicar esta associação requerem mais estudos¹⁰.

Dormir representa um estado com o aumento da atividade antioxidante que promove proteção do cérebro contra radicais livres, e essa proteção pode ser extrapolada para qualquer tecido do corpo. A privação do sono parece favorecer o estresse oxidativo⁴.

Na privação do sono encontramos declínio de vários hormônios anabólicos como hormônio do crescimento (GH), prolactina e leptina¹⁴. Hormônios como melatonina e grelina podem regular o ciclo circadiano nos tecidos ósseos. A grelina pode promover a proliferação e prevenir a apoptose de osteoblastos.

A melatonina tem mostrado efeitos benéficos antioxidantes e sobre o metabolismo ósseo (ARORA e IVANOVSKY, 2017)¹⁸. A melatonina que se apresenta diminuída em distúrbios do sono tem ação na maturação e na remodelação de tecidos de sustentação, agindo na expressão gênica dos odontoblastos¹⁶.

A duração inadequada do sono ou a ineficiência dele estão associadas a baixa da vitamina D em homens adultos. A vitamina D está envolvida no processo de manutenção do estado normal de calcemia. É uma substância importante para a saúde dos ossos e seu níveis plasmáticos baixos estão muito associados a uma baixa densidade mineral dos ossos⁵.

Hipóxia respiratória é comum em distúrbios do sono e atingem 4% da população masculina adulta. A diminuição da oxigenação reduz o crescimento dos osteoblastos e estimula os osteoclastos, resultando em desequilíbrio da homeostase óssea²¹.

Em anomalias do sono foram encontradas diminuições de massa, volume, densidade e neoformação de trabeculado ósseo; bem como diminuição de fatores de crescimento e de níveis hormonais^{1,5,7,8,19-22}.

CONCLUSÃO

Conclui-se que a homeostase óssea pode ser prejudicada na existência de anomalias do sono com disrupção do ciclo circadiano. Os mecanismos pelos quais esta interferência ocorre podem ser: aumento da inflamação sistêmica, aumento do estresse oxidativo, alterações hormonais como a diminuição da vitamina D e hipóxia.

REFERÊNCIAS

1. Song C, Wang J, Kim B, Lu C, Zhang Z, Liu H, et al. Insights into the Role of Circadian Rhythms in Bone Metabolism: A Promising Intervention Target? **BioMed Research Intern**. 2018: Article ID 9156478, 11 pages.
2. Pereira DS, Tufik S, Pedrazzoli M. Moléculas que marcam o tempo: implicações para os fenótipos circadianos. **Rev. Bras. Psiquiatr**. 2009; (31)1: 63-71.
3. Xi B, He D, Zhang M, Xue J, Zhou D. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**. 2014; 18(4): 293-297.

4. Villafuerte G, Miguel-Puga A, Rodriguez EM, Machado S, Manjarrez E, Oscar Arias-Carrión O. Deprivation and Oxidative Stress in Animal Models: A Systematic Review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. 2015; Article ID 234952, 15 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/234952>
5. Xu X, Wang L, Chen L, Su T, Zhang Y, Wang T, et al. Effects of chronic sleep deprivation on bone mass and bone metabolism in rats. **Journ of Orthopc Surg and Reser**.2016, p. 11-87.
6. Everson CA, Folley AE, Toht JM. Chronically inadequate sleep results in abnormal bone formation and abnormal bone marrow in rats. **Experimental Biology and Medicine**. 2012; 237 (9):1101-1109.
7. Geng W, Wu G, Huang F, Zhu Y, Nie J, He Y, et al. Sleep deprivation induces abnormal bone metabolism in temporomandibular joint. **Int J Clin Exp Med**. 2015; 8(1): 395-403.
8. Sasaki N, Fujiwara S, Yamashita H, Ozono R, Teramen K, Kihara Y. et al. Impact of sleep on osteoporosis: sleep quality is associated with bone stiffness index. **Sleep Medicine**. 2016; 25: 73-7.
9. Luchetti F, Canonico B, Arcangeletti M. Melatonin signaling and cell protection function, **The FASEB Journal**. 2010; 24 (10): 3603-3624.
10. Irwin MR, Olmstead R, Carrol JE. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation, **Biological Psychiatry**. 2016; 1 (80): 40-52.
11. Fatahi S, Ghaedi E, Mousavi SM, Bawadi H, Rahmani J, Pezeshki M, et al. The association between osteocalcin and C-Reactive Protein; a relation of bone with inflammation: a systematic review and Meta-analysis. **Horm Metab Res**. 2019; 51(6):353-361.
12. Mackinnon ES, Rao AV, Josse RG, Rao LG. Supplementation with the antioxidant lycopene significantly decreases oxidative stress parameters and the bone resorption marker N-telopeptide of type I collagen in postmenopausal woman. **Osteoporos Int**. 2011; 22:1091-1101.
13. Everson CA, Reed HL. Pituitary and Peripheral Thyroid Hormone Responses to Thyrotropin-Releasing Hormone during Sustained Sleep Deprivation in Freely Moving Rats. **Endocrinology**, 1995; 136: 1426-1434.
14. Everson CA, Crowley WR. Reductions in circulating anabolic hormones induced by sustained sleep deprivation in rats. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, 2004; 286 (6):1060-1070.
15. Baubenik GA, Konyurek SJ. Melatonin and aging: prospects for human treatment; **Journal of Physiology and Pharmacology**. 2011; 62 (1):13-19.
16. Armijo PR, Reginato RD, Maganhina CC, Fuchsc LFP, Simões RS, Baracat EC, et al. Ação da melatonina no tecido cartilaginoso. **Reprod Clin**. 2013; 28(1):24-29.
17. Gómez-Moreno G, Aguilar-Salvatierra A, Boquete-Castro A, Guardia J, Piattelli A, Perrotti V, et al. Outcomes of topical applicatios of melatonin in implant dentistry: a systematic review. **Implant Dentistry**. 2015; 24(1):25-30.
18. Arora H, Ivanovski S. Melatonin as a proosteogenic agent in oral implantology: a systematic review of histomorphometric outcomes in animals and quality evaluation using ARRIVE guidelines. **Journ of Perio Res**, 2017; 52 (2): 151-161.
19. Swanson CR, Shea SA, Wolfe P, Cain SW, M Munch, Vujovic N, et al. Turnover Markers After Sleep Restriction and Circadian Disruption: A Mechanism for Sleep-Related Bone Loss in Humans. **J Clin Endocrinol Metab**. 2017; 102 (10): 3722–3730.
20. Eimar H, Saltaji H, Ghorashi S, Isfeld D, MacLean JE, Gozal D, et al. Association between sleep apnea and low bone mass in adults: a systematic review and meta-analysis. **Osteoporos Int**. 2017; 28(6): 1835-1852.
21. Upala S, Sanguankeo A, Congrete S. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Int J Endocrinol Metab**, 2016; 14 (3): e36317.
22. Eimar H, Al-Saleh M, Cortes A, Gozal D, Graf D, Flores-Mir C. Sleep-Disordered Breathing Is Associated with Reduced Mandibular Cortical Width in Children. **JDR Clin & Transl Res**, 2019; 4(1): 58-67.