

UNIVERSIDADE TIRADENTES
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

ALINE VIEIRA BEZERRA

ANA RÚBIA DE ANDRADE MELO

ARTHUR VINÍCIUS SANTOS DE ANDRADE

Triptofano e qualidade do sono: uma revisão integrativa

Aracaju

2021

ALINE VIEIRA BEZERRA

ANA RÚBIA DE ANDRADE MELO

ARTHUR VINÍCIUS SANTOS DE ANDRADE

Triptofano e qualidade do sono: uma revisão integrativa

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Tiradentes – Unit, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição sob orientação da Prof^a Msc. Talita Kizzy Barbosa Barreto.

Aracaju

2021

Sumário

RESUMO	1
ABSTRACT	2
1. INTRODUÇÃO	3
2. OBJETIVOS.....	4
2.1. Objetivo Geral	4
2.2. Objetivos Específicos.....	4
3. MATERIAIS E MÉTODOS	4
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	5
5. CONCLUSÃO	10

RESUMO

O sono é essencial na nossa vida e pode ser definido como um estado de inconsciência que pode ser revertido com algum estímulo. Caso a arquitetura do sono esteja desregulada, prejuízos à saúde podem ser causados. Além de doenças e más condições ambientais e psicológicas, a pandemia causada pelo coronavírus em 2020 surgiu como mais um fator de agravamento na qualidade de sono da população. Acredita-se que os metabólitos do triptofano (TRY), como a serotonina e melatonina, participem da regulação do humor e do sono. O triptofano é um aminoácido essencial e um precursor do neurotransmissor serotonina, e é usado para tratar insônia, apneia do sono e depressão e pode ser encontrado principalmente em alimentos de origem animal, mas também em alimentos de origem vegetal, como as nozes, além de suplementação. Nessa revisão integrativa, foi feito um levantamento bibliográfico de artigos significativos na prática. A busca foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e os descritores utilizados foram “triptofano and sono”. Inicialmente, 421 artigos foram encontrados e, após todas as etapas de filtragem, sete artigos foram utilizados para a análise do estudo. Na maioria dos estudos, há uma predominância na associação positiva entre ingestão ou níveis de triptofano e qualidade do sono. Apenas um artigo não apresentou essa correlação, sendo que este utilizou uma dose diária pequena quando comparada às dos outros estudos. Além disso, foi notado que o tratamento com essa substância também pode trazer resultados positivos para fatores psicológicos, como ansiedade e depressão. A ingestão desse aminoácido pode ser feita tanto através de cápsulas como por fontes alimentares, porém é necessário um estudo mais profundo para definir com mais precisão a dose diária ideal para alcançar eficácia e segurança nos resultados.

ABSTRACT

Sleep is essential in our life and can be defined as a state of unconsciousness that can be reversed with some stimulus. If the sleep architecture is unregulated, damage to health can be caused. Besides diseases and poor environmental and psychological conditions, the coronavirus pandemic emerged as another factor of aggravation in the population's sleep quality. Tryptophan (TRY) metabolites, such as serotonin and melatonin, participate in the regulation of mood and sleep. Tryptophan is an essential amino acid and a precursor of the neurotransmitter serotonin, and is used to treat insomnia, sleep apnea and depression. supplementation. In this integrative review, a bibliographic survey of significant articles in practice was made. The search was made at the “Biblioteca Virtual de Saúde” (BVS) and the descriptors used were “tryptophan and sleep”. Initially, 421 articles were found and, after all the filtering steps, seven articles were used for the analysis of the study. In most studies, there is a predominance in the positive association between tryptophan intake or levels and sleep quality. Only one article did not show this correlation, and it used a small daily dose when compared to other studies. In addition, it was noted that treatment with this substance can also bring positive results for psychological factors, such as anxiety and depression. The ingestion of this amino acid can be done either through capsules or by food sources, however a deeper study is needed to define more precisely the ideal daily dose to achieve efficacy and safety in the results.

1. INTRODUÇÃO

O sono é um conceito de difícil definição, seja com base em descrições comportamentais como também com bases fisiológicas. Podemos defini-lo como um estado de inconsciência que pode ser revertido com algum estímulo, como por exemplo o despertador, e é essencial a vida (FERNANDES, 2006). O sono e o momento de vigília são intercalados pelo Ritmo Circadiano (RC) e este varia de acordo com sexo, idade, entre outros fatores relacionados à peculiaridade de cada indivíduo. Além disso, a regulação do nosso RC depende de fatores endócrinos, neuro-humorais e citocinas. Caso esse padrão que norteia o nosso sono esteja desregulado, seja por um curto ou longo período, ele pode causar prejuízos à saúde (LIMA; SILVA, 2018).

Além de doenças e más condições ambientais e psicológicas, que já são possíveis fatores de impacto na qualidade do sono das pessoas, em março de 2020, mais um grande fator influenciou negativamente a qualidade do sono da população mundial, que foi o isolamento social devido à disseminação da COVID-19 (FIOCRUZ, 2020). Um estudo realizado na cidade de São Paulo mostrou que há uma prevalência de sintomas de insônia em 45% da sua população, mostrando assim a gravidade da situação atual e como essa comorbidade atinge diversas pessoas (CASTRO *et al.*, 2013).

Como citado anteriormente, há vários fatores que norteiam a regulação do RC e, conseqüentemente, a qualidade do nosso sono. Acredita-se que os metabólitos do triptofano (TRI), como a serotonina e melatonina, participem da regulação do humor e do sono. O triptofano é um aminoácido essencial e um precursor do neurotransmissor serotonina, e é usado para tratar insônia, apneia do sono e depressão. Baixas concentrações de serotonina podem causar alterações no sono, pois dentre suas várias funções está a de estimular regiões do cérebro que controlam o sono e o despertar (GILBSON, 2018). O TRI não é sintetizado pelo nosso organismo, podendo ser encontrado principalmente em alimentos de origem animal, mas também em alimentos de origem vegetal, como as nozes, além de suplementação (MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2020).

O perfil nutricional pode estar diretamente ligado a patologias relacionadas à qualidade de sono, sendo o sobrepeso uma característica que contribui fortemente nessa associação. Em um estudo feito por LUSTOSA *et al.* em 2016, foi relatado que a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) mostrou-se mais frequente em indivíduos com excesso de

peso, pois resulta em maiores níveis de leptina circulantes. Isso indica que essa condição está relacionada a um estado de resistência ao hormônio causada por defeitos em receptores.

Com mais de um ano de pandemia, vários estudos foram realizados, sendo um deles feito por BARROS *et al.* em 2020 através de formulário online onde 45.161 pessoas de várias regiões do país, com idade entre 18 e 60 anos, responderam questões relacionadas a condições psicológicas e qualidade de vida nesse período pandêmico. Dos avaliados, 48% relataram que os problemas de sono aumentaram e 43,5% tiveram início com problemas relacionados ao sono, reafirmando assim a importância desse tema. Baseado nessas evidências, podemos perceber a importância entre a nutrição e a qualidade de sono dos indivíduos. Portanto, o presente estudo tem como motivação buscar formas de melhorar esse quadro através de alternativas nutricionais, trazendo assim uma possível melhor qualidade de vida para as pessoas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Analisar a relação entre o triptofano e sua influência na qualidade do sono.

2.2. Objetivos Específicos

Buscar evidências de tratamentos de melhoria do sono realizados através do uso de triptofano;

Entender as abordagens de uma terapia nutricional com o triptofano, seja ela via suplementação ou por fontes alimentares.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de um levantamento bibliográfico de artigos significativos na prática. Foi elaborada uma pergunta norteadora para o tema, que foi definida como “qual a influência do triptofano ou da sua ingestão na qualidade de sono dos humanos?”.

A busca na literatura foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e os descritores utilizados foram “triptofano *and* sono”, gerando artigos das bases de dados Medline e IBECS. Inicialmente, foram encontrados 421 artigos e, após a aplicação dos filtros (texto completo, inglês e espanhol, últimos dez anos), restaram 54.

Foram realizadas etapas de leitura de título, resumo e texto completo para uma melhor filtragem e precisão na escolha dos artigos a serem analisados. O critério de inclusão foi definido como estudos de ensaio clínico que trouxessem informações a respeito do uso do triptofano e sua relação com a qualidade do sono da população. Já os critérios de exclusão foram definidos como estudos que não apresentassem triptofano ou qualidade de sono na avaliação, que tivessem animais como população e estudos de revisão. Dos 54 artigos encontrados após a aplicação dos filtros, restaram 34 após leitura de título, dez após leitura de resumo e sete após leitura de texto completo.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após pesquisa e análise dos estudos sobre triptofano e qualidade do sono, os sete artigos selecionados foram dispostos no Quadro 1.

Quadro 1 – Apresentação da síntese de artigos incluídos na revisão integrativa

AUTORES (ANO)	TÍTULO DO ARTIGO	OBJETIVO	DOSE/FORMA DE APLICAÇÃO	RESULTADOS
Martínez- Rodríguez <i>et al.</i> (2020)	Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium- Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia	Determinar os efeitos da dieta mediterrânea enriquecida com triptofano e magnésio sobre variáveis psicológicas (traço de ansiedade, estado de humor, transtornos alimentares, percepção da autoimagem) e	60mg/d de triptofano e 60mg/dia de magnésio via dieta mediterrânea	Dieta mediterrânea enriquecida com triptofano e magnésio reduziu sintomas de ansiedade, distúrbios do humor, transtornos alimentares e insatisfação com a imagem corporal, mas não melhorou a qualidade do sono em mulheres com fibromialgia.

		qualidade do sono em mulheres com fibromialgia		
van Daltsen e Markus (2019)	The serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and the sleep-promoting effects of tryptophan: A randomized placebo-controlled crossover study	Investigar se a administração subcrônica de triptofano pré-sono poderia compensar a predisposição de portadores do 5-HTTLPR (S)	1000mg/d de triptofano em cápsula 20 minutos antes do sono	O triptofano melhorou a eficiência do sono e a vigília pós-sono independentemente da variação alélica.
Wang <i>et al.</i> (2016)	Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence	Testar a hipótese de que o triptofano atenuaria os sintomas mentais e distúrbios do sono em indivíduos dependentes de drogas	1000mg/d de triptofano	O triptofano não indicou eficácia para sintomas mentais, mas aliviou os distúrbios do sono em curto prazo entre os indivíduos do estudo

Losso <i>et al.</i> (2018)	Pilot Study of the Tart Cherry Juice for the Treatment of Insomnia and Investigation of Mechanisms	Avaliar se a insônia é confirmada por polissonografia e se a disponibilidade de triptofano é um mecanismo potencial para o tratamento da insônia	240ml 2 vezes/dia de suco de cereja azedo	Os participantes tiveram um aumento de 84 minutos no tempo de sono na polissonografia e a eficiência do sono aumentou, de acordo com o "Pittsburgh Sleep Quality Index"
van Zyl <i>et al.</i> (2018)	L-Tryptophan As Treatment for Pediatric Non-Rapid Eye Movement Parasomnia	Relatar o resultado do uso de L-triptofano para controlar parassonias em crianças e examinar a arquitetura do sono e sintomas psicológicos/de sono subjetivos em crianças com parassonia.	500-4500mg (média de 2400mg) por dia	165 crianças receberam o diagnóstico de parassonia primária. Uma proporção significativamente maior (84%) das crianças que receberam L-triptofano teve melhoras nos sintomas de parassonia em comparação com aquelas (47%) que não receberam.
Nakade <i>et al.</i> (2012)	Can breakfast tryptophan and vitamin B6 intake and morning exposure to sunlight promote morning-typology in young children aged 2 to 6 years?	Testar os efeitos integrados da quantidade de ingestão de Trp e Vi-B6 e a seguinte exposição à luz solar na tipologia circadiana e hábitos de sono em crianças japonesas de 2 a 6 anos	Os níveis de triptofano foram calculados de acordo com o café da manhã das crianças	Uma maior ingestão de triptofano e vitamina B6 no café da manhã pode promover a síntese de serotonina por meio do estímulo da luz solar em crianças e ter um efeito indutor de sono natural quando convertido em melatonina à noite

Bravo <i>et al.</i> (2012)	Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans	Analisar se o consumo de cereais enriquecidos com triptofano pode ajudar na reconsolidação do ciclo de sono e neutralizar a depressão e ansiedade em 35 voluntários idosos/meia-idade	60mg 2 vezes/dia de triptofano em barra de cereal de 30g	O consumo de cereais contendo doses mais altas de triptofano aumentou a eficiência do sono, tempo real de sono e tempo imóvel e diminuiu a atividade noturna total, a fragmentação e latência do sono
-------------------------------	--	---	--	---

Um total de sete artigos dos tipos estudo clínico randomizado, cego simples, duplo-cego, retrospectivo e transversal sobre triptofano e qualidade do sono, publicados entre 2012 e 2020, foram selecionados.

Foi verificado que, na maioria dos estudos analisados, há uma predominância na associação positiva entre ingestão ou níveis de triptofano e qualidade do sono. Apenas um dos artigos não apresentou a mesma correlação, sendo que este utilizou uma pequena dose diária em relação ao restante. Isso pode nos levar a pensar na possibilidade de que a dosagem utilizada não foi suficiente para se obter um resultado positivo, quando comparada às dosagens dos outros estudos avaliados. Com exceção do artigo de Nakade *et al.* (2012), todos os outros utilizaram doses previamente definidas de triptofano para a aplicação em suas populações. No caso deste, os níveis desse aminoácido foram calculados de acordo com a ingestão alimentar no café da manhã para, posteriormente, ser feita a análise em questão.

Em seu estudo aplicado em mulheres com fibromialgia, Martínez-Rodríguez *et al.* (2020) utilizaram uma dosagem de 60 mg de triptofano e 60 mg de magnésio por dia para avaliar os efeitos sobre fatores psicológicos e qualidade do sono. Como mencionado anteriormente, essa foi a menor dose de triptofano aplicada dentre os estudos avaliados. Não foi notado resultado significativo em relação ao sono, porém houve uma melhora nas variáveis psicológicas, como ansiedade, humor, transtornos alimentares e percepção da autoimagem.

No estudo de van Daltsen e Markus (2019), a população era composta por homozigotos (S'/S' ou L'/L') do polimorfismo 5-HTTLPR, que é localizado na região promotora do gene transportador da serotonina SLC6A4 e pode causar uma predisposição para pior qualidade de sono e fatores psicológicos (PEREIRA, 2015). Os participantes recebiam doses de 1000mg/dia de triptofano ou placebo, administradas de forma cega 20 minutos antes do sono. O estudo teve como resultado uma melhora tanto na eficiência do sono como na vigília pós-sono em ambos os grupos alélicos, sugerindo que a dosagem utilizada pode ser adequada para esse tipo de tratamento.

Wang *et al.* (2016) analisaram a eficácia do tratamento com triptofano em dependentes químicos desintoxicados para verificar se havia uma melhora no quadro psicológico e na qualidade de sono. Assim como o último estudo mencionado, este também utilizou uma dose de 1000mg/dia de triptofano ou placebo. Foi notada uma melhora a curto prazo dos distúrbios do sono, porém não houve eficácia nos sintomas mentais. Também foi mencionado que a dosagem utilizada foi baseada em estudos anteriores, novamente apontando essa quantidade como adequada para o objetivo.

Além de ingestão de triptofano via cápsula ou medicamento, existem fontes alimentares que podem ser utilizadas para se obter tal substância. No estudo de Losso *et al.* (2018), foi utilizado suco de cereja azedo para avaliar se a disponibilidade de triptofano no organismo de pessoas com mais de 50 anos pode ser um tratamento da insônia. Apesar de 100ml desse suco conter apenas 9mg de triptofano, o estudo afirma que a degradação do triptofano tem relação com a insônia. Utilizando a polissonografia como instrumento medidor de qualidade, foi notado um aumento de 84 minutos no tempo de sono dos participantes e a eficiência de sono deles também aumentou, de acordo com o questionário “Pittsburgh Sleep Quality Index”.

Uma das problemáticas relacionadas ao tema em questão é a parassonia, que consiste em comportamentos episódicos e não desejáveis que ocorrem durante o sono, como sonambulismo, pesadelos, bruxismo, entre outros. Em seu artigo, van Zyl *et al.* (2018) visaram analisar o uso de triptofano como tratamento de parassonias em crianças. A dose diária administrada nesse estudo foi a maior observada nesta revisão, com valores de 500 a 4500mg (média de 2400mg). Houve uma melhora no quadro de parassonia em 84% das crianças que receberam as doses de triptofano, reforçando a eficácia da substância nesse tipo de tratamento.

Nakade *et al.* (2012) mostraram que, aliada ao triptofano, a ingestão de vitamina B6 e a exposição ao sol após o café da manhã pode trazer benefícios no ritmo diurno de crianças japonesas. O estudo coloca como hipótese que um maior consumo de triptofano e vitamina B6 no café da manhã promove a síntese de serotonina via estímulo da luz solar.

Uma alternativa para a ingestão de triptofano pode ser encontrada em barras de cereais. No estudo de Bravo *et al.* (2012), os participantes que consumiram barras de 30g contendo 60mg de triptofano, duas vezes por dia, apresentaram uma resposta positiva a sinais de qualidade de sono.

Como já é sabido, o sono possui um papel essencial no organismo humano. Ele exerce um mecanismo de controle sobre o metabolismo e o sistema endócrino, afetando assim os níveis de glicose e de hormônios reguladores da sensação de fome, como grelina, leptina e insulina (BENEDICT *et al.*, 2012). Com isso, é notória a necessidade de ter um sono de qualidade para obter melhores níveis de saúde e qualidade de vida.

O uso do triptofano vem sendo bastante estudado e utilizado com o intuito de tratar distúrbios do sono, além de fatores psicológicos. Acredita-se que seus efeitos terapêuticos são produzidos através dos mecanismos relacionados à melatonina. Além disso, outra característica importante do tratamento com essa substância é que, ao contrário de outros medicamentos administrados para distúrbios do sono, ela não limita o desempenho cognitivo (RICHARD *et al.* 2009).

A análise dos estudos em questão sugere que o uso do triptofano tem relação positiva com a melhora da qualidade de sono em diversas faixas etárias. Além disso, os artigos de Martínez-Rodríguez *et al.* (2020) e Bravo *et al.* (2012) mostraram que também pode haver uma melhora no quadro de sintomas psicológicos, como ansiedade e depressão, reforçando assim o potencial da aplicabilidade da substância. As dosagens diárias observadas variaram de 60 a 4500mg, sendo que a mais ocorrente foi de 1000mg e se mostrou eficaz.

5. CONCLUSÃO

Dentre todos os estudos analisados, apenas um não apresentou uma associação positiva entre a ingestão de triptofano e melhora na qualidade do sono, sendo que este foi o que apresentou uma baixa dose diária quando comparada ao restante. Além disso, o

tratamento com essa substância também pode contribuir para uma melhora no quadro de sintomas psicológicos. A ingestão desse aminoácido pode ser feita tanto através de cápsulas como por fontes alimentares. É necessário um estudo mais profundo para definir com mais precisão a dose diária ideal para alcançar eficácia e segurança nos resultados.

É de suma importância que exista uma alimentação balanceada para atingir os níveis adequados de substâncias reguladoras do sono. Dessa forma, possíveis distúrbios serão evitados e, conseqüentemente, haverá uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARROS, M.B.A. *et al.* Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 2020, v. 29, n. 4. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-49742020000400018>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

BENEDICT, C. *et al.* Acute Sleep Deprivation Enhances the Brain's Response to Hedonic Food Stimuli: An fMRI Study. **J Clin Endocrinol Metab**. Mar. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22259064/>>. Acesso em: 4 jun. 2021.

BRAVO, R. *et al.* Tryptophan-enriched cereal intake improves nocturnal sleep, melatonin, serotonin, and total antioxidant capacity levels and mood in elderly humans. **American Aging Association**. Badajoz, mai. 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22622709/>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

CASTRO, L.S. *et al.* Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. **Annals of Neurology**. Out. 2013. 74(4):537-46. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ana.23945>>. Acesso em: 4 jun. 2021.

FERNANDES, R.M.F. O sono normal. **Distúrbios respiratórios do sono**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 2, p. 157-168, abr./jun. 2006.

GIBSON, E.L. Tryptophan supplementation and serotonin function: genetic variations in behavioural effects. **Proceedings of the Nutrition Society**. Londres, jan. 2018. Disponível em: <<https://www.cambridge.org/core/journals/proceedings-of-the-nutrition-society/article/tryptophan-supplementation-and-serotonin-function-genetic-variations-in-behavioural-effects/BADD3A35FA3A88EA46F31ABBF8D6F1ED#>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

LIMA, L.S., SILVA, C.P. Triptofano no Sono: Uma Revisão Sistemática baseada no Método PRISMA. **Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. Vitória da Conquista, v. 12, n. 42, p. 397-407, 2018. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1449/0>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

LOSSO, J.N. *et al.* Pilot Study of the Tart Cherry Juice for the Treatment of Insomnia and Investigation of Mechanisms. **American Journal of Therapeutics**. Los Angeles, 2018. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28901958/>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

LUSTOSA, M.F. *et al.* Perfis metabólico e nutricional como preditores da síndrome da apneia obstrutiva do sono. **Revista de Nutrição**. Campinas, set./out. 2016. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rn/a/db4yXDwcr8MLxThnQmxpDYn/?lang=pt>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

MARTÍNEZ-RODRÍGUEZ, A. *et al.* Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. Espanha, mar. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/ijerph17072227>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

NAKADE, M. *et al.* Can breakfast tryptophan and vitamin B6 intake and morning exposure to sunlight promote morning-typology in young children aged 2 to 6 years? **Journal of Physiological Anthropology**. Nagoya, 2012. Disponível em: <<http://www.jphysiolanthropol.com/content/31/1/11>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

PEREIRA, Patrícia Pinto. **Ansiedade, Depressão e Stress: estudo dos polimorfismos funcionais 5-HTTLPR e rs25531 do gene SLC6A4, numa amostra de jovens adultos de nacionalidade portuguesa**. 2015. 125f. Dissertação (Mestrado) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

RICHARD, D. M. *et al.* L-Tryptophan: Basic metabolic functions, behavioral research and therapeutic indications. **Int J Tryptophan Res**. v. 2, p.45–60. 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2908021/>>. Acesso em: 4 jun. 2021.

SCHUELER, P. Recomendações para sono em meio à pandemia. **Bio-Manguinhos/Fiocruz**. Rio de Janeiro, 15 jul. 2015. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1867-recomendacoes-para-o-sono-em-meio-a-pandemia>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

VAN DALFSEN, J.H., MARKUS, C.R. The serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and the sleep-promoting effects of tryptophan: A randomized placebo-controlled crossover study. **Journal of Psychopharmacology**. Jun. 2019, Vol. 33(8) 948–

954. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881119855978>>. Acesso em: 30 mai. 2021.

VAN ZYL, L.T. *et al.* L-Tryptophan As Treatment for Pediatric Non-Rapid Eye Movement Parasomnia. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**. Toronto, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29741922/>>. Acesso em: 30 mai.2021.

WANG, M.S.D. *et al.* Tryptophan for the sleeping disorder and mental symptom of new-type drug dependence. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Medicine**. China, mai. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004135>>. Acesso em: 30 mai. 2021.