

# Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos

## Neurophysiology of sleep and pharmacotherapeutic aspects of their disorders

Marleide da Mota Gomes<sup>1</sup>, Marcos Schmidt Quinbones<sup>2</sup>, Elias Engelhardt<sup>3</sup>

« Comme tout symbole, la nuit elle-même présente un double aspect, celui des ténèbres où fermente le devenir, celui de la préparation du jour, où jaillira la lumière de la vie »  
Chevalier, Jean et Gheerbrant

### Resumo

**Objetivos.** Avaliar processos homeostáticos e circadianos e tratos/vias neurais implicados no ciclo sono-vigília; transmissores e receptores neuronais específicos que compõem “sistema reticular ativador ascendente”; neurônios ativos para a promoção do sono; interação mutuamente inibitória entre os sistemas do despertar e do sono; bases celulares do estado do sono e expressão no EEG; implicações farmacoterapêuticas para controle dos transtornos do sono (TS). **Métodos.** Revisão baseada em artigos publicados principalmente nos últimos cinco anos sobre neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. **Resultados.** O ciclo sono-vigília é controlado por mecanismos integrados regulados pelo ritmo circadiano e por substâncias hipnogênicas endógenas. O controle e a regulação das diferentes fases do sono e da vigília são mediados através da interação coordenada entre diferentes sistemas neurais e diversos neurotransmissores. De modo geral, o sistema que promove o sono se localiza no hipotálamo anterior (núcleo pré-óptico ventrolateral, que serve como comutador do tronco cerebral) e os mecanismos principais do despertar são localizados no hipotálamo posterior/lateral e na parte rostral do tronco cerebral (com produção de acetilcolina, noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina e orexina/hipocretina). A ação dos fármacos se faz principalmente através da ação de sistemas de promoção ou inibição da vigília ou sono, de acordo com o tipo de TS, com efeitos que possam aliviar esses transtornos (p. ex.: parasomnias).

**Palavras-chave:** sono, fisiologia, fármacos

### Abstract

**Objectives.** To evaluate homeostatic and circadian processes besides neural pathways implicated in the sleep-wake cycle; transmitters and specific neuronal receptors that comprise the “ascending reticular activating system”; active neurons that promote sleep; cellular basis of the brain state and EEG; interaction between the mutually inhibitory systems of awakening and sleeping; pharmacotherapeutic control of sleep disorders (SD). **Methods.** Review based on papers published mainly in the last five years on the neurophysiology of sleep and pharmacotherapeutic aspects of its disorders. **Results.** The sleep-wake cycle is controlled by integrated mechanisms that are regulated by circadian rhythm and endogenous hypnogenic substances. The control and regulation of different sleep stages and wakefulness are mediated through coordinated interaction between different neural systems and various neurotransmitters. In general, the system that promotes sleep is located in the anterior hypothalamus (ventrolateral preoptic nucleus that serves as a switch of the brainstem) and the main mechanisms of arousal are located in the posterior/lateral hypothalamus and the rostral brainstem (with production of acetylcholine, norepinephrine, dopamine, serotonin, histamine and orexin/hypocretin). The action of drugs is mainly through systems that promote or reduce sleep or wakefulness, according to the SD type, with effects that may alleviate these disorders (eg.: Parasomnias).

**Keywords:** sleep, physiology, drugs

<sup>1</sup> Professora Associada da Faculdade de Medicina da UFRJ - Instituto de Neurologia Deolindo Couto - UFRJ

<sup>2</sup> Médico neurologista - Instituto de Neurologia Deolindo Couto - UFRJ

<sup>3</sup> Coordenador do Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento - Instituto de Neurologia Deolindo Couto - UFRJ

## Introdução

O sono é uma condição fisiológica de atividade cerebral, natural e periódica, caracterizada por modificação do estado de consciência, redução da sensibilidade aos estímulos ambientais, acompanhados por características motoras e posturais próprias, além de alterações autônomas. A ocorrência do sono em ciclos previsíveis e a natural capacidade de reversão de um estado de relativa não reação a estímulos externos (sono-vigília) são condições que permitem distinguir o sono de estados de perda de consciência patológicos.

O sono vem sendo alvo de interesse desde a antiguidade remota, e como disciplina médica, desde Hipócrates. A mitologia grega relacionava o sono à morte, já que *Hipnos* personifica o sono e tem como irmão gêmeo, *Tanatos*, a morte. Eles são filhos de *Nix* (noite)<sup>4, 24, 28</sup>.

O ciclo sono-vigília é um estado cerebral ativo complexo resultante de vários mecanismos que determinam suas características, intensidade e distribuição ao longo do dia. A atividade rítmica diária, e mais especificamente, a existência do sono, ocorre em praticamente todos os vertebrados, de peixes a mamíferos. Foram identificados padrões específicos de EEG associados ao sono – o de movimentos oculares rápidos (*rapid eye movement* - REM) e o de sem movimentos oculares rápidos (*non-rapid eye movement* - NREM)<sup>15</sup>. O NREM se divide ainda em três estágios – 1, 2 e 3, sendo o último chamado de “sono de ondas lentas”<sup>8</sup>.

A função do sono, ainda mal conhecida, continua a ser explorada. Dentre as hipóteses aventadas existem, segundo Mignot (2008),<sup>15</sup> as de promover/facilitar a conservação de energia e função ecológica, o aprendizado e memória através de mudanças na plasticidade cerebral e sinaptogênese, o processo restaurativo de componentes celulares chave de biossíntese de macromoléculas<sup>15, 25</sup>.

Quanto à sua origem biológica, algumas luzes foram lançadas no século passado. A epidemia de gripe letárgica (1918-1926) fez com que Von Economo considerasse o hipotálamo posterior centro da vigília e propôs a hipótese que a sua lesão poderia gerar a narcolepsia<sup>11</sup>. Em 1949, Moruzzi e Magoun induziram coma pela destruição da parte central do tronco cerebral e assim revelaram a formação reticular, introduziram o conceito de “sistema reticular ativador ascendente” (SRAA), e conceituaram que o sono não é processo passivo, mas sim dependente do sistema talamocortical<sup>11</sup>. Pouco após, em 1953, Kleitman e Aserinsky reconheceram o sono REM<sup>1</sup>. Recentemente, o hipotálamo voltou a ter papel

reconhecido de relevo ao se definir a influência de sua região lateral na produção de orexina, favorecedora do estado de vigília e quando carente, da narcolepsia<sup>11</sup>. Assim, o hipotálamo foi “redescoberto” como fator chave do sono e vigília: hipotálamo anterior (núcleo pré-óptico ventrolateral - VLPO, GABAérgico), hipotálamo posterior (núcleo tuberomamilar - TMN, histaminérgico), hipotálamo lateral (sistema orexina/hipocretina). Essas estruturas em associação a outras no tronco cerebral são partícipes da formação do ciclo sono-vigília.

Esta revisão se baseia em artigos publicados principalmente nos últimos cinco anos sobre neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos. Os núcleos anatômicos, neurotransmissores, papel da adenosina e melatonina e do relógio biológico na formação do ciclo sono-vigília, assim como sua relação à terapêutica dos transtornos do sono (TS), basicamente da insônia, hipersonia e parassonias, serão abordados.

## Mecanismos neurais do controle do ciclo sono-vigília

Todas as características do sono dependem de atividades e circuitos cerebrais complexos e múltiplos, vinculados a estruturas e neurotransmissores diversos<sup>1, 21, 26</sup>.

O sono e a vigília contam com sistemas próprios, porém interconectados. Assim, é encontrado um sistema de despertar/vigília e outro de adormecer/sono, que se alternam periodicamente, com mínima transição em condições normais<sup>15</sup>.

O ciclo sono-vigília, regido pelo ritmo circadiano, encontra-se relacionado ao fotoperiodismo decorrente da alternância dia-noite e está sob o controle do núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. O NSQ representa o “relógio mestre” e é responsável pela organização cíclica e temporal do organismo e do ciclo sono-vigília. O NSQ é influenciado pela luz do ambiente durante o dia (via feixe retino-hipotalâmico) e pela melatonina (secretada pela glândula pineal) durante a noite. A secreção da melatonina é máxima durante esse período e sua ação no NSQ têm sido implicada no início e manutenção do sono. Essa influência fotoperiódica é transmitida para áreas hipotalâmicas adjacentes (zona supra-paraventricular e núcleo dorsomedial-DMH), que participam na regulação do comportamento circadiano do sono. O DMH envia projeções GABAérgicas para a área pré-óptica ventrolateral (VLPO), que é ativada especificamente

durante o sono, além de projeções glutamatérgicas e de hormônio de liberação da tireotropina, para a área hipotalâmica lateral (excitatória) (ver também adiante)<sup>12</sup>.

O SRAA ponto-mesencefálico (embora o termo tenha ficado menos informativo, por agrupamentos celulares se encontrarem fora da mesma<sup>12</sup>, sendo alternativamente utilizada a designação “sistema ativador ascendente”), quando ativado induz o despertar e a dessincronização do EEG, bem como a sua lesão produz o sono. É constituído por diversos núcleos da formação reticular e suas projeções, e de núcleos colinérgicos e monoaminérgicos situados nesse nível e suas projeções. As estruturas colinérgicas do tronco cerebral são representadas pelos núcleos tegmentar pedunculopontino (TPP) e pelo tegmentar laterodorsal (TLD) (produtores de acetilcolina – ACh). Já as monoaminérgicas, compreendem o locus coeruleus (LC) (noradrenalina – NA), núcleos da rafe (NRf) dorsal e mediano (serotonina – 5-HT) e neurônios produtores de dopamina (DA) situados na substância cinzenta periaquedutal ventral (vPAG). Adicionalmente, devem ser mencionadas estruturas diencefálicas, como o núcleo tuberomamilar (TMN) do hipotálamo (histamina) e o hipotálamo lateral (orexina/hipocretina), assim como o núcleo basal de Meynert do prosencéfalo basal (PB) (ACh e outros neurotransmissores) (Figura 1-Quadro). O SRAA projeta para o córtex cerebral através de dois ramos, um talâmico e outra extratalâmico, estando relacionada com os mecanismos do despertar ou da vigília. Deve ser ressaltado que uma das funções do SRAA é a manutenção da vigília, mas também está envolvida no sono REM. A sua projeção ao tálamo e ao PB depende de liberação de ACh e glutamato. O LC também está envolvido com o despertar, secretando NA e suprimindo o sono REM. A orexina/hipocretina estimula a liberação de ACh no PB e tronco cerebral<sup>18,19</sup>.

Os mecanismos neurais de controle do sono-vigília, estruturas e neurotransmissores, inclusive a participação do SRAA, são apresentadas sinteticamente na Figura 1 (A e B). As projeções ascendentes dos neurônios colinérgicos dos núcleos TPP/TLD atuam no tálamo (através dos núcleos reticulares e intralaminares) que por sua vez ativa o córtex. O sono REM é mediado colinergicamente por “neurônios *REM-on*” situados no mesencéfalo e na ponte. A ACh aumenta durante o sono REM, assim como na vigília. As ondas ponto-geniculocipitais (PGO), originadas em área pontina e transmitidas via os núcleos geniculados laterais para o córtex cerebral posterior *são aspectos neurofisiológicos do sono REM* que ocorrem logo antes do seu início, sugerindo

que o sonho esteja relacionada à essa atividade. Durante o sono REM, as células *sleep-on* do hipotálamo e PB estão ativas, bem como as glutamatérgicas do sublocus coeruleus (SLC *REM-on neurons*) que têm atividade aumentada<sup>4,5</sup>.

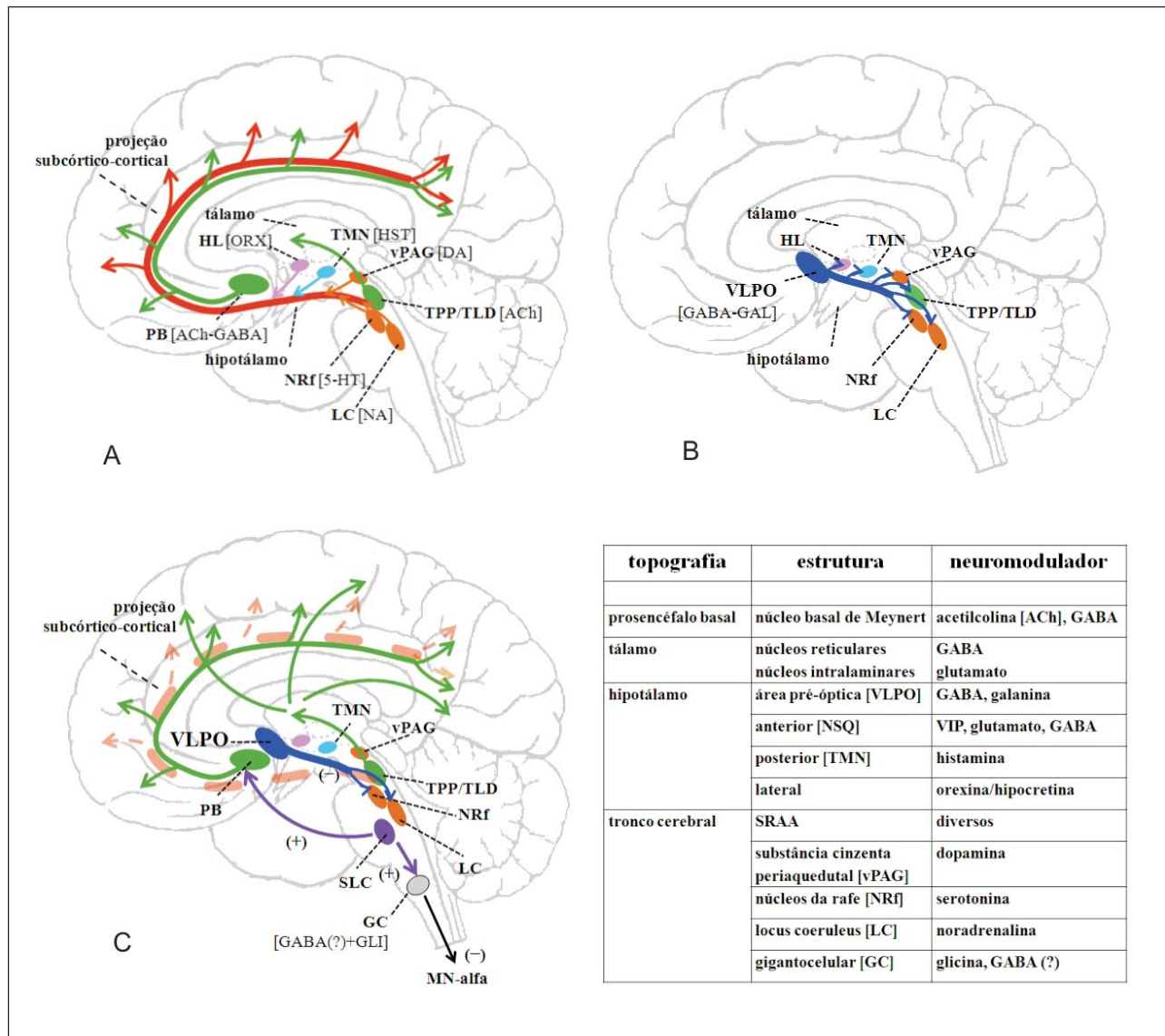
Além disso, áreas ponto-bulbares enviam projeções descendentes, e através de neurônios glicinérgicos (e possivelmente GABAérgicos) suprimem o tônus muscular através da inibição dos motoneurônios alfa, aspecto característico do sono REM (atonía do sono REM) (Figura 1C)<sup>3,5,22,30</sup>.

A vigília prolongada resulta em aumento da concentração de adenosina no cérebro (mais no PB) o que leva à sonolência e ‘pressão’ para o sono. A adenosina pode inibir a atividade neuronal colinérgica promotora da vigília (ver também na seção “O sono e sua regulação homeostática”). Células no hipotálamo e no PB também aumentam a liberação de GABA, muita de origem na área pré-óptica do hipotálamo (VLPO). O VLPO, por meio dos neurotransmissores inibitórios GABA e galanina, inicia o sono ao inibir as regiões ligadas à vigília. Assim, essa área inerva e pode inibir as regiões ligadas à vigília (despertar), inclusive o TMN, hipotálamo lateral, LC, NRf e os núcleos TPP/TLD. O VLPO está dentro de um circuito que constitui um comutador biestável (“*flip-flop switch*”) (Figura 2) que contém elementos mutuamente inibitórios, segundo a hipótese de Saper<sup>21</sup>. Os neurônios secretores de orexina/hipocretina no hipotálamo lateral estabilizam esse comutador. Assim, a atividade em um dos lados interrompe entradas inibitórias do outro lado, e conseqüentemente, desinibe a sua própria ação<sup>7,21</sup>.

O ciclo sono-vigília também se distingue pela atuação dos neuromoduladores, em que a vigília é um estado colinérgico e monoaminérgico, o sono REM é predominantemente colinérgico, enquanto no sono NREM a posição é intermediária. A histamina e a orexina/hipocretina também têm liberação diferenciada<sup>1,6,25</sup> (Quadro 1).

## O sono e sua regulação homeostática

A necessidade do sono, seu nível de profundidade e duração, além de hábitos pessoais, é regulada por fatores circadianos (Processo C) e fatores homeostáticos (Processo S) (segundo Borbély). A importância do NSQ na regulação do ciclo sono-vigília, relacionada ao fotoperíodismo, já foi abordada anteriormente. Os fatores homeostáticos do sono representam a “necessidade de dormir”, provavelmente vinculada à acumulação de uma molécula metabólica hipnagênica,



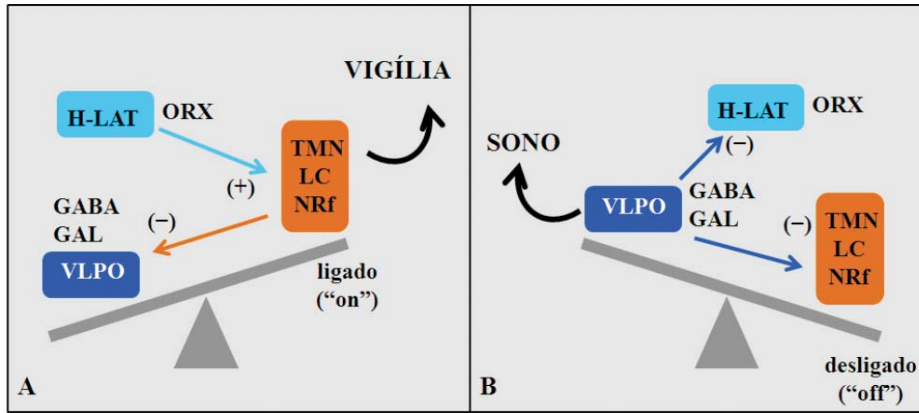
**Figura 1.** Mecanismos neurais de controle da vigília e sono (adaptado de Saper, 2005<sup>21</sup>, Mignot, 2008,<sup>15</sup> Schwartz e Roth, 2008<sup>23</sup>).  
 A. Vigília. O sistema ativador ascendente é composto por projeções múltiplas ascendentes do tronco cerebral, hipotálamo, tálamo e prosencefalo basal.

B. Sono NREM. Regiões promotoras do sono NREM encontram-se no hipotálamo anterior (principalmente da área pré-óptica ventrolateral) e inibem as regiões promotoras da vigília no hipotálamo e tronco cerebral durante o sono de ondas lentas.

C. Sono REM. Regiões promotoras do sono REM compreendem células *sleep-on* do hipotálamo e do prosencefalo basal que se encontram ativas, bem como as glutamatérgicas do sublocus coeruleus (SLC *REM-on neurons*) que promovem atonia REM através de projeção caudal. O sistema colinérgico do tronco cerebral também está ativo e estimula as alças talamocorticais para gerar o EEG dessincronizado similar ao da vigília.

O quadro na parte inferior à direita mostra sinteticamente as estruturas e os neurotransmissores relacionados ao ciclo sono-vigília. GC/gigantocelular=núcleo reticular gigantocelular, LC=locus coeruleus, LH=área hipotalâmica lateral, MN-alfa=motoneurônios alfa, NRf=núcleos dorsal e mediano da rafe, SRAA=sistema reticular ativador ascendente, TLTD=núcleo tegmentar laterodorsal, TMN=núcleo tuberomamilar, TPP=núcleo tegmentar pedunculopontino, PB=prosencefalo basal, SLC=sublocus coeruleus, vPAG=substância cinzenta periaquedutal ventral, VLPO=núcleo pré-óptico ventrolateral, ACh=acetilcolina, DA=dopamina, GAL=galanina, GABA=ácido gama aminobutírico, GLI=glicina, HST=histamina, NA=noradrenalina, ORX=orexina/hipocretina, VIP=peptídeo intestinal vasoativo, 5-HT=serotonina





**Figura 2.** Esquema de comutador biestável (*flip-flop switch*) do ciclo sono-vigília (adaptado de Saper et al., 2005.<sup>21</sup>)  
 H-LAT=hipotálamo lateral, LC=locus coeruleus, NRf=núcleos da rafe, TMN=núcleo tuberomamilar, VLPO=núcleo pré-  
 óptico ventrolateral, GAL=galanina, GABA=ácido gama-aminobutírico, ORX= orexina

**Quadro 1.** Neuromodulação durante os estados de vigília e de sono, com atividade relativa dos sistemas colinérgico, noradrenérgico e serotonérgico, e adicionalmente do histaminérgico e orexinérgico (baseado em Hasselmo, 1999;<sup>6</sup> Mignot, 2008;<sup>15</sup> Stickgold, 1998<sup>23</sup>).

	vigília	sono	
		ondas lentas	REM
ACh	++	+	+++
NA	++	+	-
5-HT	++	+	±
HST	++	-	-
ORX	++	-	-

ACh=acetilcolina, NA=noradrenalina, 5-HT=serotonina, HST=histamina, ORX=orexina/hipocretina, REM=movimentos oculares rápidos

sendo que a adenosina parece ser uma dessas que preenche tal requisito. A utilização do glicogênio pelo corpo leva a progressivo aumento da adenosina no PB e à sua inibição, atuando assim como um regulador homeostático da necessidade de sono. Além disso, a adenosina é capaz de inibir os neurônios colinérgicos do tegmento mesopontino, neurônios do sistema orexina/hipocretina do hipotálamo e adicionalmente desinibir a área VLPO<sup>2,23</sup>.

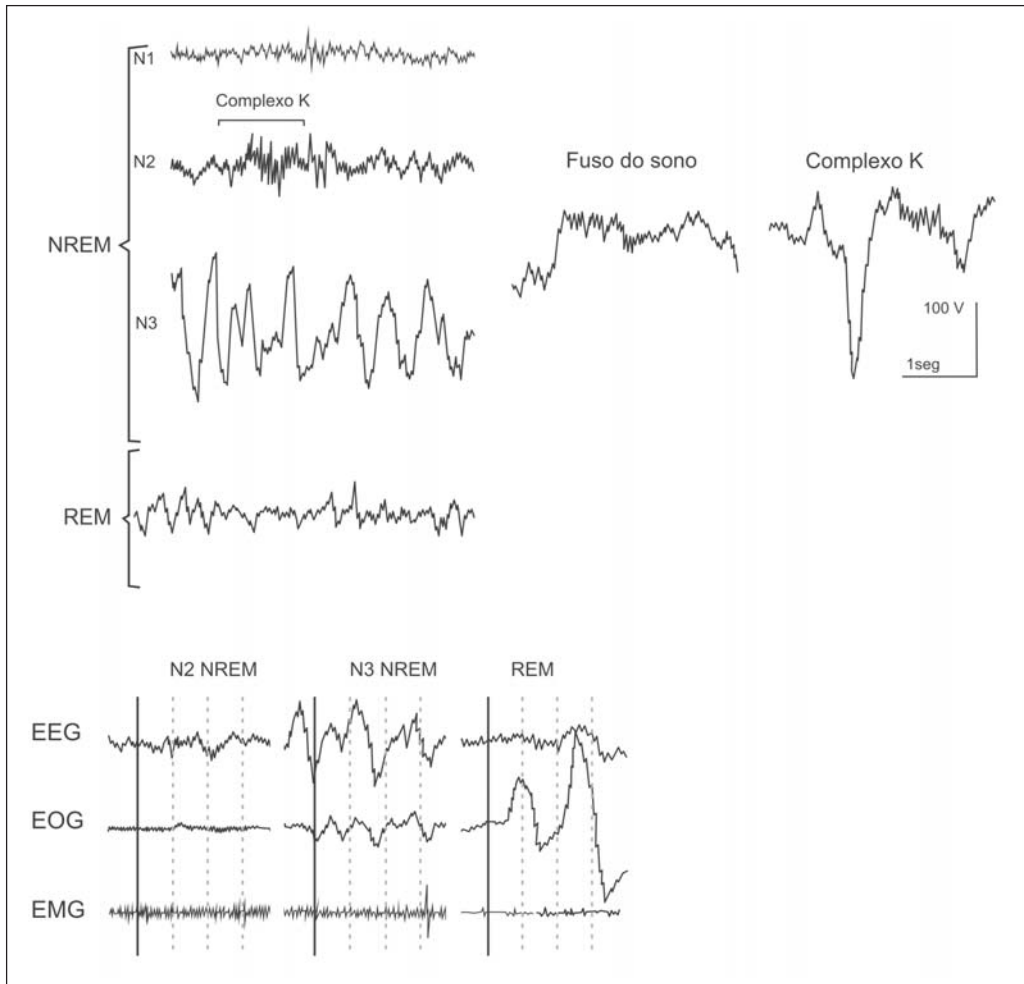
### O sono e a eletrogênese cerebral

O sistema colinérgico do tronco cerebral, durante o sono REM, encontra-se muito ativo e estimula as alças talamocorticais para gerar o EEG dessincronizado

similar ao da vigília. Aspectos do EEG sincronizado ou dessincronizado e alguns dos seus transientes são apresentados na Figura 3. Os “neurônios REM-off” são do LC noradrenérgico e os neurônios serotonérgicos dos NRf. Uma consequência farmacológica da mediação colinérgica do sono REM é o seu aumento com agonistas colinérgicos e decréscimo com anticolinérgicos. Determinados fármacos, tais como os antidepressivos que aumentam a quantidade de noradrenalina e/ou de serotonina podem causar uma supressão farmacológica do sono REM<sup>7</sup>.

Em síntese, o LC (noradrenérgico) e os NRf (serotonérgicos) são mais ativos durante a vigília e se tornam progressivamente menos ativos na transição do sono NREM para o REM. Entretanto, a vigília e o sono REM têm semelhanças, pois os neurônios colinérgicos dos núcleos TPP/TLD encontram-se muito ativos nessas fases.

A expressão eletrofisiológica do sono *versus* vigília é atribuída à sincronização e dessincronização de circuitos talamocorticais, respectivamente. McCarley e Sinton, 2008,<sup>12</sup> na sua revisão sobre a neurobiologia do sono abordam aspectos das bases celulares do estado cerebral e do EEG no sono, aqui sintetizadas e apresentadas como reforço do que já foi abordado neste artigo. O tálamo, por conta das propriedades intrínsecas de membrana, tem um papel protagonista na expressão eletroencefalográfica das diferenças entre a vigília e o sono NREM. Quando despolarizados, esses neurônios descarregam em uma modalidade de ponta-única (*single-spike mode*), mas quando hiperpolarizados, apresentam



**Figura 3.** Expressões eletroencefalográficas do sono NREM e REM. Acima, os estágios do sono com pormenorização à direita dos fusos do sono e complexo K característicos do estágio 2, sendo o primeiro a expressão de aumento da frequência e o segundo, da amplitude das ondas. Abaixo, alguns desses estágios e suas expressões no oculograma e na eletromiografia, além de no EEG.

um padrão de surto. Seu nível de despolarização é dependente das projeções do SRAA ao prosencéfalo, e conseqüentemente, ao nível de neurotransmissores do SRAA. Conseqüentemente, os fusos do sono se expressam por descarga causada por interações desse marca-passo e os neurônios de projeção talamocortical. Quando o sono NREM se aprofunda, há expressão de ondas delta no córtex que dependem dos neurônios talamocorticais mantidos em um estado hiperpolarizado pela ausência de entrada de despolarização com geração de surtos de descargas sincrônicas. A rede talamocortical inclui a descarga de células piramidais corticais em uma modalidade similar à anteriormente mencionada. Nesse período, há um bloqueio de entrada sensorial que é característico do sono. Menciona-se que uma outra influência importante na ativação cortical se origina no PB, um local importante para o controle

homeostático do sono e cuja inativação conduz ao aumento de atividade lenta. Inversamente, o surto de aumento de atividade dos neurônios colinérgicos do PB é associado com a ativação cortical e o aparecimento de frequências gama e teta no EEG. Os neurotransmissores que despolarizam células talamocorticais e corticais impedem conseqüentemente o surgimento de ondas delta. Durante a vigília, os componentes do SRAA, incluindo os colinérgicos do PB e do TLD/TPP, além dos noradrenérgico, serotoninérgicos e glutamatérgicos mantêm este estado despolarizado e são assim críticas para a supressão da atividade de ondas lentas. Nesse período, as células de relé talamocorticais despolarizadas mostram a modalidade da descarga de ponta-única que permite a transferência da entrada sensorial através do tálamo para o córtex. Durante o sono REM, ao contrário, a

influência colinérgica e glutamatérgica fornece a entrada de despolarização sem uma contribuição das células monoaminérgicas, que estão quiescentes<sup>4,12</sup>.

Conclui-se que a atividade neuronal do sistema talamocortical se modifica paralelamente às mudanças do estado do ciclo sono-vigília. Assim, durante os períodos de sono ocorre EEG-sincronizado, sob a forma de ondas delta, fusos do sono, e de outras ondas lentas, e em vigília ou sono REM ocorre atividade tônica, com EEG-dessincronizado. Grupos de neurônios talâmicos e corticais interagem com a geração de oscilações sincronizadas. Os fusos de sono são gerados majoritariamente através de uma interação cíclica entre os neurônios talamocorticais e reticulares talâmicos que envolvem propriedades intrínsecas destas células e de suas interconexões anatômicas. A liberação de diversos neurotransmissores do tronco cerebral, hipotálamo, PB e córtex cerebral resulta em uma despolarização dos neurônios talamocorticais e reticulares talâmicos e uma excitabilidade realçada em muitas células piramidais corticais, deste modo suprimindo a geração de ritmos do sono e promovendo um estado que seja compatível com o processamento sensorial e a cognição<sup>12,13</sup>.

## Fármacos para tratamento de transtornos do sono: Mecanismos gerais

A ação dos fármacos se faz segundo o tipo de TS, principalmente: na hipersonia, através da ação efetiva dos sistemas de redução do sono ou aumento da vigília; insônia, com fármacos sedativos/hipnóticos ou através do aumento da efetividade dos sistemas de redução da vigília; parassonias, com fármacos que possam aliviar os seus sintomas. O mecanismo geral desses fármacos se faz pela modificação da neurotransmissão em locais distintos, dentro do sistema sono-vigília<sup>1,20,25,27</sup>. Muitas dos fármacos que são usadas para regular o sono e a vigília atuam diretamente nos sistemas sono-despertar, como veremos a seguir, apesar desses fármacos frequentemente afetarem mais de um sistema e os efeitos observados refletirem relação alterada entre diferentes estruturas promotoras do ciclo sono-vigília.

Classificação dos fármacos para tratamento dos TS segundo seu modo de ação:

**1. Promoção da vigília.** Fármacos relacionados ao sistema do despertar, principalmente aos neurônios aminérgico/noradrenalina (neurônios “wake-on-and-sleep-off”), histaminérgico, orexinérgico,

dopaminérgico, serotoninérgico - 5HT<sub>2</sub> a através de:

- 1.1. Agonistas dopaminomiméticos no ciclo sono-vigília dependem do tipo de receptores dopaminérgicos estimulados (pré e/ou pós-sinápticos), doses e tipos de agonistas:
  - 1.1.1. Doses baixas de agonistas dopaminérgicos D<sub>2</sub> produzem sonolência, aumentam o sono REM e crises de sono em portadores da doença de Parkinson.
  - 1.1.2. Doses mais altas são suficientes para suprimir sono NREM e REM, por estímulo de receptores D<sub>1</sub>.
- 1.2. Substâncias terapêuticas estimulantes psicomotoras usadas no tratamento da sonolência excessiva diurna, como as anfetaminas, metilfenidato e pemolina geram um aumento da neurotransmissão da noradrenalina, dopamina e serotonina (as anfetaminas, o metilfenidato e o modafinil agem no transportador de recaptação de DA).
- 1.3. Modafinil: mecanismo de ação pouco conhecido. Atua de uma forma distinta das anfetaminas, pois não potencializa a neurotransmissão das catecolaminas, no entanto, o transporte dopaminérgico é necessário para a sua ação. Aumenta a ação noradrenérgica do LC sobre o núcleo VLPO. A narcolepsia causada por perda de neurônios contendo orexina no hipotálamo, pode ser tratada com o modafinil, droga não estimulante da vigília e que alivia sonolência excessiva associada.
- 1.4. Agonistas do sistema de orexina/hipocretina e seus receptores são foco de muitos investigadores como objetos de intervenção terapêutica em inúmeras afecções endócrinas, neurológicas e em TS. Descobertas recentes indicam que a narcolepsia tem estreita relação com a deficiência dos peptídeos orexina/hipocretina, estes achados sugerem que sua reposição pode ser uma terapêutica promissora para a narcolepsia e transtornos relacionados.

**2. Promoção do sono.** Ocorre através de:

- 2.1. Interação no sistema GABAérgico, principalmente no VLPO, no hipotálamo anterior, que tem GABA e galanina como neurotransmissores. A classe maior de fármacos promotores de sono consiste naquelas que realçam a atividade dos receptores do ácido gama-aminobutírico A (GABA-A) que inclui barbitúricos, benzodiazepínicos, hidrato de cloral, álcool etílico e a

maioria de anestésicos gasosos. Dentre os fármacos promotores do sono, destacamos o gama-hidroxibutírico-GHB/Ecstasy, que inibe a neurotransmissão dopaminérgica D1 e aumenta a GABAérgica, com aumento do sono delta (pode ser útil para a insônia dos narcolépticos, mas por conta dos seus efeitos benéficos no humor/ libido/ liberação hormônio crescimento, houve abuso recreacional e por atletas); Pregabalina/Lyrica, similar à gabapentina, agonista GABAérgica aumenta o sono delta; agentes anti-H1 aumentam a ação GABA endógena, mais especificamente no sistema gabaérgico-galaninérgico do VLPO, mas devem produzir efeitos terapêuticos adequados com menores efeitos colaterais; Gaboxadol, experimental (hipnótico extrassináptico não benzodiazepínico agonista do receptor GABA com ação preferencial no tálamo).

- 2.2. Novos fármacos “não-benzodiazepínicos”, como o zolpidem ou o eszopiclone igualmente se ligam em locais alfa-mu, mas não têm a estrutura clássica benzodiazepínica e são mais seletivos para os receptores que contêm alfa1 que são importantes para a sedação, mas não redução da ansiedade.
- 2.3. Serotonina (5-HT<sub>2c</sub>), o l-triptofano, um precursor da 5-HT, aumenta sono NREM e reduz a latência para o sono. Uma concepção moderna assume que a 5-HT liberada como neurotransmissor durante a vigília pode atuar como neuro-hormônio e induzir síntese ou liberação de fatores hipnogênicos, exercendo um papel tanto no sono NREM como no REM.
- 2.4. Agonistas colinérgicos (neurônios “REM-and-wake-on”) e antagonistas aminérgicos são capazes de aumentar o sono REM.
- 2.5. Alguns fármacos promotores do sono interferem com as ações do SRAA. Por exemplo, anti-histamínicos que passam a barreira hematoencefálica, tal como a difenidramina, causam sonolência por bloquear a influência do sistema central de despertar histaminérgico.
- 2.6. Os antagonistas dopaminérgicos de ação central, igualmente, causam sonolência. Os fármacos agonistas D2 também causam sonolência em baixa dose.
- 2.7. Antagonistas de receptores de orexina/hipocretina. Pelo menos dois antagonistas do receptor da hipocretina (ACT-078573 e GW-649868)

estão atualmente em desenvolvimento para o tratamento da insônia humana.

3. **Modulação do nível de sono-vigília.** Ocorre através de mecanismos que não envolvem rede básica (p ex: melatonina, adenosina). A melatonina tem ações hipnóticas e é usada para aliviar o *Jet lag* e formas moderadas de insônia. O antagonismo dos receptores da adenosina nesses níveis é efetuado por: cafeína, aminofilina e teofilina.

## Farmacoterapia de transtornos do sono mais prevalentes

### Insônia

Agonistas benzodiazepínicos dos receptores benzodiazepínicos

Incluem formas de *ação prolongada* (flurazepam e quazepam que raramente são usados hoje para a insônia por causa da sedação diurna, déficit cognitivo, e aumento do risco de quedas em idosos; ação de prazo intermediário - temazepam, estazolam, e de ação rápida - triazolam).

### Agonistas não benzodiazepínicos dos receptores benzodiazepínicos

Tem eficácia ao longo prazo de 6-12 meses sem o desenvolvimento de tolerância. O eszopiclone foi o primeiro sedativo-hipnótico a ser testado ao longo de um período de 6 meses. Este estudo mostrou a eficácia continuada durante o período de 6 meses. Evidências recentes mostram que a eficácia ainda continuou em 12 meses<sup>10</sup>.

O zolpidem pode ser administrado ao deitar para a insônia de início, e zolpidem CR, de liberação controlada, para pacientes com dificuldade de manutenção do sono ou para pacientes com ambos tipos de insônia. O eszopiclone também pode ser utilizado para insônia de manutenção do sono.<sup>10</sup>

### Fármacos antidepressores que promovem sedação.

Antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina na dose de adultos - 50 a 100 mg, idosos - 20 mg, nortriptilina e doxepina na dose adultos - 75 a 100 mg e idosos - 25 a 50 mg e fármacos tetracíclicos como a mirtazapina na dose de adulto- 15 a 45 mg e idosos -- 25 a 50 mg têm sido usadas. Medicamentos tricíclicos e a mirtazapina podem causar sedação diurna, ganho de peso, boca seca, hipotensão postural, e arritmias cardíacas. A trazodona, dose adultos - 150 a 400 mg, e idosos 150 mg, pode causar priapismo em homens, sedação diurna e hipotensão postural.<sup>9</sup>



### Agonistas de receptores da melatonina

O ramelteon é um agonista específico dos receptores MT1 e MT2 da melatonina (não disponível no mercado brasileiro). Sua meia-vida é de 1-3 horas. Este medicamento é adequado para pacientes com insônia inicial, e particularmente em idosos com distúrbios da marcha, que têm maior risco de queda, e em pacientes com histórico de abuso de substâncias. A dose inicial típica é de 8 mg antes de deitar. É eficaz para a insônia inicial e não para a insônia de manutenção do sono.<sup>14</sup>

### Anti-histamínicos

Difenidramina na dose de 25 a 50 mg, diminui o período de latência do sono.<sup>9</sup>

### Alternativos

Meoli et al., 2005<sup>14</sup>, concluíram que não existem evidências metodologicamente fortes sobre o efeito benéfico da maioria dos suplementos herbais, mudanças dietéticas e outros suplementos nutricionais popularmente usados para tratamento dos sintomas de insônia.

### Síndrome das pernas inquietas

Os agonistas dopaminérgicos (p. ex., o *pramipexol* e *ropinirol*, este não disponível no Brasil) são os mais bem estudados e são atualmente os agentes mais eficazes e deve ser administrada à noite. Pramipexol: 0,125-0,5 mg, 1 h antes de deitar, começar c/ dose menor e aumentar lentamente se necessário. Pacientes com sintomas não freqüentes, respondem o tratamento com carbidopa/levodopa (indicação *off-label*). Em caso de associação com dor neuropática, a gabapentina deve ser considerada. Outros fármacos que são utilizadas *off-label* para a síndrome das pernas inquietas incluem os benzodiazepínicos, clonidina e opiáceos. Se houver suspeita de deficiência de ferro, ou se os níveis de ferritina sérica estiverem abaixo de 40 mcg/L, a suplementação de ferro (com ou sem vitamina C para melhorar a biodisponibilidade) deve ser considerada. No entanto, os níveis de ferro sérico podem não se correlacionar com os níveis de ferro no cérebro, estudos têm mostrado que os pacientes com a SPI podem ter baixos níveis de ferro do cérebro, apesar dos níveis séricos normais.<sup>16</sup>

### Sonolência excessiva diurna

O modafinil foi aprovado pela FDA para uso na sonolência excessiva diurna associada à narcolepsia; sonolência residual excessiva em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono após o uso de “continuous positive airway pressure” (CPAP) já em regime otimizado; transtorno do sono por mudança

de horário de trabalho<sup>16</sup>. As doses diárias preconizadas vão de 200 a 600 mg e podem ser divididas. A meia-vida de eliminação é de cerca de 15 h, sendo cefaléia, náusea e nervosismo os efeitos adversos mais comuns e em doses terapêuticas.<sup>26</sup>

### Narcolepsia

O *metilfenidato* é o estimulante mais utilizado, controla a sonolência de forma dose-dependente. Atua principalmente nas vias dopaminérgicas do tronco cerebral, vias nigro-estriatal e via mesocórtico-límbica.<sup>17</sup>

*Modafinil (já comentado)*. Sua segurança em crianças ainda não foi estabelecida.<sup>29</sup>

*Armodafinil*. É um enantiômero do modafinil com menos efeitos colaterais. Seu mecanismo de ação ainda não está compreendido. O armodafinil é indicado para o tratamento da sonolência diurna excessiva associada à narcolepsia. Dose: 150-250 mg PO. Os efeitos adversos mais comuns são dor de cabeça, náuseas, tontura e dificuldade para dormir. Sua segurança não foi estabelecida em crianças menores de 17 anos.

*Oxibato de sódio*. Disponível apenas nos EUA. É o único medicamento aprovado pelo FDA para o tratamento da cataplexia. Também é usado para tratar a síndrome da sonolência excessiva. O oxibato de sódio é um depressor do sistema nervoso central e não deve ser utilizado com álcool ou outros depressores do SNC<sup>11</sup>. Dose inicial: 2,25 g PO (enquanto na cama), e depois repetir a dose 2 ½ - 4 horas após a primeira (dose inicial total de 4,5 g), pode-se aumentá-la de 1,5 g/d (ou seja, 0,75 g/dose); não superior a 9 g/d.

A clomipramina (adultos: 75-125 mg/d PO e crianças: 1 mg/kg/d PO) e a fluoxetina (adultos: 20-40 mg/d PO e crianças: 30 mg/d PO), também controlam a cataplexia em pacientes com narcolepsia.

### Transtorno do comportamento do sono REM

*Clonazepam* é muito eficaz no tratamento em pequenas doses. Exato mecanismo de ação desconhecido. Pouca evidência de tolerância ou abuso com tais pequenas doses. Dose inicial (adultos): 0,5 mg PO; pode ser aumentada rapidamente em alguns casos para 1 - 2 mg / dia. Dosagem pediátrica não estabelecida.

*Amitriptilina*, embora reconhecidamente possa precipitar esta condição, é eficaz em determinados casos. Dose para adultos: 10 mg PO inicialmente, poderá ser aumentada gradualmente para 75 mg / dia. Dose pediátrica não estabelecida.

O Quadro 2 sintetiza aspectos clínicos e farmacoterapêuticos de alguns TS mais prevalentes.

**Quadro 2.** Principais transtornos do sono e seus tratamentos: síntese. <sup>11, 14, 17, 26</sup>

Transtornos do sono	Aspectos clínicos: sintomatologia	Tratamento
<b>Insônia</b>	<p>1. Dificuldade em iniciar o sono            2. Dificuldade em manter o sono            3. Acordar cedo            4. Sono não reparador, de má qualidade.</p> <p>Conseqüências:            #Fadiga/mal-estar geral #Dificuldades com atenção e concentração, perda de memória #Disfunção social/profissional ou mau desempenho escolar            #Perturbação do humor/irritabilidade            #Sonolência diurna #Falta de motivação/redução de energia e iniciativa            #Propensão a erros e acidentes no trabalho #Tensão e/ou sintomas gastrointestinais em resposta à perda de sono #Preocupações sobre o sono.</p>	<p>1. Agonistas de receptores GABA - Benzodiazepínico (BZ) e hipnóticos ação-receptor BZ (zolpidem, zopiclone, zaleplona, p.ex.).            Para iniciar e manter o sono (zolpidem, eszopiclone).            Problemas circadianos (ramelteon, melatonina).            Despertar noturno (zaleplona).            Insônia com depressão (trazodona, doxepina);            2. Antidepressivos sedativos;            3. Anti-histamínicos;            4. Receptores agonistas melatonina.</p>
<b>Síndrome das pernas inquietas</b>	<p>A SPI é caracterizada por um desejo de mover as extremidades, geralmente inferiores (com ou sem disestesias), inquietação motora, agravamento dos sintomas em repouso, e alívio durante atividade, ocorre agravamento dos sintomas durante a tarde ou à noite. Pode perdurar por 1 hora ou mais. Os sintomas podem piorar durante o estresse ou abalo emocional.</p>	<p>Ferro (sulfato ferroso) - 325mg bid/tid            Recomendado para níveis de ferritina &lt;50 mcg            Fármacos dopaminérgicos: levodopa e carbidopa – 200/25 mg, meio comprimido a três comprimidos 30 min antes de deitar (Pramipexol, Pergolida, Ropinirol, este não comercializado no Brasil)</p>
<b>Sonolência excessiva</b>	<p>Cochilos diurnos que não aliviam a sonolência. Dificuldade de acordar de um longo sono - pode se sentir confuso ou desorientado. Aumento da necessidade de dormir durante o dia - mesmo durante o trabalho, ou durante uma refeição ou uma conversa. Aumento da necessidade de sono acima de 14 horas/dia</p>	<p>Cafeína, modafinil, metilfenidato, pemolina, dextroamfetamina.</p>
<b>Narcolepsia</b>	<p>A principal característica da narcolepsia é a sonolência excessiva diurna. Cataplexia é caracterizada por episódios paroxísticos de fraqueza muscular ou paralisia bilateral, desencadeada pelo riso ou emoção. O fenômeno reflete a atonia muscular, que é normalmente restrita ao sono REM, mas, nessa condição, é expressa de forma inadequada durante a vigília. Paralisia do sono e alucinações hipnagógicas, sintomas auxiliares, junto com a cataplexia e a sonolência excessiva diurna, constituem a tetrade da narcolepsia.</p>	<p>Sonolência excessiva diurna e cataplexia - mu-hydroxybutyrate (GHB) aprovada pelo FDA para o controle.            Sonolência excessiva diurna: cafeína, modafinil, metilfenidato, pemolina, dextroamfetamina.            Cataplexia: antidepressivo tricíclicos, inibidor monoamina oxidase B (selegilina), inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina (como a venlafaxina) e oxibato de sódio.</p>
<b>Transtorno de comportamento do sono REM</b>	<p>É um distúrbio comportamental do sono, caracterizado pela perda da atonia muscular que ocorre normalmente durante o sono REM, acarretando um aumento da atividade muscular fásica e comportamentos motores complexos durante a noite.</p>	<p>Clonazepam. Compostos GABAérgicos e benzodiazepínicos com especificidade neuronal aprimorada.</p>

## Conclusão

Os estados de sono-vigília são resultantes de mecanismos ativos que envolvem várias estruturas anatômicas e neurotransmissores. Numerosos fármacos atuantes nos TS (principalmente na hipersonia, insônia e parassonia), atuais e em desenvolvimento, se baseiam em mecanismos moleculares, celulares e locais de ação dentro da rede neuronal do sistema de controle do sono-vigília por interagir com: diferentes sistemas de promoção da vigília ou sono ou mecanismos que não envolvem a rede básica, por exemplo, melatonina e adenosina.

## Referências

- Alóe F, Azevedo AP, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2005;27(sup 1):33-9.
- Bjorness TE, Greene RW. Adenosine and Sleep. *Current Neuropharmacology*, 2009, 7: 238-45.
- Chase MH. Confirmation of the Consensus that Glycinergic Postsynaptic Inhibition is Responsible for the Atonia of REM Sleep. *Sleep* 2008;31(11):1487-91.
- Culebras A. *Clinical Handbook of Sleep Disorders*. Boston: Butherworth-Heinemann, 1996.
- Fuller PM, Saper CB, Lu J. The pontine REM switch: past and present. *J Physiol.* 2007;584(Pt 3):735-41.
- Hasselmo ME. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cog Sci* 1999; 3(9):351-9.
- Hipólido DC. Bases neurais do ciclo de vigília e sono. In: *Medicina e Biologia do sono*. Tufik S Ed, Barueri: Manole, pg 34-47, 2008.
- Hoshino K. Aspectos filogenéticos do sono. In: *Medicina e Biologia do sono*. Tufik S Ed, Barueri: Manole, pg 7-23, 2008.
- Infante M, Benca RM. Treatment of insomnia. *Primary Psychiatry*. 2005; 12(8):47-56.
- Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T; ZOLONG Study Group. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep*. 2008;31(1):79-90.
- Lockrane B, Bhatia P, Gore R. Successful treatment of narcolepsy and cataplexy: A review. *Can Respir J*. 2005; 12(4):225-7.
- McCarley RW, Sinton CM. *Neurobiology of sleep and wakefulness*. Scholarpedia 20 abril 2008;3(4):3313. URL: [http://www.scholarpedia.org/article/Neurobiology\\_of\\_sleep\\_and\\_wakefulness](http://www.scholarpedia.org/article/Neurobiology_of_sleep_and_wakefulness) (24.01.2010).
- McCormick DA, Bal T. Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci.* 1997;20:185-215.
- Meolie AL, Rosen C, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, Aguillard RN, Fayle R, Troell R, Townsend D, Claman D, Hoban T, Mahowald M; Clinical Practice Review Committee; American Academy of Sleep Medicine. Oral nonprescription treatment for insomnia: an evaluation of products with limited evidence. *J Clin Sleep Med.* 2005;1(2):173-87.
- Mignot E. Why we sleep: the temporal organization of recovery. *PLoS Biol.* 2008;6(4):e106.
- Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res.* 2005; 14:43-47.
- Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL, Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, Zak R. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep.* 2007;30(12):1705-11.
- Nieuwenhuys R, Voogd J e van Huijzen C. Das Zentralanervensystem des Menschen. Springer Verlag, New York, 1980.
- Nieuwenhuys R. *Chemoarchitecture of the Brain*. Springer Verlag, New York, 1985.
- Nishino S. The hypocretin/orexin receptor: therapeutic prospective in sleep disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2007; 16(11):1785-97.
- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms *Nature* 2005;437(7063):1257-63.
- Sapin E, Lapray D, Bédou A, Goutagny R, Léger L, Ravassard P, Clément O, Hanriot L, Fort P e Luppi PH. Localization of the Brainstem GABAergic Neurons Controlling Paradoxical (REM) Sleep. *PLoS ONE* 2009;4(1):e4272[1-12].
- Schwartz JR, Roth T. Neurophysiology of sleep and wakefulness: basic science and clinical implications. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(4):367-78.
- Sommeil et médecine générale. Mythologie du sommeil. URL: <http://www.sommeil-mg.net/spip/Mythologie-du-sommeil> (obtido em 26.12.2009).
- Stickgold R. Sleep: off-line memory reprocessing. *Trends Cog Sci* 1998; 2(1 2): 484-92.
- Suhl J. The Neuropharmacology of Sleep Disorders: Better Sleeping Through Chemistry? *Journal of Pharmacy Practice*, 2007; 20(2):181-91.
- Szabadi E. Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(6):761-6.
- Timo-Iaria C. Evolução histórica do Estudo do sono. In: *Medicina e Biologia do sono*. Tufik S Ed, Barueri: Manole, pg 1-6, 2008.
- Valentino RM, Foldvary-Schaefer N. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness. *Cleve Clin J Med.* 2007;74(8):561-6, 568-71.
- Vetrivelan R, Fuller PM, Tong Q e Lu J. Medullary Circuitry Regulating Rapid Eye Movement Sleep and Motor Atonia. *J Neurosci* 2009;29(29):9361-9.