



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Fármacos com ação na arquitetura do sono: tipo de fármacos e os seus efeitos fisiopatológicos

Alexandre Rosa de Aldomiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professora Doutora Sofia Belo Ravara

Covilhã, Maio de 2018

Resumo

Cerca de um terço das nossas vidas são passadas a dormir. O sono desempenha um papel fundamental na manutenção da capacidade de resposta do corpo aos desafios impostos durante a vigília.

Cada vez mais, a tendência na sociedade moderna é para a degradação da qualidade e quantidade do sono, para a qual contribuem diversos factores psicossociais. Os médicos podem contribuir para melhorar esta situação, e uma das formas de o fazerem é pela adequação da prescrição farmacológica, utilizando a evidência científica atual para a escolha do tipo de fármaco, da sua dose e da altura do dia em que é administrado, e para a remoção ou substituição de medicamentos que possam estar a prejudicar o sono do doente.

Esta monografia pretende resumir a evidência atual sobre os efeitos fisiopatológicos de fármacos que interferem na arquitetura do sono. Inclui a base fisiológica do sono e os efeitos e mecanismos de ação dos seguintes fármacos: antidepressivos, antipsicóticos, hipnóticos, anti-histamínicos, medicação cardiovascular, xantinas, fármacos ativadores e corticóides.

Tipo de Estudo: Monografia - Revisão Temática da Literatura Científica.

Palavras-chave

Sono REM; Sono NREM; insónia; sonolência; arquitetura do sono; medicações; efeitos adversos.

Abstract

About one third of our lives is spent sleeping. Sleep has an essential role in maintaining the ability of the body to answer the challenges imposed during wakefulness.

There is a growing tendency for the degradation of sleep quality and quantity in modern society, influenced by several psychosocial factors. Doctors can contribute to improve this situation and one of the ways to do it is through optimization of the pharmacological prescription, using the current scientific evidence to choose the type of medication prescribed, the appropriate dose and the timing of administration, and to remove or replace medications potentially affecting the patient's sleep.

The aim of this study was to review current evidence of the pathophysiological effects of the drugs that interfere with sleep architecture. It includes the physiological basis of sleep and the effects and mechanisms of action of the following medications: antidepressants, antipsychotics, hypnotics, antihistamines, anti-epileptic drugs, antiparkinsonics, cardiovascular medication, xantines, activating drugs and corticosteroids.

Type of Study: Monograph - Thematic Review of Scientific Literature.

Keywords

REM sleep; NREM sleep; insomnia; sleepiness; sleep architecture; medications; adverse effects.

Índice

Resumo	iii
Palavras-chave	iii
Abstract	v
Keywords	v
Índice	vii
1. Introdução e contextualização	1
2. Objetivos e metodologia	2
2.1 Objetivo geral	2
2.2 Objetivos específicos	2
2.3 Tipo de estudo	2
2.4 Material e métodos	2
3.1 Estrutura do sono	4
3.1.1 Vigília	4
3.1.2 Sono NREM	4
3.1.3 Sono REM	5
3.1.4 Hipnograma	5
3.2 Neurofisiologia e neurobiologia do sono	5
3.2.1 Mecanismos envolvidos na vigília	5
3.2.2 Mecanismos envolvidos no sono NREM	6
3.2.3 Mecanismos envolvidos no sono REM	6
3.3 Regulação do sono	7
3.3.1 Ritmo circadiano	7
3.3.2 Homeostasia do sono-vigília	8
3.3.3 Relação entre o processo C e o processo S	8
3.3.4 Cronótipos do sono	9
3.4 Alterações do sono com a idade	9
3.5 Funções do sono	10
3.5.1 Teoria da restituição cerebral	10
3.5.2 Teoria da restituição do corpo	10
3.5.3 Sono, aprendizagem e memória	11
3.5.4 Saúde mental	12
3.6 Efeitos da privação do sono	12
3.6.1 Estado emocional e humor	12
3.6.2 Funções neurocognitivas	13
3.6.3 Saúde física	13

4. Terapêuticas farmacológicas que afetam o sono	14
4.1 Antidepressivos	14
4.1.1 Antidepressivos tricíclicos	14
4.1.2 Inibidores da monoamina oxidase	15
4.1.3 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	15
4.1.4 Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina	16
4.1.5 Trazodona	16
4.1.6 Bupropiona	16
4.1.7 Mirtazapina	16
4.1.8 Lítio	17
4.2 Antipsicóticos	17
4.3 Hipnóticos sedativos	18
4.3.1 Benzodiazepinas	18
4.3.2 Barbitúricos	19
4.3.3 Hipnóticos não benzodiazepinas	19
4.4 Melatonina exógena	20
4.5 Anticonvulsivantes	20
4.6 Antiparkinsonianos	21
4.7 Opiáceos	21
4.8 Anti-histamínicos	21
4.9 Terapêutica cardiovascular	22
4.10 Teofilina e cafeína	22
4.11 Anfetaminas e metilfenidato	22
4.12 Modafinil	22
4.13 Corticóides	23
5. Discussão	24
6. Referências Bibliográficas	26

1. Introdução e contextualização

O sono é uma função biológica essencial para a recuperação, conservação de energia e sobrevivência do ser humano. A qualidade do sono é crítica para a saúde e para a qualidade de vida no geral. O facto de passarmos um terço da nossa vida a dormir é indicador da importância do sono. Sabe-se que o sono desempenha um papel fundamental no desenvolvimento neurológico, aprendizagem, memória, regulação emocional, cardiovascular e metabólica, e na remoção de toxinas do organismo.

Segundo a *American Thoracic Society*, no último século, especialmente nos últimos 20-30 anos, houve uma redução na importância que a população dá ao sono, e foi postulado que a redução do tempo total de sono é um dos factores que contribuiu para o aumento da obesidade, diabetes e outras doenças crónicas.(1) A perturbação do sono deve-se ao estilo de vida moderno, que se caracteriza por stress psicossocial, dieta desequilibrada, sedentarismo e uso excessivo de aparelhos electrónicos. O *Center for Disease Control* considera o sono insuficiente um problema de saúde pública, e afirma que este se relaciona com o aumento do risco de enfarte agudos do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença coronária, depressão, diabetes, entre outros.(2) A duração excessiva do sono (>9-10h) também se pode associar a uma deterioração da saúde.(1)

A prescrição de terapêuticas farmacológicas é uma parte fundamental da medicina moderna. Praticamente todas as especialidades médicas utilizam esta ferramenta no seu dia a dia, e cada médico deve utilizar o seu conhecimento farmacológico, fisiopatológico e do doente, e o seu bom senso na decisão da dose e tipo de fármaco que receita em cada caso. Um aspecto importante, mas por vezes negligenciado na medicina é o efeito que as medicações podem ter no sono. Se estes efeitos forem compreendidos pelo médico, é possível adequar o tipo de fármaco, a dose, duração e o período do dia em que se faz a administração de forma a afectar o mínimo possível o sono. Ao se ter em conta este factor, não só se melhora qualidade de vida do doente, como também a sua capacidade para combater a doença.

Esta monografia descreve:

- O sono e as principais vias e neurotransmissores envolvidos no seu início, manutenção e terminação;
- A importância do sono e o impacto da perturbação do mesmo.
- Os efeitos na arquitetura do sono de fármacos utilizados regularmente na medicina atual.

2. Objetivos e metodologia

2.1 Objetivo geral

O objetivo desta dissertação consiste na revisão da evidência científica da organização e funções do sono, e dos efeitos fisiopatológicos dos principais fármacos que interferem na arquitetura do sono.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever a estrutura normal do sono com base nos parâmetros da polisonografia;
- Apresentar as principais vias e neurotransmissores envolvidos no sono, e o seu funcionamento;
- Resumir a regulação do sono através do ritmo circadiano e da homeostasia sono-vigília;
- Expor as diferenças no sono com o avançar da idade, para transmitir a importância deste factor na avaliação individual do sono;
- Sintetizar as funções do sono e os efeitos da sua privação;
- Rever os mecanismos de ação e os efeitos fisiopatológicos apresentados pelos fármacos que interferem na arquitetura do sono, evidenciando o seu papel na medicina do sono.

2.3 Tipo de estudo

O tipo de estudo representa uma Revisão Temática da literatura científica.

2.4 Material e métodos

A pesquisa bibliográfica foi feita através das bases de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), PMC (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc>), e Journal of Clinical Sleep Medicine (<http://jcsn.aasm.org>), e dos livros “A patologia do sono”, “Handbook of sleep medicine” e “Sleep Medicine Textbook”.

Utilizaram-se as palavras chave *sleep*, *REM*, *NREM*, *insomnia*, *sleep architecture*, *medications*, *drugs*. Combinaram-se as palavras chave *drugs* e *medications* com *REM*, *NREM*,

sleep architecture, sleep e insomnia. Seleccionaram-se os artigos de interesse com base no *abstract*.

Não foi imposta qualquer limitação na data de publicação dos artigos. A linguagem foi restringida à língua inglesa. A pesquisa foi feita entre Outubro de 2017 e Maio de 2018.

Foi feita uma pesquisa complementar com base nas plataformas online do *Center for Disease Control* (<http://www.cdc.gov/>), *American Thoracic Society* (<http://www.thoracic.org>), *American Academy of Sleep Medicine* (<https://aasm.org>) e Direção Geral de Saúde (<http://www.dgs.pt>).

3. Sono

Este capítulo consiste numa revisão do conhecimento atual do sono. Inclui a descrição do sono, das suas funções e das consequências da sua privação.

3.1 Estrutura do sono

A estrutura do sono é definida pela análise dos parâmetros fisiológicos monitorizados no encefalograma (EEG), electromiograma (EMG) e electrooculograma (EOG). O registo simultâneo destas variáveis durante o sono denomina-se polisonografia, e permite dividir o sono nos estados REM e não-REM (NREM).(3)

3.1.1 Vigília

A vigília caracteriza-se no EEG por ondas beta de baixa amplitude, e ritmo alfa de alta frequência (40-300 Hz). No EMG e EOG a atividade é contínua.(3) Existem períodos de vigília intercalados com o sono durante a noite, denominados despertares. Geralmente são breves, podendo ocorrer em qualquer fase do sono, embora sejam menos frequentes na fase 3. Para que estes sejam considerados parte da fase de vigília (W), a sua duração tem que ser superior a 15 segundos, caso contrário não entram no estadiamento do sono, e são classificados como microdespertares.(4) Os despertares tendem a aparecer no final da noite, sem que o indivíduo se recorde deles de manhã.(5)

3.1.2 Sono NREM

O sono NREM, também designado como sono lento, divide-se em três fases com base no EEG, de acordo com a *American Academy of Sleep Medicine* (AASM). Estas fases representam um contínuo da profundidade do sono, em que o limiar do despertar é mais baixo na fase 1 e mais elevado na fase 3.(5)

Na fase 1 do sono NREM, o ritmo alfa é progressivamente substituído pelo ritmo teta (6-9 Hz). Há ainda uma diminuição da amplitude do EMG em relação à vigília e os movimentos oculares são lentos.(4)

Na fase 2 aparecem ondas com formato característico: os fusos de sono (surtos breves de ondas de frequência rápida) e os complexos K (grfoelementos constituídos por uma fase negativa predominante, seguida de uma pequena positividade).(4)

Na transição da fase 2 para a fase 3 surgem surtos de ondas delta mais amplas e de baixa frequência (0,5-4 Hz). Continuam a observar-se fusos e complexos k, mas com menos frequência.(4)

A fase 3 do sono é considerada como sono lento profundo (SWS - *slow-wave-sleep*), enquanto que as fases 1 e 2 fazem parte do sono superficial.(4)

Durante o sono lento, há baixa atividade muscular no EMG e no EOG não se detectam movimentos oculares.(3)

3.1.3 Sono REM

O sono REM é caracterizado pela predominância de ritmos teta (6-9 Hz) e gamma (30-300 Hz), de alta frequência e baixa amplitude, mas com atonia muscular e ocorrência periódica de movimentos oculares rápidos e contrações musculares. Também pode ser designado como sono paradoxal, devido ao seu perfil polisonográfico, que se assemelha ao da vigília.(3)

3.1.4 Hipnograma

Através da análise de um registo de sono, é possível obter uma representação gráfica da evolução dos estados de sono, denominada hipnograma. O primeiro parâmetro a avaliar no hipnograma é a latência do sono, que traduz o tempo que o indivíduo leva para adormecer e se estende desde o início do registo até à entrada na fase 2 do sono lento. Considera-se normal se não ultrapassar os 30 minutos. (4) O adulto normal entra no sono pelo estado NREM, passando progressivamente pelas fases 1,2 e 3. O sono REM nunca ocorre antes dos 80 minutos, e alterna com o sono lento em ciclos com cerca de 90 minutos ao longo da noite. Com o avançar do registo, os episódios NREM tornam-se cada vez mais curtos, e os episódios REM mais longos, havendo um predomínio NREM no primeiro terço da noite e REM no último.(5)

O sono NREM perfaz 75-80% do tempo total de sono, divididos pelas fases 1 (2-5%), 2 (45-55%) e 3 (13-23%). O sono REM ocupa 20-25% do tempo total de sono.(5)

Outro parâmetro avaliado no hipnograma é a eficiência do sono, que estabelece a relação entre o tempo total de sono e o tempo de registo, e deve ser $\geq 90\%$, ou seja, considera-se normal que até 10% do tempo no leito seja passado no estado vígil.(4)

A duração do sono depende da predisposição individual que tem uma base genética (ex: short-sleepers: 4-5h; long-sleepers: ≥ 9 h), da idade, de factores ambientais, do ritmo circadiano, e do tempo total que o indivíduo passou acordado desde o seu último período de sono. Em média o tempo necessário de sono por dia nos adultos entre os 22-45 anos situa-se entre as 7-8h.(4,5)

3.2 Neurofisiologia e neurobiologia do sono

A sucessão dos três estados do ciclo sono-vigília ao longo das 24h é regulada por diferentes mecanismos neuroquímicos.

3.2.1 Mecanismos envolvidos na vigília

Os seguintes sistemas neuroquímicos promovem o estado de atividade cortical presente na vigília:

- Sistema activador reticular ascendente (ARAS):
 - Neurónios serotoninérgicos, localizados principalmente no núcleo dorsal da rafe (DRN);
 - Neurónios noradrenérgicos presentes no *locus coeruleus* (LC);
 - Neurónios colinérgicos, que se encontram na ponte.
- Outros sistemas:
 - Neurónios colinérgicos no prosencéfalo basal;
 - Neurónios histaminérgicos no núcleo tuberomamilar;
 - Neurónios de orexina/hipocretina no hipotálamo.

Na transição sono-vigília os neurónios de hipocretina são os primeiros a iniciar a sua atividade, estimulando os restantes sistemas. Por sua vez, estes sistemas estimulam o tálamo e/ou o córtex, o que resulta na ativação cortical e na inibição dos neurónios GABAérgicos ativos durante o sono, localizados nos núcleos preópticos ventrolateral e mediano (VLPO e MnPn).(3)

3.2.2 Mecanismos envolvidos no sono NREM

A compreensão dos mecanismos responsáveis pelo sono NREM é limitada, tendo sido demonstrada a atividade de apenas algumas áreas durante esta fase do sono.(3)

Segundo o conhecimento atual, os neurónios GABAérgicos dos núcleos mediano (MnPn) e ventrolateral (VLPO) da área preóptica do hipotálamo são responsáveis pelo início e manutenção do sono. Durante a vigília estes neurónios são inibidos por estímulos colinérgicos e noradrenérgicos. No início do sono, a maioria destes neurónios começa a disparar (originando a sonolência) em resposta aos estímulos homeostáticos (adenosina através dos receptores A_{2A} , entre outros) e circadiano (estímulo supraquiasmático), resultando na inibição dos sistemas responsáveis pela vigília, e causando a transição para o sono NREM. Ao longo da noite os estímulos excitatórios sobre os neurónios da área preótica sofrem uma redução gradual, culminando na reativação dos sistemas da vigília e, conseqüentemente, no despertar.(3)

Segundo Gallopin et al, a histamina e a hipocretina não modulam a atividade dos neurónios promotores do sono. A serotonina pode ter um efeito excitatório ou inibitório no VLPO.(6)

3.2.3 Mecanismos envolvidos no sono REM

O conhecimento atual da neurobiologia do sono REM permite estabelecer um modelo teórico que descreve os mecanismos responsáveis pelo mesmo: o sono REM inicia-se com a ativação dos neurónios glutamatérgicos PS-on (nome dado aos neurónios que disparam continuamente durante o sono paradoxal) no núcleo SLD (núcleo tegmental sublaterodorsal). Durante o sono NREM e a vigília estes neurónios PS-on são inibidos pelo tónus GABAérgico gerado nos neurónios PS-off localizados na substância cinzenta que envolve o aqueduto de Sylvius (vlPAG) e na parte dorsal do núcleo mesencefálico profundo (dDPMe). Estes neurónios Ps-off são ativados durante a vigília por neurónios de hipocretina e monoaminérgicos. O início do sono

REM ocorre através da ativação por mecanismos intrínsecos de neurónios PS-on GABAérgicos localizados na área hipotalâmica posterior lateral, no vlPAG e no núcleo reticular paragigantocelular dorsal (DPGi). Estes neurónios inativam os neurónios PS-off monoaminérgicos durante o sono paradoxal. Os neurónios PS-on ascendentes do SLD desinibidos induzem a ativação cortical através de projeções para os neurónios talâmicos em colaboração com neurónios colinérgicos de vigília e PS-on, e com neurónios glutamatérgicos do núcleo laterodorsal tegmental (LDT), do núcleo pedunculopontino tegmental (PPT), dos núcleos mesencefálicos e pontino reticulares, e do prosencéfalo basal. Neurónios PS-on SLD descendentes induzem a atonia muscular pelas suas projeções excitatórias para os neurónios pré-motores glicinérgicos, localizados nos núcleos reticular gigantocelular alfa e ventral, localizados na medula. A ativação dos sistemas de vigília resulta na terminação do sono REM, e estes mesmos sistemas inibem os neurónios PS-on GABAérgicos do vlPAG e DPGi.(3)

Como a duração do sono REM se relaciona negativamente com o ritmo metabólico, pode ser proposto que a atividade dos sistemas de vigília termina o sono paradoxal e restaura os parâmetros fisiológicos, como a termoregulação.(3)

3.3 Regulação do sono

A regulação do sono é explicada pelo modelo dos dois processos. Este estabelece a existência de dois mecanismos biológicos separados que interagem entre si e se equilibram: a homeostasia sono-vigília (ou processo S) e o ritmo circadiano (ou processo C). Juntos, estes mecanismos regulam a transição entre o sono e a vigília de forma sucessiva.(5)

3.3.1 Ritmo circadiano

O relógio circadiano é responsável por regular o horário do sono. A duração endógena deste horário é geneticamente determinada para aproximadamente 24h, e utiliza a luz ambiente como seu sincronizador mais influente. A fase circadiana é definida através de variáveis biológicas, das quais são exemplo os níveis de melatonina e a temperatura corporal.(5)

O núcleo supraquiasmático (SCN), na área preótica, gera sinais que influenciam diversos processos internos e resultam nos padrões circadianos. Em animais diurnos, os neurónios do SCN inibem os neurónios promotores do sono durante o dia e facilitam a sua atividade durante a noite.(5)

A melatonina é produzida pela epífise sob influência da luz solar, e também tem um papel fundamental na regulação do sono. O SCN é um dos seus alvos, resultando em mudanças de fase e na indução de sono.(5)

O ciclo sono-vigília está intimamente ligado ao ritmo circadiano da temperatura corporal.(5)

3.3.2 Homeostasia do sono-vigília

Homeostasia define-se como um conjunto de mecanismos reguladores que mantêm o equilíbrio interno dos organismos. A homeostasia do sono-vigília é um processo bioquímico em que há acumulação de substâncias hipnogénicas durante a vigília que geram “pressão” para dormir, “relembrando” o corpo da necessidade de dormir após um determinado tempo acordado. Durante a noite há uma diminuição dessas mesmas substâncias, com consequente decréscimo da intensidade do sono. Como tal, em qualquer indivíduo, quanto maior o período de vigília, maior a propensão para adormecer, e quanto mais tempo passado a dormir, maior a probabilidade de despertar.(5)

A profundidade do sono é traduzida pela atividade das ondas lentas no EEG (atividade δ , 0,5-4,5 Hz). Outros marcadores úteis incluem o limiar do despertar, a continuidade do sono (presença ou ausência de despertares), a atividade motora e a frequência cardíaca.(5)

Há maior predominância de ondas lentas no EEG no início da noite, diminuindo progressivamente ao longo do período de sono. A privação do sono resulta num aumento da atividade de ondas lentas na noite de recuperação, e a sesta diminui esta atividade no período de sono seguinte.(5)

Durante a vigília, o aumento das ondas *teta* é um marcador da “pressão” para dormir. Quanto mais preponderante a atividade *teta* na vigília, maior a atividade *delta* (ondas lentas) durante o sono.

Pensa-se que a base anatómica do processo S tenha origem em duas vias ascendentes de vigília, uma que se projeta para o tálamo, e outra que enerva o hipotálamo posterior e o prosencéfalo.(5)

Já foram identificadas diversas substâncias hipnogénicas: adenosina, óxido nítrico, citocinas, interleucinas e prostaglandinas. Os seus mecanismos de ação não estão bem estabelecidos, embora se reconheça o papel excitatório dos receptores A_{2A} da adenosina nos centros responsáveis pelo sono NREM.(5)

3.3.3 Relação entre o processo C e o processo S

O estímulo homeostático para dormir está presente durante o dia, mas é compensado pelo estímulo circadiano de vigília. Ao longo do dia vai aumentando a “pressão” para dormir e diminuindo o estímulo circadiano. No início da noite aumenta a produção de melatonina e o estímulo homeostático sobrepõe-se ao circadiano, abrindo o “sleep gate”.

Durante a noite o estímulo homeostático dissipa-se rapidamente e a produção de melatonina regulada pelo ritmo circadiano continua. No início da manhã cessa a secreção de melatonina e há um aumento progressivo da atividade do sistema de alerta circadiano, eventualmente atingindo o ponto em que este se sobrepõe ao homeostático, resultando no despertar e no reinício de todo o processo.(5)

3.3.4 Cronótipos do sono

A preferência individual pelo horário de sono é denominado cronótipo e tem, pelo menos em parte, uma base genética. Factores ambientais, o tempo total acordado, entre outros, também influenciam o tempo total e horário do sono.(5)

As mulheres têm tendência para ter um cronótipo caracterizado por maior atividade matinal, ao contrário da maioria dos homens. Esta diferença pode ser influenciada pelas hormonas reprodutoras, já que desaparece após os 50 anos de idade.(5)

A idade também influencia o cronótipo (discutido no próximo capítulo).

3.4 Alterações do sono com a idade

O sono não se mantém constante ao longo da vida. A duração e a arquitetura do sono mudam principalmente durante a infância, e a regulação do sono (Processos C e S) sofre alterações durante a adolescência e a idade adulta.(7)

Até aos dois meses de vida, o padrão do EEG e a organização do sono não são iguais aos do adulto. As fases do sono presentes nessa fase da vida são o sono ativo (equivalente ao sono REM), o sono silencioso (equivalente ao sono NREM) e o sono indeterminado (ausente na idade adulta). A transição para as fases clássicas do sono ocorre ao longo de várias semanas, e termina entre os 3-6 meses de idade.(7)

Durante o primeiro ano de vida, o tempo total de sono diminui de 16 para 13 horas. Neste período o sono REM também diminui de cerca de 50 para 30% do tempo total de sono, valor que se aproxima do observado na idade adulta.(7)

O ritmo circadiano estabelece-se progressivamente após o nascimento, o que resulta num processo de sincronização do horário de sono da criança com a luz ambiente.(7)

Relativamente à homeostasia do sono, a “pressão” para dormir acumula-se e dissipa-se mais rapidamente na criança, o que se traduz num horário de sono em que esta acorda cedo, sente necessidade de dormir a sesta, e se deita mais cedo que o adulto.(7)

Durante a adolescência o tempo total de sono diminui até que aos 17 anos atinge os valores da idade adulta, juntamente com as percentagens do sono REM e NREM. O tempo total de sono mais prolongado aos fins-de-semana nestas idades pode refletir a privação do sono ao longo da semana.(7)

Na idade adulta, o sono aos 25 anos é completamente diferente do sono aos 80. Com o passar dos anos há uma diminuição do tempo total de sono, e, mais importante, uma diminuição da eficiência do sono.(7) Enquanto que um adolescente tem uma eficiência do sono de 90-95%, um indivíduo de 70 anos apenas passa 80% do tempo total no leito a dormir.(8) Na arquitetura do sono há um aumento do sono superficial (N1 e N2) à custa do sono profundo (N3). O sono REM passa a ocorrer mais cedo, mas mantém a mesma percentagem. No hipnograma há maior fragmentação do sono com a idade.(7)

O horário do sono altera-se com o avançar da idade, sugerindo um enfraquecimento da regulação circadiana, que é demonstrado pela diminuição dos níveis de melatonina e pela degeneração do núcleo supraquiasmático. Os idosos levantam-se e deitam-se mais cedo, e passam menos tempo no leito. Outros factores que influenciam as alterações no horário de sono são a reforma (deixa de haver uma rotina diária), as sextas (aumentam a latência do sono de noite) e diminuição da acuidade visual, principalmente pela opacificação do cristalino que diminui a exposição à luz ambiente (a cirurgia às cataratas melhora a qualidade do sono). A homeostasia do sono não parece ser afectada pelo envelhecimento, havendo igual acumulação da “pressão” para dormir no adulto jovem e no idoso.(7)

3.5 Funções do sono

Vários estudos provam consistentemente que a privação do sono tem efeitos adversos ao nível cognitivo, fisiológico e neurofisiológico, com a capacidade para comprometer a sobrevivência do indivíduo. No entanto, a demonstração das funções do sono é difícil, o que resultou no desenvolvimento de diversas teorias para explicar as funções do sono, sem que nenhuma tivesse aprovação unânime pela comunidade científica.(9) Neste capítulo apresenta-se um resumo das principais teorias atualmente descritas.

3.5.1 Teoria da restituição cerebral

Uma das primeiras hipóteses sugeridas para justificar as perdas resultantes da privação do sono é a acumulação de substâncias nocivas ao longo da vigília, que seriam eliminadas durante o sono. Segundo esta teoria, o cérebro alteraria o seu funcionamento ao entrar no sono NREM de forma a facilitar a remoção de produtos neurotóxicos.(9)

A uridina e a glutatona oxidada acumulam-se no cérebro de ratos em privação de sono. Como a glutatona é um antioxidante, a sua saturação leva a uma acumulação de radicais livres de oxigénio que podem danificar a estrutura celular. A indução da oxidação do cérebro promove o sono e a privação do sono causa stress oxidativo (principalmente nas áreas talâmica, hipotalâmica e no hipocampo), o que fortalece a possibilidade do sono regular o stress oxidativo.(9)

Estudos em ratos demonstram que os níveis de beta-amilóide no fluído intersticial cerebral aumentam na privação aguda do sono e pela ação da orexina/hipocretina, o que sugere que desregulações no ciclo de sono-vigília contribuem para a patogénese da doença de Alzheimer. Sabe-se ainda que o sono natural em ratos facilita a remoção de beta-amilóide.(10)

3.5.2 Teoria da restituição do corpo

O sono desempenha funções que beneficiam não só o cérebro, mas também os restantes órgãos. Está bem estabelecida a relação entre a restrição do sono e o risco de síndrome metabólica. A síndrome metabólica consiste em anomalias cardiovasculares e metabólicas

(obesidade abdominal, resistência à insulina, HTA, dislipidemia e aterosclerose) e é um bom indicador do risco para doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2. Os potenciais mecanismos envolvidos na ligação entre a privação do sono e o risco de síndrome metabólica incluem a atividade dos neurónios de orexina, a utilização de glucose pelo cérebro, a hormona do crescimento e o cortisol, o equilíbrio simpático-vagal e a inflamação (a privação do sono causa um aumento dos marcadores inflamatórios).(9)

3.5.3 Sono, aprendizagem e memória

Vários estudos apoiam a hipótese que o sono promove os processos de aprendizagem e consolidação da memória. Estes processos são exemplos de plasticidade cerebral com reorganização das redes corticais e remodelação de redes sinápticas que ocorrem ao longo do ciclo sono-vigília. Atualmente dois modelos dominantes explicam os processos de consolidação de memória:

- Modelo do diálogo hipocampo-neocortical: de acordo com este modelo, a informação obtida recentemente é rápida e provisoriamente armazenada no hipocampo durante a vigília. Os níveis elevados de acetilcolina da vigília facilitam a codificação de nova informação e evitam a interferência de informação armazenada previamente. Com a transição para o sono, os níveis de acetilcolina diminuem, permitindo a transferência de informação do hipocampo para o cortex, facilitando o processo de consolidação. Na literatura recente a consolidação da memória tem sido associada principalmente com o sono NREM.
- Teoria da homeostasia sináptica: a aquisição de informação associa-se a um aumento da potenciação sináptica de populações neurológicas do cortex ligadas à aprendizagem, resultando na saturação sináptica e redução da plasticidade. Durante o sono NREM há um regresso das sinapses ao nível basal, com manutenção de vestígios das sinapses potenciadas, que refletem a memória recentemente adquirida. Todo este processo é local, não havendo transmissão de informação entre diferentes estruturas neuroanatómicas. Consequentemente esta teoria aplica-se mais a memórias independentes do hipocampo (ex: motoras).

Em ambas estas teorias a consolidação da memória ocorre no sono NREM, o que não tem em conta os dados comportamentais e neuroanatómicos funcionais adquiridos em vários estudos, sugestivos da participação do sono REM neste processo. Dois modelos que incluem o sono paradoxal são a hipótese do processo duplo, em que a consolidação das memórias declarativas ocorre no sono NREM e a das memórias processuais acontece durante o sono REM (na realidade alguns achados contradizem esta exclusividade), e a hipótese sequencial, que sugere a ocorrência de processos importantes para a consolidação da memória em sucessão, primeiro no sono NREM e depois no sono REM.(9)

3.5.4 Saúde mental

O sono tem um impacto importante na saúde mental. Michel Jouvet (1998) propôs que uma das funções do sono REM seria a preservação da individualidade psicológica. Isto ocorreria através do reforço ou apagamento de circuitos genéticos estimulados durante a vigília, o que evita que estes circuitos sejam alterados de tal forma pelos estímulos epigenéticos que resulte numa mudança da personalidade do indivíduo.(9)

Sabe-se que alterações na duração e arquitetura do sono podem levar ao aparecimento de distúrbios psiquiátricos como ansiedade e depressão. Um dos exemplos que reforça esta afirmação são as características do sono no idoso: a redução da percentagem do sono profundo, a fragmentação do sono, a insónia e os despertares precoces aumentam o risco do desenvolvimento de sintomas psiquiátricos.(9)

A base neurofisiológica da relação entre o sono e a saúde mental não está completamente esclarecida, mas existe a suspeita de alguns dos mecanismos responsáveis. Pensa-se que a atividade do córtex pré-frontal, que está alterada na privação do sono possa contribuir para a ocorrência de depressão. Um processo alternativo ou complementar é a diminuição da capacidade do cérebro para utilizar de forma adequada a serotonina com a restrição do sono, criando uma situação semelhante à depressão unipolar.(9)

3.6 Efeitos da privação do sono

A privação do sono tem um impacto no estado emocional, humor, cognição, saúde física e nas funções imunes, entre outros. Este capítulo tem como objectivo resumir estas alterações.

3.6.1 Estado emocional e humor

Existe uma relação importante entre a regulação do sono, as emoções e o humor. Esta pode ser observada na clínica das doenças psiquiátricas e distúrbios de humor (que tipicamente se associam a alterações no sono) e no aumento do risco para o desenvolvimento de depressão em indivíduos com insónia.(11)

Segundo Killgore¹², voluntários saudáveis em privação do sono desenvolvem estados de humor negativos, especialmente a sensação de perda de energia, confusão e o compromisso do processamento emocional (diminuição da tolerância à frustração e das capacidades de adaptação). A restrição do sono também resulta em reações amplificadas a estímulos emocionais negativos e positivos, que podem contribuir para a alteração da regulação do humor e da toma de decisões, e para o aumento de comportamentos de risco.

Sabe-se que a privação parcial e total do sono em doentes com depressão major pode ser usada como intervenção antidepressiva, embora este efeito não se mantenha ao longo do tempo e desapareça completamente com o sono de recuperação.(11)

3.6.2 Funções neurocognitivas

A privação total e parcial do sono prejudica principalmente a atenção mantida e a memória funcional.(13) Com a restrição do sono há uma lentificação geral da capacidade de resposta, e um pior desempenho em tarefas cognitivas que tem origem na fadiga e falta de motivação.(11) Achados indicam que características como o pensamento flexível, a tomada de decisões baseadas em nova informação e a revisão de planos são afectadas por períodos prolongados de vigília.(14) Como tal, há uma tendência para tomar decisões com base em informação pré-existente (processamento cognitivo estereotipado).

Existem indicações que os sistemas de função executiva do cérebro são capazes de compensar temporariamente os efeitos da privação do sono pela ativação de regiões alternativas do cérebro.(11)

3.6.3 Saúde física

Segundo o conhecimento atual, a restrição do sono tem efeitos deletérios nas vias endócrina, metabólica e imune, ao desencadear mecanismos biológicos que contribuem para a deterioração da saúde e incluem a obesidade, diminuição da tolerância à glucose, resistência à insulina, diabetes, vulnerabilidade cardiovascular e a doenças infecciosas, e hipertensão arterial.(11)

A privação do sono resulta num aumento da secreção de grelina (responsável pela sensação de fome) e por níveis reduzidos de leptina (sensação de saciedade). Ocorre um aumento do consumo calórico, que é responsável pela obesidade.(11)

A libertação da hormona do crescimento ocorre principalmente durante a noite, estimulando o crescimento muscular, a lipólise e a gliconeogénese. A privação do sono causa uma diminuição desta hormona, juntamente com o aumento dos níveis de cortisol durante a noite, e o aumento da atividade sináptica, o que causa a redução da tolerância à glucose.(11)

Com a amplificação da atividade do sistema nervoso simpático, há uma menor secreção de insulina e um aumento da pressão arterial e da vulnerabilidade cardiovascular (incluindo um risco aumentado de doença coronária ou AVC).(11)

O aumento dos marcadores de inflamação e as alterações no transcriptoma relacionado com o sistema imune são mecanismos fisiopatológicos que podem ser responsáveis pelo aumento do risco de infecções com a restrição do sono.(11)

4. Terapêuticas farmacológicas que afetam o sono

Os ciclos de sono-vigília são regulados através de uma interação complexa de redes de neurónios, com envolvimento de múltiplos neurotransmissores. Fármacos que interferem com a ação destes neurotransmissores podem causar alterações quantitativas ou qualitativas do sono.(15) Segue-se uma descrição geral dos efeitos ao nível do sono de medicações usadas frequentemente por médicos das várias especialidades.

4.1 Antidepressivos

Os antidepressivos são psicofármacos frequentemente prescritos. Segundo dados do Eurobarómetro 2010, quando questionada acerca da utilização de antidepressivos (pelo menos uma vez no ano anterior), cerca de 7,5% da amostra populacional de 27 países europeus respondeu de forma positiva. Portugal foi o país com maior percentagem de respostas positivas, com 15,7%, mais do dobro da média europeia. De entre estes utilizadores de antidepressivos, 60% referiram tomar antidepressivos de forma regular (em Portugal foram 70%).(16)

A terapêutica medicamentosa usada em doenças psiquiátricas pode ser benéfica ou prejudicial para o sono, não só por ações nas vias responsáveis pelo sono, mas também como efeito secundário do tratamento do distúrbio psiquiátrico em si, que frequentemente está na origem da destabilização do sono. Os efeitos deste grupo de fármacos no sono dependem não só do tipo de antidepressivo, mas também da dose, da fase da doença em que é administrado, e da duração do tratamento. Como tal, os antidepressivos ativadores tendem a ter efeitos negativos no sono a curto prazo, enquanto que os sedativos melhoram o padrão de sono numa fase inicial, mas, com o resolver da sintomatologia, podem tornar-se problemáticos pela sonolência excessiva.(17)

O impacto de vários medicamentos psiquiátricos no sono levou à prática empírica de os utilizar no tratamento de insónias sem qualquer relação com doenças psiquiátricas, recorrendo-se nestes casos a doses baixas.(17)

4.1.1 Antidepressivos tricíclicos

Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) têm múltiplos mecanismos de ação relevantes para o sono. Os dois mais importantes são o bloqueio da recaptção de noradrenalina e serotonina.(15)

Os fármacos com perfil de seletividade para o bloqueio da recaptção de noradrenalina produzem um padrão de alerta no EEG e prolongam a latência do sono, aumentam o número

de despertares e reduzem o tempo total de sono. Nestes incluem-se a desipramina e a protriptilina.(15,18)

Os ADTs com efeito mais marcado ao nível da serotonina tendem a ter uma ação sedativa, com diminuição da latência do sono, aumento do tempo total de sono e aumento do sono NREM. A amitriptilina, nortriptilina, doxepina e clomipramina pertencem a este grupo.(15,18)

Os ADTs no geral diminuem o tempo total do sono REM e prolongam a sua latência. A noradrenalina e a serotonina causam a terminação do sono REM, o que significa que este efeito supressor do REM pode ter origem no aumento da transmissão monoaminérgica. (18) A clomipramina é particularmente potente nesta inibição, enquanto que a trimipramina não suprime o REM porque não é bloqueador da recaptção de serotonina. Há uma redução da supressão do REM pelos ADTs com o passar do tempo, mas nunca regressa aos valores basais. A retirada abrupta destes medicamentos causa insónia e “rebound” do sono REM.(15)

Outros mecanismos de acção dos ADTs são o bloqueio dos receptores H1 da histamina, alfa1-adrenérgicos e muscarínicos da acetilcolina, que podem causar indução e manutenção do sono e/ou fortalecer os efeitos de sonolência diurna.(15,18)

A exacerbação de movimentos periódicos dos membros inferiores e o agravamento do distúrbio comportamental do sono REM em indivíduos susceptíveis são possíveis com o uso de ADTs.(15)

4.1.2 Inibidores da monoamina oxidase

A fenelzina e a tranilcipromina são inibidores clássicos da MAO e inibem de forma irreversível a MAO-A e a MAO-B. Podem causar insónia, com aumento da latência e diminuição da eficiência do sono, sonolência diurna e supressão significativa do sono REM. Ocorre “rebound” do sono REM com a descontinuação destes fármacos.(19)

A moclobemida inibe de forma seletiva e reversível a MAO-A. Raramente causa insónia e associa-se a uma inibição do REM menos marcada do que os IMAOs tradicionais.(19)

A supressão do REM pelos IMAOs aparece mais tardiamente do que com os ADTs e os ISRS.(19)

4.1.3 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são provavelmente os antidepressivos mais prescritos no tratamento da depressão por apresentarem menos efeitos adversos. Consideram-se ativadores, causando menos frequentemente sonolência diurna do que outros antidepressivos. Dados baseados em ensaios clínicos em indivíduos com doença psiquiátrica a tomar ISRS indicam que há uma prevalência média de aparecimento de insónia em 17% dos casos, em comparação com 9% no grupo de placebo, e de sonolência diurna em 16%, em contraste com os 8% dos indivíduos a quem foi dado placebo. Estudos em indivíduos saudáveis têm resultados inconsistentes.(15,17,18,20)

Vários estudos em doentes a tomar ISRS relatam situações com melhoria subjetiva do sono. Pensa-se que isto se deva ao mecanismo antidepressivo do medicamento, que anula os sintomas de insónia associados à doença psiquiátrica.(20)

O mecanismo de ação dos ISRS, tal como nome indica, é a inibição seletiva da recaptção da serotonina. Esta resulta num aumento da transmissão serotoninérgica, que desregula o sono através dos efeitos nos diferentes receptores 5-HT. Diversos estudos que usaram fármacos agonistas dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1D} demonstraram uma diminuição do sono REM, e do receptor 5-HT₂ relataram inibição do sono profundo. Dados limitados indicam que os receptores 5-HT₃ reduzem tanto o sono profundo como o REM. Estes efeitos traduzem-se no estudo polisonográfico por fragmentação do sono, aumento da latência do sono NREM e REM, e diminuição do sono REM.(15,18)

Outros efeitos adversos incluem o aparecimento de distúrbio comportamental do sono REM e agravamento de movimentos dos membros inferiores durante o sono.(15)

4.1.4 Inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina

Estes antidepressivos são ativadores, tal como os ISRS, causando fragmentação do sono, e aumento da latência e supressão do sono REM.(17)

4.1.5 Trazodona

A trazodona é um inibidor fraco da recaptção de serotonina e antagonista dos receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1C}, 5-HT₂, H₁ histaminérgico e adrenérgico α 1. O antagonismo destes receptores justifica os seus efeitos no sono: aumento do tempo total e continuidade do sono e do sono profundo. É prescrita frequentemente para o tratamento de insónia em doentes que não estão deprimidos. O doente que toma trazodona deve ter alguma cautela devido ao aparecimento de sonolência e sedação diurnas, mesmo em doses baixas.(15,18)

4.1.6 Bupropiona

Este antidepressivo tem efeitos negligentes na neurotransmissão serotoninérgica e bloqueia de forma seletiva a recaptção pré-sináptica de dopamina e noradrenalina. O consequente aumento moderado da neurotransmissão da dopamina e noradrenalina causa insónia em alguns casos. Na polisonografia pode ocorrer aumento do sono profundo e do sono REM e diminuição da latência do sono REM.(18)

4.1.7 Mirtazapina

A mirtazapina tem como mecanismos de ação o bloqueio dos receptores α 2 adrenérgicos, H₁ histaminérgicos, 5-HT₂ e 5-HT₃.

Associa-se a sonolência diurna e ganho de peso significativo (que pode levar a apneia obstrutiva do sono). Causa um aumento da eficiência do sono, com aumento do sono profundo e diminuição dos despertares. Aumenta também o tempo total de sono e diminui a latência do sono. Não afecta o sono REM.(15,18)

4.1.8 Lítio

O lítio aumenta a síntese e a concentração de serotonina e reduz a atividade da noradrenalina e dopamina. Não altera o tempo total de sono, mas reduz o número de despertares e aumenta o sono profundo. Tem um efeito supressor do sono REM e atrasa os ritmos circadianos. Interage com outros hipnóticos, causando sedação e confusão. Pode agravar a sintomatologia do síndrome das pernas inquietas.(15,21)

4.2 Antipsicóticos

Os antipsicóticos são utilizados em diversas doenças mentais, como esquizofrenia e outras psicoses. Também se usam no tratamento de sintomas comportamentais na demência. Nas últimas décadas tem havido um aumento do uso de antipsicóticos a nível mundial. Através do estudo ARITMO (que juntou dados de 5 países europeus) concluiu-se que numa amostra de 26.889.720 pessoas, 851.717 receberam pelo menos uma prescrição para antipsicóticos durante o período do estudo (1996-2010).(22) Em Portugal, um relatório de 2013 concluiu que numa amostra de 2217 mulheres, 3% utilizaram antipsicóticos nos 12 meses anteriores, e 1,7% de 1632 homens. O uso de antipsicóticos em Portugal é semelhante ao dos restantes países europeus.(23)

A maioria dos doentes com esquizofrenia sofre distúrbios do sono, como insónia e alteração do ritmo circadiano. Na polisonografia, estes doentes apresentam uma diminuição da eficiência do sono e diminuição da latência do sono REM. Assim sendo, os antipsicóticos melhoram a qualidade do sono ao reduzirem os sintomas psicóticos.(15)

Tanto os antipsicóticos típicos como os atípicos são sedativos, provavelmente por atuarem como antagonistas histaminérgicos, serotoninérgicos e α 1 adrenérgicos. A inibição potente dos receptores D_2 da dopamina, e de outros receptores dopaminérgicos, como o D_1 e o D_4 , que é um efeito de classe dos antipsicóticos, também pode contribuir para estes efeitos sedativos. O grau de sedação varia com os diferentes antipsicóticos e parece estar relacionado com a respectiva potência clínica. Entre os antipsicóticos atípicos, o haloperidol é considerado ligeiramente sedativo e a clorpromazina produz sedação moderada a intensa. Dentro dos atípicos, a clozapina causa sedação marcada, a quetiapina e a olanzapina sedação moderada, e a risperidona, a ziprasidona e o aripiprazol sedação ligeira.(15,18)

O antagonismo dopaminérgico pode induzir ou agravar o síndrome das pernas inquietas. O ganho de peso como efeito secundário pode resultar em apneia obstrutiva do sono.(15)

Na polisonografia (15,18):

- Haloperidol, tiotixeno e clonazepina: aumento do tempo total de sono, diminuição dos despertares, diminuição da latência do sono;
- Olanzapina: aumento da continuidade do sono, diminuição dos despertares, aumento do sono profundo;

- Risperidona: aumento da continuidade do sono, diminuição dos despertares, aumento do sono profundo, supressão do sono REM;
- Quetiapina: diminuição da latência do sono, aumento da continuidade do sono, aumento do tempo total de sono, aumento da fase 2 NREM;
- Zisperidona: aumento do tempo total de sono, aumento da eficiência do sono, aumento da fase 2 NREM, aumento do sono profundo, diminuição dos despertares, aumento da latência do sono REM, diminuição do sono REM.

4.3 Hipnóticos sedativos

Os hipnóticos sedativos incluem as benzodiazepinas, barbitúricos e hipnóticos não benzodiazepinas. Entre estes, as benzodiazepinas são os mais prescritos, tendo substituído os barbitúricos devido aos seus efeitos secundários significativos e potencial para abuso.

Um dos problemas tanto das benzodiazepinas como fármacos não benzodiazepinas é o risco de dependência, já que reduções da dose ou desenvolvimento de tolerância podem desencadear quadros de abstinência.(24) A probabilidade de dependência aumenta com doses mais elevadas e com moléculas de maior potencial ansiolítico, de actuação mais rápida e de menor tempo de circulação sanguínea dos seus metabolitos activos. Estes tipo de fármaco é mais utilizado no tratamento de distúrbios de ansiedade, e é o tipo de benzodiazepina mais prescrito em Portugal (num relatório de 2013, entre os nove países europeus incluídos, Portugal apresentava a incidência anual de distúrbios de ansiedade mais elevada).(23) Portugal também se mantém há vários anos como o país europeu com mais elevado consumo de benzodiazepinas (outros países recorrem muitas vezes a antidepressivos ou psicoterapia como alternativas).(23)

As benzodiazepinas e não-benzodiazepinas devem ser tomadas durante períodos curtos, no entanto vários factores contribuem para que este consumo se torne crónico, aumentando a probabilidade de dependência. Entre estes factores incluem-se a forma de atuação e o conhecimento de quem prescreve, a inexistência real ou percecionada de alternativas viáveis, e a influência do próprio doente.(25) O impacto desta cronicidade no sono traduz-se pela indução de sono pouco repousante, com um perfil electroencefalográfico anómalo.(23)

Para evitar ao máximo os sintomas de abstinência, a descontinuação deste tipo de fármaco deve ser feita de forma progressiva e recorrendo a estratégias flexíveis que sejam aceites tanto pelo clínico como pelo doente. Os sintomas de abstinência relacionados com o sono que aparecem durante o desmame incluem insónias e pesadelos.(24)

4.3.1 Benzodiazepinas

O seu mecanismo de ação é a ligação de forma não seletiva a subunidades do GABA_A. Este canal, quando ativo, permite a entrada de iões de cloro na célula e, conseqüentemente, a hiperpolarização da mesma. Este mecanismo de ação é responsável não só pelo efeito hipnótico, mas também por outros efeitos adversos, como sedação diurna, diminuição da

capacidade cognitiva, amnésia anterógrada, ataxia, relaxamento muscular e dependência.(26)

As benzodiazepinas só têm efeito hipnótico se o seu nível no cérebro e fluído cerebrospinal estiver acima de um determinado valor, que difere para cada benzodiazepina. Este valor depende principalmente da farmacocinética, mas também do ciclo sono-vigília, ritmo circadiano e da tolerância (que ocorre após algumas semanas). O uso de cada benzodiazepina depende da sua duração de ação. O triazolam, midazolam, flunitrazepam, e diazepam têm uma duração de ação curta e são usados na indução do sono, o temazepam, lormetazepam e oxazepam têm uma duração intermédia e são usados na indução e manutenção do sono, e o flurazepam, nitrazepam, clorazepato, clonazepam e quazepam uma duração longa e usam-se na manutenção do sono e para os despertares precoces com ansiedade.(15,21)

As benzodiazepinas de ação curta têm maior probabilidade de causar fragmentação do sono na parte final da noite, amnésia anterógrada e insónia “rebound”. As de duração de ação mais longa, causam sonolência diurna e efeitos cognitivos.(15)

Pode ocorrer “rebound” do sono REM com a descontinuação da benzodiazepina. Deve diminuir-se de forma progressiva a dose e evitar a retirada abrupta do fármaco para evitar os sintomas de abstinência. A sedação e relaxamento muscular podem afectar a respiração durante a noite em indivíduos susceptíveis.(15,21)

Na polisonografia as benzodiazepinas causam aumento do tempo total de sono e da fase 2 do NREM, diminuição da latência do sono, dos despertares e da fase 3 NREM, e supressão do sono REM, com aumento do seu tempo de latência e diminuição da sua duração.(15,27)

4.3.2 Barbitúricos

Os barbitúricos atuam num local do receptor GABA diferente das benzodiazepinas, e prolongam o tempo de abertura do canal de cloro. Em doses suficientemente altas os barbitúricos podem ser simpaticomiméticos, abrindo diretamente os canais. Têm ainda outros mecanismos de ação, como a depressão do ácido glutâmico através da ligação ao receptor AMPA, que contribuem para os seus efeitos secundários.(26)

Estes fármacos podem causar sedação e induzir o sono, com base na dose, susceptibilidade individual e interação com outros medicamentos.(21)

O seu padrão na polisonografia é semelhante ao das benzodiazepinas, com diminuição da latência do sono e da fase 3 do sono NREM, supressão do sono REM e aumento da fase 2 NREM. Normalmente não são utilizados como hipnóticos devido aos seus efeitos secundários, incluindo depressão respiratória dependente da dose.(21)

4.3.3 Hipnóticos não benzodiazepinas

Estes hipnóticos diferem estruturalmente das benzodiazepinas. Ligam-se seletivamente à subunidade $\alpha 1$ do receptor GABA_A e apresentam um efeito sedativo semelhante ao das benzodiazepinas, embora com menos efeitos adversos, incluindo menor risco de dependência e insónia “rebound”.(15,21)

O zaleplom tem uma duração de ação ultracurta, sendo mais indicado para induzir o sono. Não aumenta o tempo total de sono, reduzindo apenas a latência do sono. Em doses elevadas pode diminuir o sono REM.(21)

O zolpidem é o mais utilizado dos trêz e tem uma duração de ação curta. Aumenta o tempo total e a eficiência do sono, e preserva a arquitetura do sono.(15)

O zopiclone tem uma duração de ação intermédia, podendo causar sedação diurna, especialmente em doses altas. Também aumenta o tempo total e continuidade do sono, para além de reduzir a fase 1 NREM.(21)

4.4 Melatonina exógena

A melatonina atua no núcleo supraquiasmático. Também tem efeitos sedativos independentes da sua acção no SCN. A melatonina exógena sobrepõe-se à melatonina endógena, adiantando a próxima fase do sono. Também aumenta a produção de melatonina endógena, sendo este efeito mais potente durante a noite. Quando é tomada a meio do dia mantém os seus efeitos sedativos, mas tem pouca influência no ritmo circadiano ou no tempo total de sono.(21)

Pode ser útil nos idosos, em que os níveis de melatonina endógena são mais reduzidos.

4.5 Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes têm como mecanismo de ação o aumento da atividade do GABA (ex: valproato de sódio e tiagabina) ou bloqueio dos canais de cálcio, inibindo a despolarização dos neurónios (ex: fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, topiramato).(21)

A maioria destes fármacos causa sedação, especialmente quando usados em combinação.

Entre os fármacos que podem ter este efeito incluem-se a carbamazepina, o valproato, a fenitoína, a gabapentina, lamotrigina, o levetiracetam, o topiramato, a pregabalina e a tiagabina. A lamotrigina, felbamato e etossuximida podem ter insónia como efeito adverso.

A gabapentina e a lamotrigina parecem aumentar o sono REM quando adicionados a outros antiepiléticos. A gabapentina é eficaz no tratamento do síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos do sono, aumentando a qualidade do sono nestes doentes.(15,18,21)

Na polisonografia (15,18,21):

- Gabapentina: aumento do sono REM e diminuição dos despertares em doentes epiléticos;
- Pregabalina: aumento do sono profundo e da latência do sono, diminuição do REM e dos despertares;
- Tiagabina: aumento do sono profundo e da continuidade do sono em indivíduos saudáveis;
- Valproato de sódio: aumento do tempo total de sono, redução da latência do sono. Efeito negligenciável na arquitetura do sono;

- Fenitoína: reduz a latência do sono, pode reduzir o sono REM e causa um aumento transitório na duração do sono NREM;
- Carbamazepina: reduz sono REM, aumenta continuidade do sono e o sono NREM.

4.6 Antiparkinsónicos

A sonolência diurna e o distúrbio do sono são inerentes à doença de Parkinson e podem ter como causa movimentos periódicos dos membros inferiores, distúrbio comportamental do sono REM, apneia do sono, depressão ou demência.(15)

Tanto os antiparkinsónicos dopaminérgicos como os colinérgicos podem induzir sonolência. Os dopaminérgicos podem provocar sonhos vívidos/pesadelos. A levodopa em doses baixas melhora o sono em doentes com Parkinson, mas em doses altas prejudica-o. Os agonistas da dopamina por vezes causam insónia e/ou crises de sono (semelhantes às que ocorrem na narcolepsia).(28,29)

4.7 Opiáceos

Os opiáceos atuam em receptores presentes no tronco cerebral e no sistema nervoso periférico.(15)

A administração aguda de morfina prejudica o sono, fragmentando-o e reduzindo o sono delta e o sono REM. Com o seu uso crónico, o REM mantém-se reduzido e os despertares aumentados.(15) A redução do sono REM depende da dose, enquanto que a diminuição do sono profundo ocorre mesmo em doses baixas.(30)

O uso crónico de metadona não afecta a estrutura do sono, diminuindo apenas o estado de vigília.(15)

A fadiga e sonolência são observados com o uso crónico de opiáceos, que também pode levar a apneias centrais (mais com a metadona do que com a morfina).(15)

É preciso ter em conta que a própria dor afecta o sono, o que pode significar que o uso de opióides no alívio da dor tem um potencial efeito positivo nestes doentes.(30)

4.8 Anti-histamínicos

Os antagonistas dos receptores H₁ dividem-se nos de 1ª e 2ª gerações. Os de 1ª geração (hidroxizina, difenidramina, doxilamina, clorfeniramina, clemastina e prometazina) são lipofílicos (atravessam facilmente a barreira hematoencefálica) e têm baixa seletividade (podem bloquear receptores muscarínicos e adrenérgicos), causando por isso sedação e sonolência diurna. Diminuem a latência do sono e aumentam a sua continuidade. Os de 2ª geração são hidrofílicos, apenas apresentando efeitos sedativos em doses altas.(15,21)

Os antagonistas do receptor H_2 incluem a cimetidina, ranitidina e mirtazapina. Não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica e podem causar insônia ou sedação. A cimetidina aumenta o sono profundo.(21)

4.9 Terapêutica cardiovascular

Os beta-bloqueantes lipofílicos (propranolol e metoprolol) e hidrofílicos (atenolol) podem causar sedação, embora os lipofílicos o façam com mais regularidade. Estes fármacos também reduzem o sono REM.(31)

Entre os antagonistas alfa 1, a prazosina e a terazosina têm efeitos sedativos.

A clonidina, um antagonista alfa 2, reduz a latência do sono e suprime o sono REM.(15)

4.10 Teofilina e cafeína

A teofilina é uma dimetilxantina e a cafeína uma trimetilxantina. As xantinas atuam como antagonistas dos receptores da adenosina no sistema nervoso central. A cafeína tem um efeito mais marcado a este nível do que as restantes xantinas.(15,21)

As xantinas reduzem o tempo total de sono, aumentam a latência do sono, diminuem o sono profundo e suprimem o sono REM. Causam insônia, particularmente se administradas ao final do dia, nos idosos, ou em doses maiores que 500 mg. Desenvolve-se tolerância com o uso.(21)

4.11 Anfetaminas e metilfenidato

As anfetaminas aumentam a atividade da serotonina, noradrenalina e dopamina nas sinapses ao inibirem a sua recaptção e aumentarem a sua secreção. Os efeitos ativadores das anfetaminas devem-se provavelmente à sua ação sobre a noradrenalina e serotonina, embora a dopamina também possa contribuir para este processo.(15,21)

O metilfenidato é estruturalmente semelhante às anfetaminas. Tem mais efeitos secundários no sistema nervoso simpático que as anfetaminas.(21)

Estes fármacos reduzem o tempo total de sono, aumentam a latência do sono, aumentam a latência do sono REM e diminuem a sua duração. Também fragmentam o sono e, se tomados ao final do dia, dificultam a capacidade para adormecer.(15,21)

4.12 Modafinil

O mecanismo de ação do modafinil não está bem estabelecido. É usado no tratamento da narcolepsia por influenciar a atividade dos neurónios da orexina/hipocretina, promovendo a vigília. Tem um efeito reduzido no sono se administrado no início do dia, mas pode causar

insónia quando tomado à noite. É mais usado do que as anfetaminas por ter menos efeitos adversos e menos potencial para abuso.(15,21)

4.13 Corticóides

Os receptores esteróides em diferentes áreas do cérebro participam na regulação de diversos neurotransmissores, incluindo a serotonina e a dopamina. A ação dos corticóides a nível do sistema nervoso central pode causar insónia, embora este efeito seja menos frequente do que os efeitos adversos mais conhecidos dos corticóides. Dependendo da dose, a corticoterapia também pode provocar distúrbios psiquiátricos (como depressão, mania e psicose), que por si só afectam o sono.(32)

Os corticóides são ativadores, reduzindo o tempo total de sono e aumentando os despertares. Podem diminuir ligeiramente o sono REM e aumentar a fase 2 NREM. Estes efeitos são provavelmente mediados pelas interações com as citocinas.(32)

5. Discussão

O sono é um processo biológico essencial para a saúde. Nos últimos anos tem havido uma expansão significativa da investigação clínica e pré-clínica nesta área e o conhecimento atual indica que o sono é fundamental para a aprendizagem, memória, saúde mental e física, e para o funcionamento normal do ser humano. As perturbações do sono incluem insónia, hipersónia, distúrbios respiratórios do sono, distúrbios do movimento, distúrbios do ritmo circadiano e parassónias, que, quando presentes, causam frequentemente sonolência diurna com impacto negativo nas funções psicossociais e vocacionais, e na segurança pessoal e pública (aumento do número de acidentes, especialmente envolvendo veículos motorizados). A sonolência é um problema de saúde pública particularmente importante em profissões de risco, como motoristas e profissionais de saúde (entre outros).(33)

Diversos fármacos, sobretudo psicofármacos, interferem no sono de forma direta (através de neurotransmissores ou receptores com impacto no sono) ou indireta, a maioria dos quais são descritos nesta monografia. O papel dos clínicos na gestão dos fármacos que afetam o sono divide-se em três partes: prevenção, monitorização/intervenção e tratamento de distúrbios do sono.

A prevenção traduz-se pela adequação da prescrição farmacológica para qualquer tipo de doença. Na presença de alternativas viáveis, deve evitar-se a escolha de fármacos que influenciem o sono. Caso isso não seja possível, deve optar-se por doses com o mínimo possível de efeitos adversos e por horários de administração adaptados ao fármaco (ex: toma de antidepressivos ativadores durante a manhã).

Na monitorização/intervenção faz-se a revisão da terapêutica farmacológica (sem esquecer a possibilidade de automedicação, frequentemente ocultada pelo doente) de forma programada ou quando existem queixas de distúrbios do sono. Nos doentes que apresentam distúrbios do sono, mesmo que o doente utilize fármacos que podem estar na sua origem, devem excluir-se outras etiologias. Na presença de fármacos que afetam o sono, sempre que possível ou necessário, remove-se o fármaco, substitui-se por um medicamento que não afete o sono, reduz-se a dose e/ou adequa-se o horário de administração. Ter sempre em conta que o sono é influenciado não apenas por psicofármacos, mas também por fármacos de outras classes (ex: beta-bloqueantes, corticóides, etc.)

Alguns fármacos podem ser utilizados no tratamento farmacológico de distúrbios do sono. No tratamento da insónia crónica (o distúrbio de sono mais prevalente) pode recorrer-se a benzodiazepinas, fármacos não benzodiazepinas e alguns antidepressivos por períodos curtos. No entanto, deverá ser feito ensino de hábitos de higiene do sono, para além de realizar terapia cognitivo-comportamental para aumentar a eficácia do tratamento. No final do tratamento com benzodiazepinas e fármacos não benzodiazepinas deve ser feito o desmame lentamente para evitar sintomas de abstinência e/ou recidiva da insónia. Na narcolepsia

utilizam-se fármacos ativadores (como o metilfenidato e modafinil) de forma crónica para combater os episódios de sonolência incontrolável. Existem opções farmacológicas para o tratamento da maioria dos restantes distúrbios do sono (ex: ropinirole no síndrome das pernas inquietas, clonazepam no distúrbio comportamental do sono REM, etc.).(34,35)

Como conclusão, esta monografia serve como uma revisão do sono e da forma como a farmacologia o pode afectar. A compreensão desta matéria e da maneira como se pode intervir para promover a qualidade do sono é uma ferramenta útil para médicos de todas as especialidades, e a educação dos clínicos nesta área é fundamental para combater a iatrogenia farmacológica do sono, permitindo uma melhoria da saúde e da qualidade de vida da população geral.

6. Referências Bibliográficas

1. Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, Ayas NT, Strohl KP, Gojal D, Malhotra A. An Official American Thoracic Society Statement: The Importance of Healthy Sleep. Recommendations and Future Priorities. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2015 Jun 15;191(12):1450-8.
2. Center for Disease Control. Short Sleep Duration Among US Adults [Internet]. 2017 [updated 2017 May 2; reviewed 2017 May 2]. Available from: https://www.cdc.gov/sleep/data_statistics.html
3. Luppi PH, Amantidis A, Fort P. *Sleep Medicine Textbook*. European Sleep Research Society; 2014. Section A, Chapter 1, The neurophysiology and neurobiology of sleep; p. 3-11.
4. Rente P, Pimentel T. *A Patologia do Sono*. Lidel - edições técnicas, lda; 2004. Chapter 1, Introdução; p. 1-16.
5. Dogaš Z, Pecotić R, Valić M. *Sleep Medicine Textbook*. European Sleep Research Society; 2014. Section A, Chapter 2, Regulation of sleep and wakefulness; p. 3-25.
6. Gallopin T, Fort P, Eggerman E, Cauli B, Luppi PH, Rossier J, Audinat E, Mühlethaler M, Serafin M. Identification of sleep-promoting neurons *in vitro*. *Nature* 2000, 404:992-95.
7. Olini N, Huber R. *Sleep Medicine Textbook*. European Sleep Research Society; 2014. Section A, Chapter 7, Ageing and sleep: sleep in all stages of human development; p. 73-82.
8. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 2004, 27:1255-73.
9. Peigneux P, Leproult R. *Sleep Medicine Textbook*. European Sleep Research Society; 2014. Section A, Chapter 4, Theories on the functions of sleep; p. 39-48.
10. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013, 342:373-77.
11. Landolt HP, Sousek A, Holst SC. *Sleep Medicine Textbook*. European Sleep Research Society; 2014. Section A, Chapter 5, Effects of acute and chronic sleep deprivation; p. 49-61.
12. Killgore WDS. Effects of sleep deprivation on cognition. *Human Sleep and Cognition, Part I: Basic Research*, col 185. Elsevier, New York, 2010:105-29.
13. Lo JC, Groeger JA, Santhi N, Arbon EL, Lazar AS, Hasan S, von Schantz M, Archer SN, Dijk DJ. Effects of partial and acute total sleep deprivation on performance across cognitive domains, individuals and circadian phase. *PLoS ONE* 2012, 7:e45987.

14. Harrison Y, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision-making: a review. *Journal of Experimental Psychology*. 2000, 6:236-49.
15. Roux FJ, Kryger MH. Medication effects on Sleep. *Clinical Chest Medicine*. 2010 Jun;31(2):397-405.
16. Lewer D, O'Reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S. Antidepressant use in 27 European countries: associations with sociodemographic, cultural and economic factors. *The British Journal of Psychiatry* 2015; 207:221-226.
17. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Current Psychiatry Reports* 2017;19(9):63.
18. DeMartinis NA, Winokur A. Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets* 2007 Feb;6(1):17-29.
19. Mayers AG, Baldwin DS. Antidepressants and their effect on sleep. *Human Psychopharmacology* 2005 Dec;20(8):533-59.
20. Aarts N, Zuurbier LA, Noordam R, Hofman A, Tiemeier H, Stricker BH, Visser LE. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Sleep Quality: A Population Based Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016 Jul 15;12(7):989-95.
21. Shneerson JM. *Handbook of Sleep Medicine*. Blackwell Science Ltd; 2000. Chapter 3, Drugs and Sleep; p. 33-58.
22. Oteri A, Mazzaglia G, Pecchioli S, Molokhia M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Poluzzi E, De Ponti F, Garbe E, Schink T, Herings R, Bezemer ID, Sturkenboom MCJM, Trifirò G. Prescribing pattern of antipsychotic drugs during the years 1996-2010: a population-based database study in Europe with a focus on torsadogenic drugs.. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2016 Aug;82(2):487-87.
23. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn?. *Addiction*. 2011;106(12):2086-109.
24. Carvalho A. Depressão e outras perturbações mentais comuns: enquadramento global e nacional e referência de recursos em casos emergentes. *Direção Geral de Saúde*, 2017.
25. Pollman AS, Murphy AL, Bergman JC, Gardner DM. Deprescribing benzodiazepines and Z-drugs in community-dwelling adults: a scoping review. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2015, July, 04;16:19.
26. Katzung BG, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 13thed New York: McGraw Hill-Lange; 2015. Section V, Chapter 22, Sedative-Hypnotic Drugs.
27. Seda G, Tsai S, Lee-Chiong T. Medication effects on sleep and breathing. *Clinical Chest Medicine* 2014 Sep;35(3):557-69.
28. Kales A. *The Pharmacology of Sleep*. Springer; 1995. Chapter 16, Neuroleptics, Antihistamines and Antiparkinsonian Drugs: Effects on Sleep; p443-456.
29. ACCP. *ACCP 2008 Sleep Medicine Board Review Syllabus Book*. American College of Chest Physicians; 2008. Chapter 6, Medication Effects on Sleep; p117-134.
30. Dimsdale JE, Norman D, DeJardin D, Wallace MS. The effects of opioids on sleep architecture. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2007 Feb 15;3(1)_33-6.

31. Huffman JC. Neuropsychiatric consequences of cardiovascular medications. *Dialogues Clinical Neuroscience* 2007 Mar;9(1):29-45.
32. Ciriaco M, Ventrice P, Russo G, Scicchitano M, Mazzitello G, Sicchitano F, Russo E. Corticosteroid-related central nervous system side effects. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 2013 Dec;4(Suppl1):S94-S98.
33. Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Chan MS, Chung EW, Lin WL. Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Family Practice* 2017 Nov 29.
34. Riemann D, Baglioni C, Basseti C, Bjorvatn B, Grosej LD, Ellis JG, Espie CA, Borreguero DG, Gjerstad M, Gonçalves M, Hertenstein E, Fröjmark MJ, Jennum PJ, Leger D, Nissen C, Parrino L, Paunio T, Pevernagie D, Verbraecken J, Weeß HG, Wichniak A, Zavalko I, Arnardottir ES, Deleanu OC, Strazisar B, Zoetmulder M, Spiegelhalder K. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *Journal of Sleep Research* 2017 Dec;26(6):675-700.
35. Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown TM, 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 1;30(12):1705-1711.