

# Ciclo sono-vigília – uma abordagem fisiológica e farmacológica

*Solange de Azevedo Melo Coutinho<sup>1</sup>*

*Denise Ribeiro Santos das Chagas<sup>2</sup>*

**Resumo:** O objetivo desse capítulo é discutirmos aspectos relevantes da fisiologia e da farmacologia do ciclo sono-vigília. É dada ênfase na neurotransmissão e sua modulação farmacológica. As áreas do SNC responsáveis pela determinação da vigília, do sono REM e do sono não REM são discutidas, assim como os principais neurotransmissores responsáveis. Discutimos também a arquitetura do sono normal. A neurotransmissão central é extremamente rica e sua modulação farmacológica tem grande relevância clínica, não só quando consideramos o tratamento da insônia com fármacos hipnóticos, como quando consideramos várias interferências farmacológicas e toxicológicas que causam insônia. A neurobiologia da vigília está relacionada a um sistema de ativação (sistema reticular ativador ascendente) que utiliza histamina, dopamina, noradrenalina e serotonina como mediadores. As hipocretinas (orexinas) também participam na determinação e na manutenção da vigília. A neurotransmissão do sono está relacionada com a melatonina, o ácido gama-amino butírico, a adenosina e galanina. A acetilcolina tem participação na vigília e no sono REM. A elevação dos níveis de monoaminas cerebrais com anfetamínicos e derivados da folha de coca produz insônia com agitação psicomotora. O bloqueio de receptores da adenosina com a cafeína também produz aumento do tempo de vigília e redução do sono. Os hipnóticos são medicamentos que facilitam o sono, aumentam sua duração e qualidade, sendo úteis no tratamento da insônia e na indução anestésica. Os hipnóticos interferem com a neurotransmissão do ciclo sono vigília. Os benzodiazepínicos, as drogas “Z”, propofol, etomidato, tiagabina, gaboxadol e barbitúricos aumentam os efeitos do GABA. Alguns antidepressivos (trazodona, mirtazapina) e alguns antipsicóticos (quetiapina, olanzapina) causam sedação por bloquearem os receptores histaminérgicos centrais (receptores H1) em baixas doses. A estimulação de receptores melatoninérgicos MT1 e MT2 (ramelteon,

---

<sup>1</sup> Solange de Azevedo Mello Coutinho. Profa. Responsável pela disciplina de Farmacologia (básica e clínica) da Escola de Medicina Souza Marques. Mestre em Farmacologia pela UFRJ

<sup>2</sup> Denise Ribeiro Santos das Chagas. Professora de Farmacologia (básica e clínica) da Escola de Medicina Souza Marques. Médica anesthesiologista da secretaria estadual de saúde Especialista em Farmacologia UFRJ

agomelatina) facilita o sono. O bloqueio de receptores OX1 e OX2 das hipocretinas (orexinas) é uma nova abordagem terapêutica no tratamento da insônia (almorexant). Fazemos uma abordagem dos hipnóticos disponíveis para uso clínico, suas doses e duração do efeito

## **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 é um estado de consciência onde há aumento do limiar de excitabilidade cortical com perda reversível das interações com o meio ambiente, e obedece a um ritmo circadiano (cerca de um dia) de aproximadamente 24 horas. Durante este período, experimentamos dois tipos de comportamento: vigília (alerta) e sono; sendo aproximadamente de 16 horas em vigília e 8 horas de sono no adulto.

A neurotransmissão do ciclo sono-vigília é muito rica, permitindo uma enorme possibilidade de modulação farmacológica. Adrenalina, noradrenalina, serotonina, histamina e dopamina, participam das sinapses excitatórias que compõem o sistema reticular ativador ascendente, que, por sua vez, ativa a córtex induzindo à vigília. A elevação dos níveis dessas monoaminas pode produzir maior estado de vigília e insônia. As hipocretinas (orexinas) também são relevantes na determinação da vigília. O bloqueio de receptores de orexinas vem sendo utilizado como forma de induzir sonolência. A secreção de melatonina participa da gênese do sono. A adenosina e o GABA (ácido gama-aminobutírico) também participam da neurotransmissão do sono. O bloqueio dos efeitos neurofisiológicos da adenosina pode impedir a deflagração do sono. A estimulação das sinapses GABAérgicas pode produzir efeito hipnótico. A ativação de receptores melatoninérgicos, facilita o sono. Assim sendo, vários medicamentos, alimentos e drogas de abuso, produzem alterações no padrão do ciclo sono-vigília, ou produzindo sonolência ou produzindo vigília, exercendo esses efeitos através de influências na neurotransmissão central.

## **Mecanismos neurais do controle do ciclo sono-vigília**

Todas as características do sono dependem de atividades e circuitos cerebrais complexos e múltiplos, vinculados às estruturas e

neurotransmissores. 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. O hipotálamo é 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 responsáveis pelo ciclo sono-vigília.

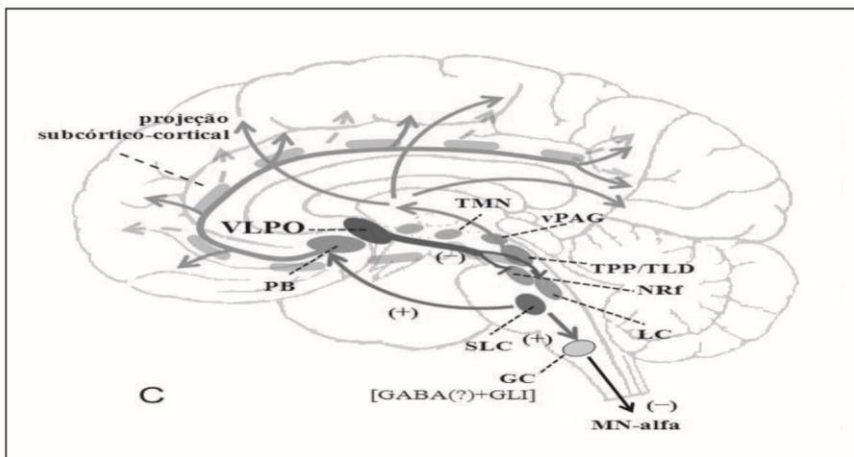
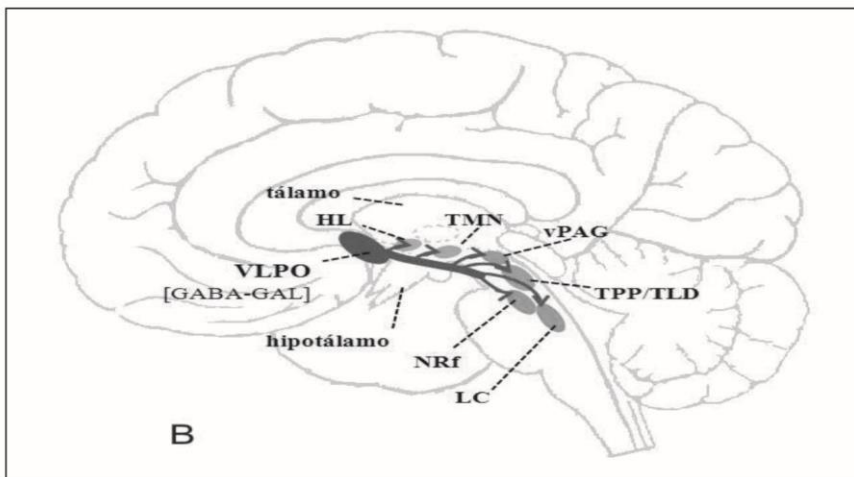
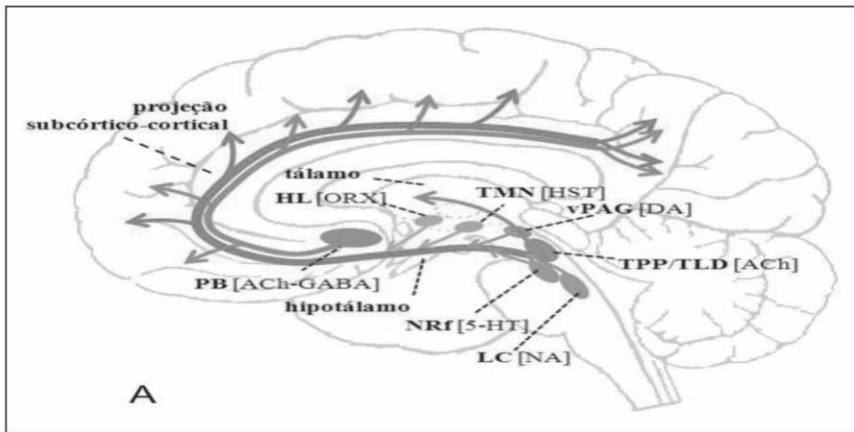
O SRAA (Sistema Reticular Ativador Ascendente), embora o termo tenha ficado menos informativo, por agrupamentos celulares que se encontrarem fora da mesma, sendo alternativamente utilizada a designação “sistema ativador ascendente”, quando ativado induz o despertar e a dessincronização do EEG, bem como 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 ceruleus (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 (Quadro 1, Figura 1). 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.

Quadro.1

**Circuitos neuronais envolvidos no ciclo sono/vigília**

<b>Hipotálamo</b>	<b>Localização/ Neurotransmissores</b>
<b>NSQ</b> - Núcleo SupraQuiasmático	Localizado no hipotálamo anterior, considerado o relógio biológico. Responsável pelo ritmo circadiano do ciclo sono-vigília.

<b>VLPO</b> - Núcleo Pré-Ótico Ventreto-Lateral	Núcleos gabaérgicos-galaninérgicos inibitórios (neurotransmissores GABA e galanina) localizados no hipotálamo anterior ativos no sono.
<b>NTM</b> - Núcleo Túbromamilar	Núcleo histaminérgico, localizado no hipotálamo posterior ,ativo na vigília.
<b>Núcleos Hipocretinérgicos</b>	Localizados no hipotálamo lateral, ativos na vigília. Liberam orexina/hipocretina.
<b>TRONCO ENCEFÁLICO (Formação Reticular Ascendente)</b>	
<b>LC</b>	Núcleo Noradrenérgico (núcleo locus-coeruleus), localizado na ponte, ativo na vigília
<b>NDR</b> - Núcleos Dorsais da Rafe	Núcleo serotoninérgico (núcleos da rafe mediana), localizado no bulbo, ativo na vigília
<b>AVT</b> - Área Ventral Tegmentar	Núcleo dopaminérgico, localizado no mesencéfalo, na área ventral tegmentar, ativos na vigília
<b>TPP</b> - Tegmentar pedunculopontino <b>TLD</b> - Tegmentar laterodorsal	Neurônios colinérgicos com projeções para o tálamo e córtex. TPP (ativos no sono) e TLD (ativos na vigília)



<b>topografia</b>	<b>estrutura</b>	<b>neuromodulador</b>
<b>prosencefalo basal</b>	<b>núcleo basal de Meynert</b>	<b>acetilcolina [ACh], GABA</b>
<b>tálamo</b>	<b>núcleos reticulares núcleos intralaminares</b>	<b>GABA glutamato</b>
<b>hipotálamo</b>	<b>área pré-óptica [VLPO]</b>	<b>GABA, galanina</b>
	<b>anterior [NSQ]</b>	<b>VIP, glutamato, GABA</b>
	<b>posterior [TMN]</b>	<b>histamina</b>
	<b>lateral</b>	<b>orexina/hipocretina</b>
<b>tronco cerebral</b>	<b>SRAA</b>	<b>diversos</b>
	<b>substância cinzenta periaquedutal [vPAG]</b>	<b>dopamina</b>
	<b>núcleos da rafe [NRF]</b>	<b>serotonina</b>
	<b>locus coeruleus [LC]</b>	<b>noradrenalina</b>
	<b>gigantocelular [GC]</b>	<b>glicina, GABA (?)</b>

Figura 1. **Mecanismos neurais de controle da vigília e sono** (Adaptado de *Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E.,2010*)

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 tálamocorticais para gerar o EEG dessincronizado similar ao da vigília. O quadro na parte inferior 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, TLD=núcleo tegmentar laterodorsal, TMN=núcleo tuberomamilar, TPP=núcleo tegmentar pedunculopontino, PB=prosencefalo basal, SLC=sublocus coeruleus, vPAG=substância cinzenta periaquedutal ventral, VLPO=núcleo préóptico 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.

### **Inter-relação neural no ciclo sono-vigília**

A maior parte das funções reguladas homeostaticamente, como vigília, sono, temperatura, níveis plasmáticos do hormônio do crescimento, do hormônio cortisol e etc, apresenta picos de atividades, isto é, sequências rítmicas que ocorrem aproximadamente a cada dia, sendo, portanto chamadas de ritmos circadianos ou diurnos.

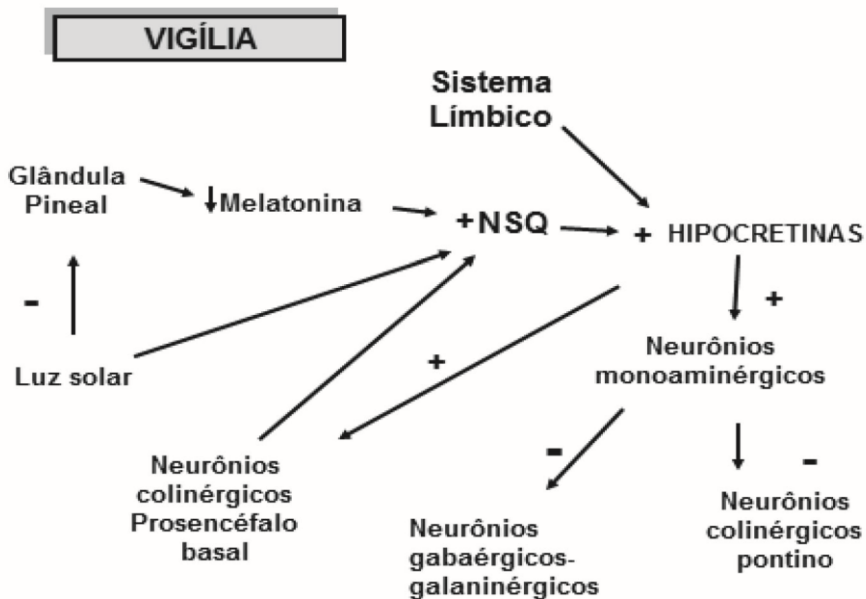
Os ritmos circadianos do corpo são mantidos pelo **NSQ (relógio biológico)** e são normalmente conduzidos pelo ciclo claro-escuro, que exerce influência direta sobre o NSQ. Quando uma pessoa rapidamente se muda para

uma região climática diferente, levam-se dias para que os ritmos circadianos sejam restabelecidos (tempo para que o NSQ se reajuste), levando a distúrbios do sono e outros distúrbios, sendo coletivamente conhecidos como fadiga de vôo.

A luz solar que entra na retina é conduzida pela via aferente (trato retinohipotalâmico) até o NSQ, aumentando sua atividade. Na ausência da luz solar, a atividade do NSQ é diminuída. Este é o principal mecanismo que faz com que o padrão de descargas dos neurônios do NSQ varie durante o ciclo dia/noite.

O NSQ usa principalmente o padrão luz/escuro percebido pela retina, para atrelar seu ritmo de descarga de acordo com o mundo externo. O NSQ também sofre influência da glândula pineal, via melatonina. O ciclo claro-escuro também interfere na liberação de melatonina pela glândula pineal. O sinal de luz solar via aferente retino-hipotalâmico, inibe a liberação de melatonina, aumentando o padrão de descarga do NSQ; a ausência de luz solar aumenta a liberação de melatonina, tendo ação inibitória sobre o NSQ, reduzindo seu padrão de descarga. O NSQ também é estimulado pelos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal. Durante a vigília, a atividade metabólica destes neurônios colinérgicos acumula adenosina na fenda sináptica, alcançando níveis bastante elevados no final da vigília, diminuindo a liberação de ACh, diminuindo a atividade do NSQ, induzindo ao sono.

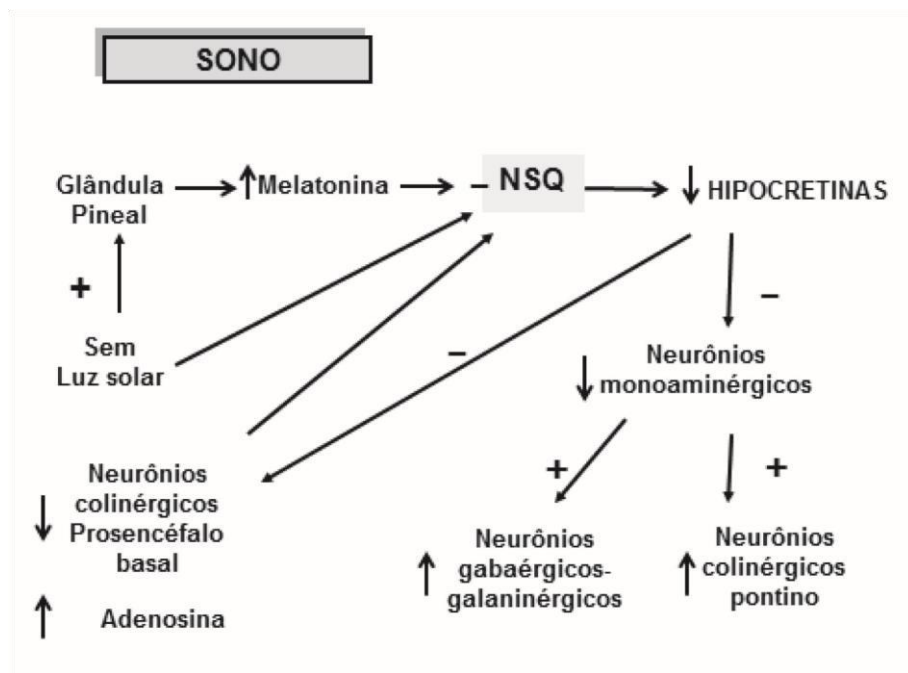
O padrão aumentado do NSQ pela luz solar, pela redução de melatonina, pela ACh dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal, estimula os neurônios hipocretinérgicos. Também, a ativação do sistema límbico (dor, ansiedade, etc) estimula os neurônios hipocretinérgicos. As hipocretinas por sua vez, estimula os neurônios monoaminérgicos (neurônios nor-adrenérgicos, serotonérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos) e neurônios colinérgicos prosencéfalo basal, que se projetam difusamente para tálamo-cortical, estimulando o córtex cerebral, **levando ao estado de vigília**. Ao mesmo tempo, a estimulação dos neurônios monoaminérgicos inibe os neurônios colinérgicos pontinos e os neurônios inibitórios gabaérgicos-galaninérgicos que deixam de inibir os neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal, os neurônios hipocretinérgicos, e os neurônios monoaminérgicos, impedindo o início do sono, facilitando **a vigília**. A inibição dos neurônios gabaérgicos-galaninérgicos deve-se principalmente aos neurônios histaminérgicos.



O sono começa com a diminuição do padrão de descarga do NSQ pelo aumento da melatonina, pela ausência da luz solar, pela redução da atividade dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal (pelo aumento da adenosina), o que diminui a atividade dos neurônios hipocretinérgicos, diminuindo assim a tanto a atividade dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal como a atividade dos neurônios monoaminérgicos. A redução da atividade dos neurônios monoaminérgicos começa a desinibir os neurônios gabaérgicos-galaninérgicos e os neurônios colinérgicos pontinos que se projetam difusamente para tálamo e córtex, diminuindo a atividade do córtex cerebral, dando início ao sono **NREM**. Também, a redução da atividade dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal pelo aumento da adenosina, deixa de inibir os neurônios gabaérgicos-galaninérgicos, contribuindo para o sono **NREM**.

A desinibição total dos neurônios gabaérgicos-galaninérgicos suprime a atividade dos neurônios hipocretinérgicos e monoaminérgicos que por sua vez desinibe totalmente os neurônios colinérgicos pontinos, gerando atividade máxima destes neurônios, levando ao sono **REM**.





### Controle homeostático do sono – adenosina

Adenosina é um produto do metabolismo energético celular neuronal, acumulando-se na fenda sináptica durante a vigília e atuando localmente de forma inibitória. Estudos com microdiálise confirmam que as células do prosencéfalo basal são a região onde ocorre o maior acúmulo local de adenosina durante a vigília e privação de sono. Portanto, o prosencéfalo basal é considerado como o homeostato do sono. A ação inibitória local da adenosina ocorre em auto-receptores específicos adenosina-1 das células colinérgicas do prosencéfalo basal. A redução da atividade destas células colinérgicas desinibe as células gabaérgicas do VLPO, ao mesmo tempo, que deixam de estimular o sistema hipocretinas, dando início ao sono NREM ao final do período de atividade ou vigília.

A redução da atividade colinérgica do prosencéfalo basal por acúmulo de adenosina desinibe o VLPO que, em conjunto com a ação do NSQ, dá início ao sono NREM. É o gatilho duplo para o início do sono. Os efeitos antagonistas nos receptores adenosina-1 proporcionados pela cafeína, aminofilina e teofilina são os responsáveis pelos efeitos estimulantes ou inibitórios sobre o sono.

## Resumo das alterações neuronais durante o ciclo vigília/sono

### VIGÍLIA

#### Estimulação Tálamo-Cortical

Padrão de descarga do

NSQ aumentado

Neurônios hipocretinérgicos ativados

Neurônios colinérgicos do prosencéfalo ativados

Neurônios monoaminérgicos ativado

Neurônios gabaérgicos-galaninérgicos inibidos Neurônios colinérgicos pontinos inibidos

### SONO NREM

#### Inibição Tálamo-Cortical

Padrão de descarga do NSQ

diminuído

Redução da atividade dos

neurônios hipocretinérgicos

Redução da atividade dos neurônios monoaminérgicos

Redução da atividade dos neurônios colinérgicos do

prosencéfalo basal

Aumento da atividade dos neurônios gaba-galaninérgicos

Aumento da atividade dos neurônios colinérgicos pontino

### SONO REM

#### Inibição máxima Tálamo-Cortical

Padrão de descarga do NSQ ausente

Inibição da atividade dos neurônios hipocretinérgicos

Inibição da atividade dos neurônios monoaminérgicos

Inibição da atividade dos neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal

Aumento máximo da atividade dos neurônios gabaérgicos- galaninérgicos

Aumento máximo da atividade dos neurônios colinérgicos pontino

## Interruptor do Sono/Vigília

Dois neurotransmissores regulam o interruptor do sono/vigília: histamina do TNM e GABA do VLPO. Assim, quando o interruptor está na posição de ligar, o promotor da vigília TNM está ativo, sendo liberada histamina. Isso ocorre tanto no córtex, para facilitar a ativação, quanto no VLPO, para inibir o promotor do sono. Com o correr do dia, a estimulação circadiana da vigília cai e a estimulação do sono homeostático cresce; um ponto de mudança é finalmente atingido, é deflagrado o promotor do sono no VLPO, o interruptor

do sono/vigília é desligado e há liberação de GABA no TNM, a fim de inibir a vigília.

O interruptor de sono/vigília também é regulado pelos neurônios de orexina/hipocretina do hipotálamo lateral, que estabilizam o estado de vigília, e pelo núcleo supraquiasmático do hipotálamo (Figura.2), que é o relógio interno do corpo e é ativado pela melatonina, pela luz e pela atividade a fim de promover sono ou vigília.

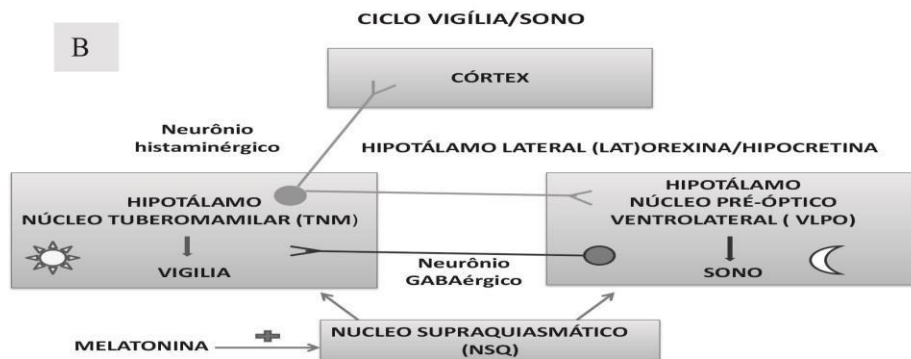
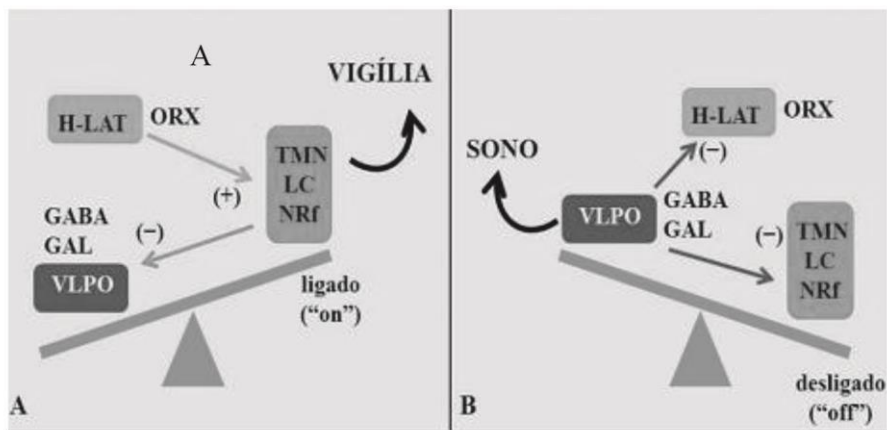


Figura 2..A-Esquema de comutador biestável (flip-flop switch) do ciclo sono-vigília(Extraído de Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E.,2010)

B-Neurotransmissão no controle do interruptor do ciclo sono/vigília

LAT=hipotálamo lateral, LC=locus coeruleus, NRF=núcleos da rafe, TMN=núcleo tuberomamilar, VLPO=núcleo préóptico ventrolateral, GAL=galanina, GABA=ácido gamaaminobutírico, ORX= orexina

### Fases do sono

O sono normal se divide em duas fases, sendo a primeira fase (NREM) uma seqüência de estágios recorrentes, característicos (sem movimento dos olhos). Corresponde a 75% do total de sono. Cada estágio correspondendo a

um aprofundamento do sono. A segunda fase de sono (REM -sono paradoxal) corresponde ao sono mais profundo.

## **Sono NREM**

É um sono sincronizado, com ondas de grande amplitude e de baixa frequência, predominando as ondas delta no EEG. Sua duração é em torno de 90 minutos. Se divide em 4 estágios:

Não-REM (NREM), com três estágios definidos por um aprofundamento crescente, que vai da sonolência (estágio 1, ou N1), passando pela fase N2, até um padrão profundo com EEG rico em ondas lentas de alto potencial (estágios 3 e 4, atualmente sintetizados simplesmente como N3). No sono NREM, há manutenção de um tônus muscular basal, quietude e regularidade cardiorespiratória. O N3 e o REM são padrões de sono profundo, sendo difícil de se despertar uma pessoa a partir destes estados. O sono noturno é iniciado pela fase N1, aprofundando-se até o N3 e, aproximadamente a cada 90 minutos, há uma mudança do padrão NREM para o REM, ciclo este que se repete por 4 a 6 vezes numa noite. Na primeira metade desta, concentra-se o sono NREM profundo e, na segunda metade, predominam o N2 e o REM.

**\*Estágio 1 ( N1 )** -> período de transição entre a vigília e o sono. É um sono superficial, com duração entre 2 a 5% da noite, onde desaparece o ritmo alfa (ritmo do estado de vigília com o indivíduo relaxado e de olhos fechados) e aparece o ritmo teta no EEG.

**\*Estágio 2 ( N2 )** -> também é um sono superficial, mas levemente mais profundo que o estágio 1, ocorrendo na maior parte da noite (45 a 55%); o EEG torna-se ainda mais lento, porém a atividade da onda lenta é interrompida por fusos de sono gerados por um marca-passo talâmico e uma onda K (onda negativa de alta amplitude e baixa frequência, seguida por onda positiva).

**\*Estágios 3 e 4 ( N3 )** -> caracterizados por ondas delta no EEG. O estágio 3 corresponde a 12% do sono e o estágio 4 , 13% do sono. Estes estágios de sono estão ligados ao crescimento e reparo teciduais e talvez responsáveis pela recuperação física. Durante este período ocorre aumento na liberação de hormônios do crescimento, estimulantes da síntese protéica e da absorção de aminoácidos (função anabólica).

O sono de onda lenta está relacionado com o repouso. Durante esta fase de sono, os músculos do corpo se relaxam (diminuição da tensão muscular em todo o corpo), mas o corpo é capaz de ajustar a posição do corpo intermitentemente. Ocorre nesta fase aumento da atividade parassimpática e diminuição da atividade simpática, ocorrendo assim, diminuição da frequência cardíaca e da pressão arterial, diminuição do consumo de energia e aumento da atividade gastrointestinal. Também ocorre diminuição da temperatura

corporal, da frequência respiratória e da função renal. A medida que passamos pelos estágios do sono de onda lenta, a facilidade para despertarmos vai diminuindo progressivamente. Para despertarmos, passamos pelos estágios deste sono em ordem inversa.

Após 90 minutos aproximadamente, o sono de onda lenta muda para outra forma de sono totalmente diferente, chamado de sono REM ou sono paradoxal.

### **Sono REM**

É um sono dessincronizado (corresponde a 25% do sono) de período curto, em que o EEG parece mais com o estado acordado do que com o estado dormindo. Neste estágio o cérebro torna-se eletricamente ativo e o fluxo cerebral aumentado. A atividade do EEG mostra ondas beta, de baixa amplitude e alta frequência. É chamado de sono paradoxal devido à semelhança do EEG do indivíduo acordado e a dificuldade de despertá-lo.

Durante o sono paradoxal ocorrem movimentos rápidos dos olhos (daí o nome sono REM), aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial (atividade simpática aumentada); aumento da frequência respiratória, diminuição da temperatura corporal, ereção peniana e sonhos. Nesta fase, apesar de ocorrer movimentos rápidos dos olhos, há um relaxamento profundo dos músculos esqueléticos (perda quase total do tônus muscular, atonia muscular, devido à inibição dos motoneurônios), exceto músculos dos olhos e pequenos músculos do ouvido interno (ativos durante o sono paradoxal). Com as pálpebras fechadas, os olhos movem-se rapidamente de um lado para outro, um indicativo de que o indivíduo está sonhando. As pessoas, quando acordados durante ou após o sono REM, relatam que estavam sonhando.

No sono REM, apesar do nosso corpo estar imobilizado pela perda do tônus muscular, nosso encéfalo está invocando ilusões detalhadas e vividas de sonhos. No sono não REM, raramente ocorrem sonhos e os sonhos invocados pelo encéfalo não são complexos.

### **Arquitetura do ciclo sono-vigília**

Durante uma noite de sono normal, passamos inicialmente pelos estágios 1 a 4 do sono NREM, progressivamente mais profundo, depois pelas fases invertidas até a fase 2 do sono NREM, em seguida pelo sono REM (representado no esquema abaixo), repetindo o ciclo novamente, a cada 90 minutos aproximadamente. Estes ciclos do sono são chamados de ritmos ultradianos, isto é tem períodos mais rápidos do que os ritmos circadianos, e se repetem 4 a 6 vezes por noite. Entretanto, à medida que a noite progride, cada ciclo tende a ter períodos de sono NREM cada vez mais curtos e menos profundos, desaparecendo as fases 3 e 4, e períodos de sono REM mais longos. Assim, a maior parte do sono NREM ocorre na primeira metade da noite,

enquanto o sono REM ocorre na segunda metade da noite. Este fato é importante para o diagnóstico da depressão endógena, pois a latência do sono REM é considerada um marcador biológico da depressão.

A proporção de cada estágio de sono numa noite é mais ou menos estável, constituindo a chamada arquitetura de sono, com 5% a 10% de N1, 55% a 60% de N2, 15% a 20% de N3 e 20% a 25% de REM. Quando tal arquitetura é conturbada, surge a sensação de sono não reparador e fragmentado, que ocorre em diversos distúrbios do sono, resultando em diversos sintomas decorrentes de privação de sono, como cansaço, irritabilidade, sonolência diurna excessiva, deficiência de memória e aprendizado, comprometimento de performance motora e intelectual, dentre outros.

A metade do sono nos recém-natos é do tipo REM. Nos adultos, 75% do sono é NREM. A porcentagem de sono REM diminui com a idade e ocorre perda da capacidade de atingir as fases 3 e 4 (N3) do sono NREM.

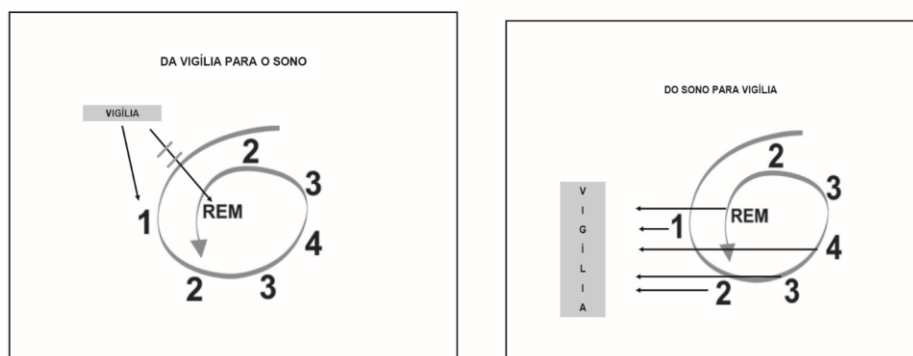


Fig 3: (Adaptado de Kandel e cols.2003)-Hipnograma do sono noturno de um adulto saudável, mostrando 6 ciclos NREM-REM, com predomínio de sono NREM N3/4 na primeira metade da noite, enquanto o REM e o N2 predominam na segunda metade. O sono REM é destacado na parte superior.

## Funções fisiológicas do sono

Cada fase do sono tem função específica. O sono REM é importante para os processos de retenção e consolidação da memória, do aprendizado e desenvolvimento cerebral, ativando áreas visuais, motoras e sensoriais do cérebro, aumentando a capacidade dos neurônios cerebrais de fazer conexões corretas (sinapses) para funcionar adequadamente. Sua associação com os sonhos sugere que esteja relacionado com experiências previamente adquiridas. Este tipo de sono também está associado a criatividade, a sexualidade e a recuperação psicológica e, geralmente está alterado nos distúrbios psiquiátricos.

O sono NREM tem um papel restaurador sobre o organismo e o crescimento. Ele salva e restaura energia gasta durante o estado de vigília, por

diminuir o metabolismo corporal, conservando assim energia; ele produz aumento da liberação de hormônios do crescimento estimulantes da síntese protéica e poupadores de glicose durante o jejum prolongado que ocorre no sono; produz também, aumento de substâncias do sistema imunológico, como a interleucina 1 e a interleucina 2, que aumentam a resposta imunológica. Isto poderia explicar por que dormimos mais, quando estamos doentes. Ele também ajuda a recompor os depósitos de neurotransmissores. As ondas lentas do sono NREM fornecem um período de repouso para o cérebro. Sem o repouso, nosso cérebro não poderia funcionar adequadamente. No sono NREM ocorre predomínio parassimpático, garantindo repouso cardiovascular.

A temperatura corporal interna varia em 0,5 graus centígrados nas 24 horas, com um decréscimo progressivo nas primeiras horas da noite, atingindo níveis mais baixos na madrugada, o que favorece a conciliação do sono, especialmente do REM. Pela manhã, há um aumento progressivo da temperatura interna, que favorece o despertar, sendo os níveis máximos atingidos no meio da tarde. Igualmente pela manhã, ocorrem picos de liberação de corticosteróides, insulina e hormônio tireoideano, elevando a taxa metabólica e a glicose intracelular, para o indivíduo assumir as atividades do dia em vigília.

Alguns neuro-hormônios são caracteristicamente secretados durante o sono, como a testosterona, o hormônio de crescimento e o anti-diurético, particularmente, no sono NREM profundo.

Acredita-se que a fragmentação e redução do sono em alguns de seus distúrbios, como a síndrome da apnéia obstrutiva, possam levar a disfunção erétil, em parte atribuída à redução de níveis de testosterona (além de aumento da atividade simpática pelas apnéias), ou a déficit pondo-estatural em crianças pequenas, pela secreção insuficiente de hormônio do crescimento.

Neurônios do diencéfalo anterior, produtores de adenosina, são promotores do sono NREM. Sendo a adenosina antagonizada pela cafeína e por xantinas encontradas, por exemplo, no chocolate amargo, muitos indivíduos podem ter insônia pela ingestão de quaisquer destas substâncias em períodos próximos à hora de dormir. Da mesma forma, neurônios histaminérgicos do hipotálamo posterior são promotores da vigília, o que explica a sonolência causada por anti-histamínicos. Outros exemplos são da bombesina e da colecistocinina, secretadas no trato gastrointestinal, no período pós-prandial, que atingem o sistema nervoso central, provocando sonolência pós-prandial, que também se deve em parte à maré alcalina do sangue, decorrente da produção de suco gástrico. Ainda, a leptina, um neuropeptídeo hipotalâmico envolvido na sensação de saciedade, tem secreção estimulada durante o sono; por outro lado, a grelina, peptídeo indutor de fome, é inibido durante o sono. Isto pode, em parte explicar o observado aumento de peso em

pessoas com privação de sono, assim como a voracidade observada no dia seguinte de pessoas que tiveram privação de sono noturno. A ausência do necessário decréscimo do cortisol durante a noite, em pessoas privadas de sono, também pode atuar no aumento de peso e síndrome metabólica relacionados a certos distúrbios do sono.

### **Caracterização eletrográfica do ciclo sono-vigília**

A caracterização eletrográfica do ciclo sono-vigília é da maior relevância para o estudo dos transtornos do sono. Essa caracterização é feita através dos registros, do eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma (EOG) eletromiografia submentoniana (Figuras 4 e 5.)

O EEG é o registro da atividade elétrica rítmica, feito a partir do córtex cerebral através de eletrodos colocados no crânio, na superfície do cérebro, em pontos previamente padronizados. As ondas do EEG são derivadas de potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios gerados nos neurônios corticais, em decorrência das aferentes tálamo-corticais e outras.

As alterações da atividade elétrica cortical durante o ciclo sono-vigília são:

- Indivíduo acordado de olhos abertos → predomina ondas beta (baixa voltagem e alta frequência. EEG dessincronizado.(várias áreas estão ativadas desigualmente).
- Indivíduo relaxado, de olhos fechados → predomina ondas alfa (baixa voltagem e alta frequência).
- Sono NREM → predomina ondas delta (estágios 3 e 4) → ondas de alta voltagem e baixa frequência. (EEG sincronizado).
- Sono REM → predomina ondas beta, de baixa voltagem e alta frequência.



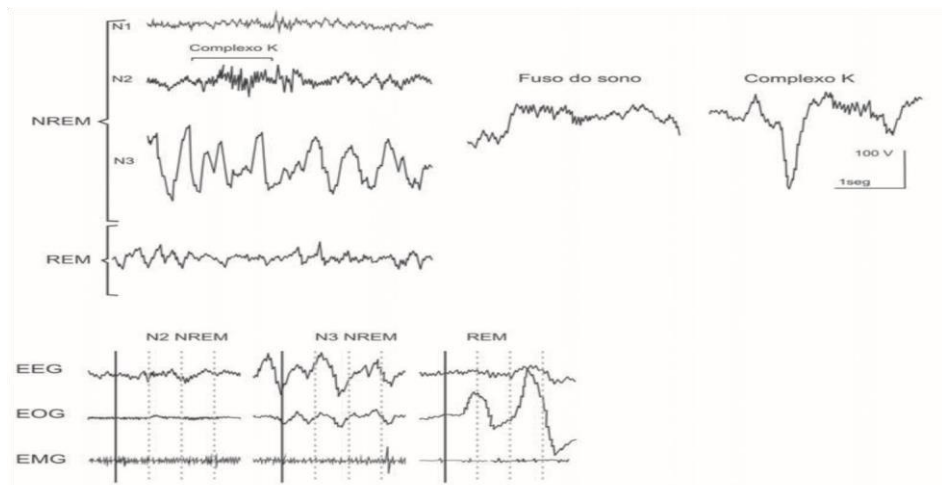


Figura 4. Expressões eletroencefalográficas do sono NREM e REM ( Extraído de *Gomes MM, Quinhones MS, Engelhardt E.,2010*)

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.

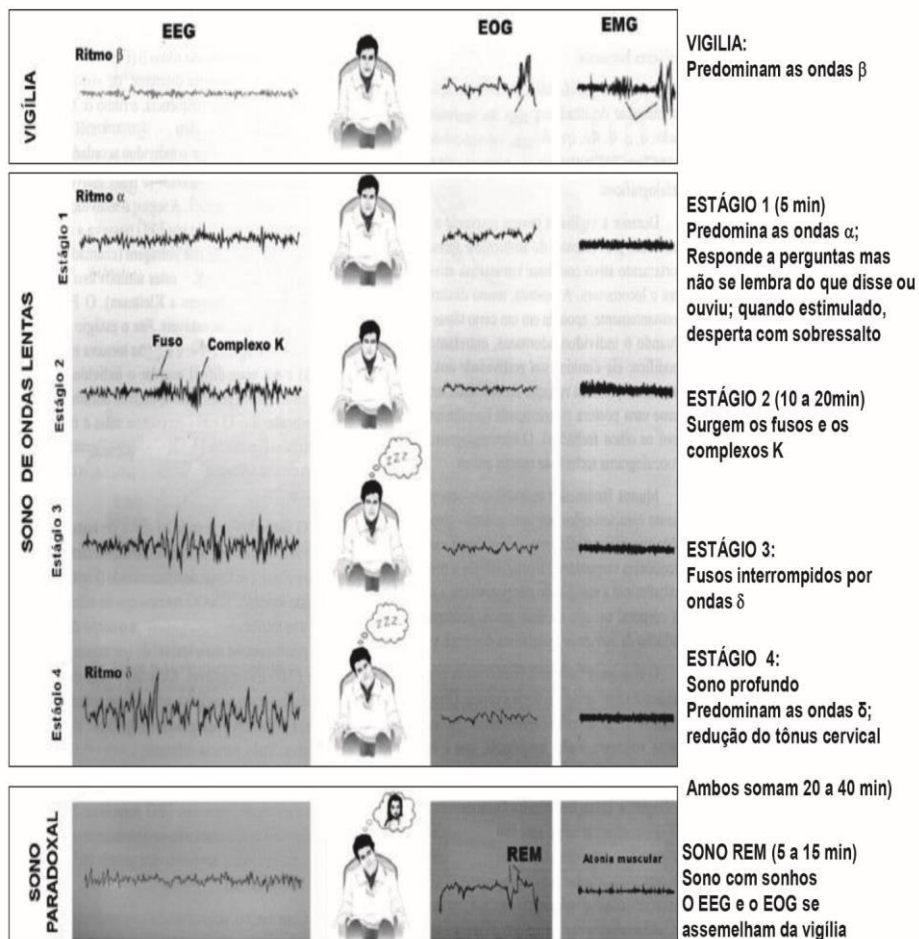


Figura 5: EEG (eletroencefalograma), EOG (eletroculograma), EMG (eletromiograma), durante a vigília e as diferentes fases do sono. (<http://www.sbsono.com.br/hypos/IConsensodeInsonia.pdf>)

## Transtornos do sono

- A) Incapacidade aguda ou crônica de dormir bem durante a noite.
- B) Cansaço, fadiga, sonolência diurna.
- C) Manifestações de comportamento durante o sono.

**PARASSONIAS** → sonambulismo, terror noturno (pesadelos), bruxismo (ranger dos dentes), enurese noturna (urinar na cama), câimbras. São distúrbios comportamentais episódicos, indesejáveis que ocorrem durante o sono, com despertar parcial breve, sem prejuízo da qualidade e da quantidade do sono. Ocorrem na maioria das vezes entre os estágios 3 e 4 do sono de onda lenta, mas sem prejuízo do dia seguinte.

**DISSONIAS** → distúrbios da qualidade e quantidade do sono

(insônia, hipersônia, transtorno do ciclo sono-vigília), com prejuízo do dia seguinte. São decorrentes de situações primariamente psicogênicas (de causas emocionais), causando distúrbios dos padrões normais do sono, com prejuízo na quantidade e na qualidade do sono. Além dos distúrbios emocionais, as dissonias podem ocorrer devido a doenças orgânicas ou psiquiátricas (esquizofrenia), Parkinson, epilepsia, depressão, úlcera, doença pulmonar obstrutiva crônica, isquemia cardíaca) ou por alergia medicamentosa, ou em pacientes dependentes de droga, em casos de apnéia do sono (obstrução das vias respiratórias durante o sono) e narcolepsia (sonolência diurna excessiva, por deficiência de hipocretinas).

Quadro 2:

**Principais transtornos do sono**

<p><b>INSONIA</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dificuldade em iniciar o sono</li> <li>2. Dificuldade em manter o sono</li> <li>3. Acordar cedo</li> <li>4. Sono não reparador, de má qualidade.</li> </ol> <p>Conseqüências:</p> <p>#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><b>SINDROME DAS PERNAS INQUIETAS</b></p>	<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><b>SONOLÊNCIA EXCESSIVA</b></p>	<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>

<b>NARCOLEPSIA</b>	A principal característica da narcolepsia é a sonolência excessiva diurna. Cataplexia é caracterizada por episódios paroxísticos de fraqueza muscular ou paralisia bilateral por perda súbita do tônus muscular, 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 téttrade da narcolepsia.
<b>TRANSTORNO DE COMPORTAMENTO DO SONO REM</b>	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.

### **Drogas promotoras da vigília**

#### **Anfetamina e Cocaína**

A anfetamina é uma amina simpaticomimética de ação indireta. Sendo lipossolúvel, atravessa a barreira hemato-encefálica, atuando no SNC. Ela é substrato do carreador de recaptção neuronal de monoaminas, sendo transportada para o interior do terminal nervoso e produzindo liberação das mesmas nas fendas sinápticas. (Fig.6) A cocaína tem um efeito semelhante ao da anfetamina, com a diferença que ela bloqueia o carreador da recaptção neuronal de monoaminas (Fig.1) O resultado final é a elevação das concentrações de monoaminas no SNC, o que, em áreas relacionadas ao ciclo sono-vigília, resulta em maior ativação cortical e insônia. Cabe ressaltar que com o uso desses compostos e derivados, ocorre uma exacerbação adrenérgica tanto ao nível central como periférico ocorrendo taquicardia, hipertensão, arritmias, tremores, agitação entre outros. A cocaína foi o primeiro anestésico local utilizado, porem hoje em dia, devido aos seus efeitos no SNC e SNP, não há qualquer indicação terapêutica para ela. O interesse médico na cocaína advém do problema da dependência química. A anfetamina e seus derivados, outrora utilizados no tratamento da obesidade, tem hoje em dia uma utilização terapêutica muito reduzida, devido também aos seus efeitos colaterais. A anfetamina, assim como a cocaína representa um problema de saúde pública pelo grande número de usuários ilícitos.

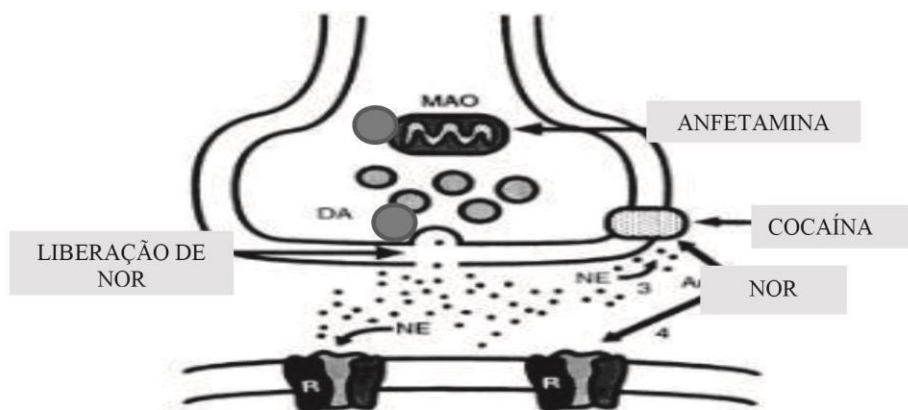


Fig. 6. Liberação de noradrenalina(norepinefrina- NE ) pelo terminal nervoso. A noradrenalina após liberada se difunde pela fenda sináptica até os receptores localizados na membrana pós-sináptica a fim de produzir seus efeitos . Para o término do efeito deve se ligar ao transportador de recaptação neuronal, sendo levada ao interior do neurônio a fim de ser metabolizada pela MAO ou reaproveitada. A cocaína bloqueia o transportador de recaptação neuronal, resultando em maiores concentrações de noradrenalina na fenda sináptica. A anfetamina é substrato do referido transportador, competindo com a noradrenalina pelo processo de recaptação neuronal. Por outro lado, ela entra no terminal nervoso promovendo deslocamento e liberação de noradrenalina para a fenda sináptica. A anfetamina aumenta a liberação de noradrenalina e inibe por competição o processo de recaptação neuronal. (Adaptado de [www.ebah.com.br/content/.../farmacos-que-atuam-no-sistema-n-autonomo](http://www.ebah.com.br/content/.../farmacos-que-atuam-no-sistema-n-autonomo))

### Metilfenidato

O metilfenidato é droga derivada anfetamínica, aprovada para o transtorno da hiperatividade e déficit de atenção e da narcolepsia. Atua inibindo os transportadores de recaptação neuronal de noradrenalina e dopamina. O resultado é o aumento das concentrações dessas monoaminas promotoras da vigília nas fendas sinápticas.

### Glicocorticóides

Os glicocorticóides são fármacos que derivam da molécula do cortisol, hormônio esteroideal secretado pela córtex da adrenal. São muito usados em medicina para o tratamento das doenças alérgicas, auto-imunes e dos processos inflamatórios. Um dos efeitos observados é um aumento da vigília e, em muitos casos, a insônia. Os glicocorticóides aumentam a síntese de receptores adrenérgicos e bloqueiam o processo de captação extraneuronal, aumentando dessa forma os níveis de monoaminas cerebrais.(Fig. 7).

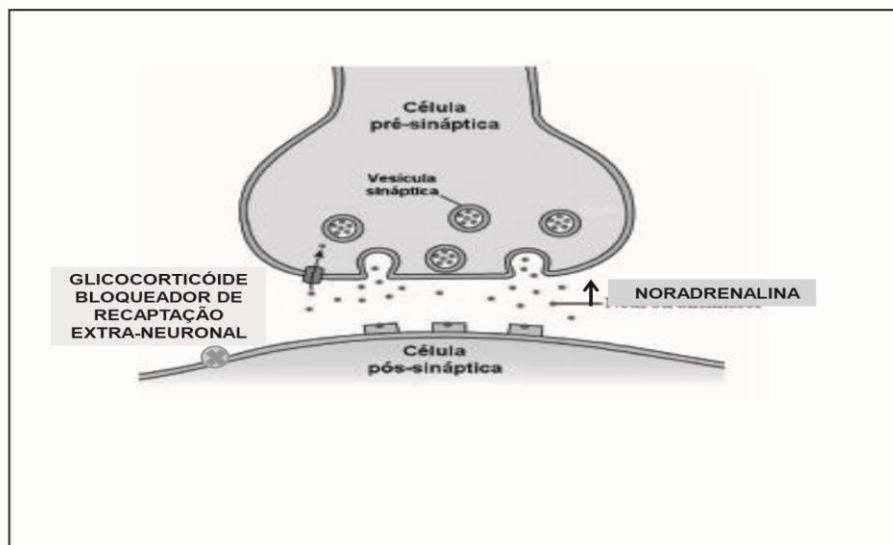


Fig.7 Efeito dos glicocorticoides exemplificado numa sinapse adrenérgica. Glicocorticoides bloqueiam o processo de captação extraneuronal de monoaminas, aumentando sua permanência na fenda sináptica e consequentemente seus efeitos. (Adaptado de The Human Brain Project cap. Neurônios, 2013)

### **Cafeína**

A cafeína não é um composto farmacológico, mas uma substância presente nas bebidas e alimentos. A cafeína tem basicamente dois efeitos: inibição da enzima fosfodiesterase e bloqueio dos receptores da adenosina. Ambos os efeitos levam à excitação do SNC. A adenosina, como vimos anteriormente no texto, é um importantíssimo mediador químico envolvido na deflagração do sono de onda lenta. Fisiologicamente a adenosina impede a ligação da dopamina nos receptores DA2 pós-sinápticos. A adenosina seria um modulador do efeito da dopamina. Assim sendo, o bloqueio dos receptores da adenosina com a cafeína, intensifica as ações excitatórias da dopamina o que impede a deflagração do sono, mantendo a vigília. Esse parece ser o mecanismo mais importante na produção da insônia pela cafeína. Adicionalmente, ao inibir a fosfodiesterase, a cafeína eleva os níveis intracelulares de AMPc, importante mediador químico intracelular (2º mensageiro) dos efeitos de muitas monoaminas. Isso poderia potencializar alguns efeitos monoaminérgicos.

### **Modafinila**

Fármaco liberado para o tratamento da narcolepsia e do transtorno da hiperatividade com déficit de atenção. Bloqueia o transportador responsável pela recaptação neuronal de dopamina(DAT), aumentando os níveis de dopamina nas fendas sinápticas centrais. Aumentando os níveis de dopamina,

aumenta a duração da vigília. Outros mecanismos de ação vem sendo propostos para a modafinila.

### **Gama Hidroxi Butirato (Oxabato de Sódio, XYREM)**

Substância endógena derivada do GABA. Parece atuar em receptores próprios no SNC , sendo também agonista dos receptores GABA-B. Esse composto é farmacologicamente disponível para o tratamento da narcolepsia, cataplexia e, encontra-se em estudo para a fibromialgia. Seus efeitos são interessantes, pois aumentam o nível de vigília diurno, mas permitem um aumento do sono de onda lenta à noite, proporcionando um sono descansado e tranquilo. Seu uso indevido é constante preocupação . Como promove aumento do sono de onda lenta, aumenta o pico noturno de GH, que estimula o uso indevido por atletas e frequentadores de academias, com o intuito de aumentar a massa muscular. Seu uso associado ao álcool também é preocupante, visto ser a associação contida no famoso “boa-noite cinderela”, composto usado ilicitamente com a finalidade de promover roubos e estupros.

### **Antagonistas H3 da histamina**

O receptor H3 tem localização pré-sináptica no terminal nervoso histaminérgico central, sendo um autorreceptor . A histamina liberada, atua nesse receptor pre-sináptico inibindo sua própria liberação. Vários fármacos bloqueadores H3 encontram-se em diferentes fases de pesquisa. Tais fármacos, ao bloquearem H3, iriam aumentar a liberação de histamina, que é um neurotransmissor da vigília. Assim sendo, tais fármacos seriam fármacos promotores da vigília.

### **Drogas promotoras do sono (Hipnóticos)**

A homeostase da excitabilidade do SNC depende do equilíbrio entre as sinapses excitatórias e inibitórias. O SNC apresenta uma quantidade imensa de neurotransmissores, mas esse equilíbrio é feito basicamente pelos dois principais neurotransmissores do SNC:

GABA (ácido gama-aminobutírico) – de ação inibitória  
GLUTAMATO – de ação excitatória

### **Modulação gabaérgica central**

O GABA (ácido gama-aminobutírico) é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Tendo uma distribuição central bastante ampla, participa da modulação de várias funções centrais, como dor, ansiedade, atenção e o ciclo sono-vigília. Conforme visto anteriormente, durante o sono de onda lenta, temos hiperatividade das sinapses GABAérgicas centrais.

O GABA exerce seus efeitos centrais através de 3 tipos de receptores:

GABA-A e GABA-C – que são receptores ionotrópicos. São proteínas da membrana celular, de múltiplas subunidades, que se ligam ao GABA, abrindo um canal de cloreto intrínseco. A abertura do canal de cloreto, produz uma entrada de cloro na célula, induzindo uma hiperpolarização que afasta o potencial de repouso da célula do limiar de excitabilidade, produzindo inibição sináptica. O receptor GABA-C é quantitativamente muito menos expressivo que o GABA-A. O receptor GABA-C se localiza na retina e na medula espinhal, onde está envolvido com a modulação da dor. O receptor GABA-A é de localização pós-sináptica e universalmente distribuído no SNC. Localizase na região



sub-sináptica onde produz uma inibição fásica do SNC e também na região extra-sináptica, onde medeia uma inibição tônica do SNC.

GABA-B – são receptores metabotrópicos. São unidades heterodiméricas acopladas à proteína Gi, promovendo abertura de canais de K<sup>+</sup> e fechamento dos canais de Ca<sup>++</sup>. Essas ações resultam em efeito inibitório. Geralmente localizados no elemento pré-sináptico.

Muitos fármacos usados no tratamento da insônia e na indução anestésica, exercem seus efeitos hipnóticos, através da interação com receptores GABA-A.

Os receptores GABA-A, são os receptores mais abundante no SNC. Representam uma classe de receptores ionotrópicos da superfamília de canais iônicos regulados por neurotransmissores rápidos. São glicoproteínas transmembrana pentaméricas, organizadas para formar um poro iônico central circundado por 5 subunidades, cada uma com 4 domínios que atravessam a membrana celular. Na atualidade já foram identificadas 16 subunidades diferentes para compor a unidade receptora GABA-A ( $\alpha$  1-6,  $\beta$  1-3,  $\gamma$  1-3,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\epsilon$ ,  $\delta$ ). A combinação dessas 16 subunidades fornece uma possibilidade bem grande de termos receptores com conformações diferentes em diferentes locais do SNC, favorecendo uma modulação farmacológica específica para uma ou mais áreas, de acordo com o efeito desejado Fig.8. A ligação de duas moléculas de GABA ocorre no domínio extracelular do receptor GABA-A, entre as unidades alfa e beta. Dessa ligação, ocorre a mudança conformacional do canal iônico que passa a assumir a conformação aberta. Sendo o cloro mais concentrado fora da célula nervosa, o aumento de sua condutância promove a entrada de cloro na célula, com a geração de uma corrente inibitória, que leva à hiperpolarização celular, afastamento do limiar de excitabilidade e inibição sináptica.

A Fig.8 mostra as diferentes formações de receptores GABA-A. Tipos diferentes de subunidades (isoformas, ou subtipos) podem se combinar para formar o receptor GABA-A. O tipo e a função final que o receptor expressa, depende das subunidades que ele contém.

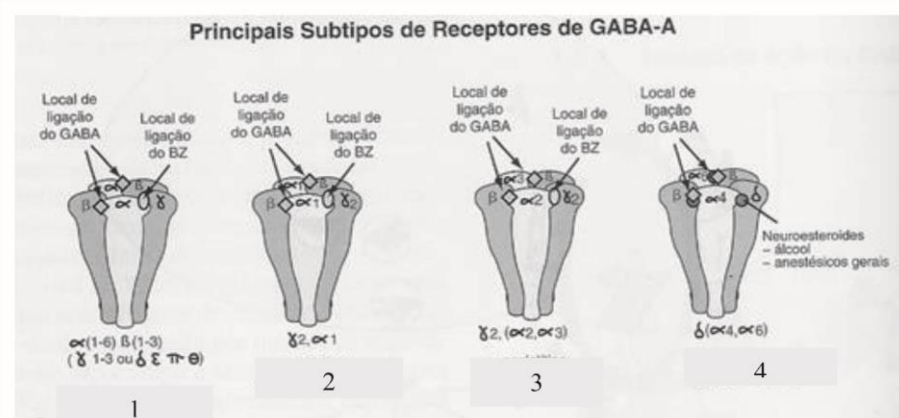


Fig. 8 (Extraído do livro Psicofarmacologia, bases neurocientíficas e aplicações práticas, Sthal-3ª ed). A figura mostra os principais subtipos de receptores GABA-A. O primeiro receptor mostra todas as subunidades possíveis. Mostra ainda que a ligação do GABA se faz entre as unidades alfa e beta. O local de ligação dos benzodiazepínicos se faz entre alfa e gama. Os receptores 2 e 3, são sensíveis aos diazepamínicos. Ambos são subsinápticos e medeiam inibição fásica. O 2 é gama2 e alfa1 e medeia o efeito hipnótico. O nº3 é gama 2 e alfa2 e3 e medeia o efeito ansiolítico. O subtipo de receptor GABA-A nº 4 na figura, não tem subunidade gama (ele é delta, alfa 4 e 6). Assim sendo ele não é sensível aos benzodiazepínicos. Fisiologicamente ele é extrassináptico e medeia a inibição tônica do SNC. Esses receptores extrassinápticos são ativados pelo GABA que se difunde pela fenda sináptica e os alcança, assim como pelos neuroesteróides que são liberados pelas células gliais.

A relevância das interferências farmacológica sobre os receptores do GABA é muito grande. Os benzodiazepínicos atuam nos sítios alostéricos das subunidades gama e alfa (alfa1 e alfa2), aumentando a frequência de abertura dos canais de cloreto. Algumas drogas “Z” se ligam especificamente na subunidade alfa1, não atuando nos receptores que apresentem unidades alfa2.

Assim eles são bem mais específicos para o efeito hipnótico, não sendo ansiolíticos e não produzindo dependência, abstinência e tolerância. As drogas “Z” são os hipnóticos mais prescritos na atualidade. Temos uma nova estratégia de produção de efeito hipnótico que é um fármaco agonista do receptor GABA-A extrassináptico, mimetizando a ação do GABA (gaboxadol). As interferências farmacológicas serão descritas, com mais detalhes, adiante.

### **Modulação glutamatérgica central**

O glutamato expressa seus efeitos excitatórios centrais através de 4 receptores, sendo 3 ionotrópicos e 1 metabotrópico

- Receptores ionotrópicos:
  - AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5 metil-4-isoxazol propiônico)
  - NMDA (ácido N-metil-D-aspartato)
  - CAINATO
- Receptor metabotrópico

Os receptores AMPA e CAINATO quando ativados pelo glutamato produzem uma abertura do canal intrínseco, levando um aumento do influxo de sódio pela membrana e rápida despolarização da mesma.

O receptor NMDA é fisiologicamente bloqueado pelo magnésio. Não participa das respostas despolarizantes rápidas. Para que ele seja ativado é preciso despolarização previa para remover o bloqueio induzido pelo magnésio e que a glicina também se ligue ao receptor – co-transmissor obrigatório. Quando ativado, aumenta o influxo de cálcio pela membrana celular.

O receptor metabotrópico também medeia ações excitatórias, só que através do sistema de proteínas G da membrana celular. A ligação do glutamato produz ativação da proteína Gs com ativação da adenilciclase e abertura de canais de cálcio e fechamento dos canais de potássio.

Todos os receptores do glutamato medeiam respostas excitatórias. O papel do glutamato no ciclo sono-vigília não é tão bem estabelecido quanto o do GABA. Alguns hipnóticos bloqueiam receptores do glutamato, como será colocado adiante. As interferências farmacológicas sobre os receptores glutamatérgicos tem grande importância no tratamento da dor, de doenças neurodegenerativas e epilepsia. Entretanto na farmacologia dos hipnóticos, esse mecanismo de ação não tem tanta relevância no momento.

### **Fármacos que atuam como hipnóticos interferindo com a ligação do GABA na unidade receptora GABA-A pós-sináptica**

- Barbitúricos
- Propofol e Etomidato
- Benzodiazepínicos
- Drogas “Z” – Zopiclone, Zolpiden e Zaleplon **Barbitúricos**

São fármacos, hoje em dia, obsoletos no tratamento da insônia. Antes da descoberta dos benzodiazepínicos eram muito usados como ansiolíticos e hipnóticos. Após a introdução dos benzodiazepínicos na década de 60, foram sendo substituídos. As razões para o abandono do seu uso são muitas, como grande interferência na arquitetura do sono (redução do sono REM), produção de efeito prolongado resultando no efeito “ressaca”, grande interferência com os sistemas hepáticos de biotransformação e interações medicamentosas importantes, maior potencial abusivo com risco de tolerância e dependência, interação importante com álcool e depressores do SNC, entre outros. Uma característica importante dos barbitúricos é que eles

podem produzir todos os níveis de depressão do SNC, não tendo efeito teto. Assim sendo, podem produzir depressão bulbar, coma e morte, caso a dose seja aumentada. Isso reduz a segurança do medicamento.

Hoje em dia os barbitúricos são usados como drogas de segunda linha no tratamento de alguns tipos de epilepsias, na indução anestésica e como neuroprotetores, já que reduzem o metabolismo neuronal e o consumo de O<sub>2</sub>.

O principal local de ação dos barbitúricos é a unidade receptora GABA-A. Eles se ligam à uma subunidade alostérica, não ao sítio ativo do GABA, e dessa ligação resulta um aumento do tempo de abertura do canal de cloro, aumentando a corrente hiperpolarizante de cloro, para cada canal ativado pelo GABA. Isso leva à uma maior hiperpolarização e aumento da inibição sináptica mediada pelo GABA(Fig. 9)

Há evidências de que os barbitúricos também comprometem a atividade dos receptores AMPA do glutamato. Assim sendo, ocorreria menor efeito do glutamato sobre esse receptor, o que resultaria em menor despolarização e conseqüentemente maior inibição da célula efetora.

### **Exemplos de barbitúricos usados na clínica**

**TIOPENTAL** – barbitúrico de ação ultra-curta (5-15 minutos) usado na indução anestésica e no manejo de “status epilepticus” refratário

**FENOBARBITAL** – barbitúrico de ação longa (dias) – usado como drogas de segunda linha no tratamento preventivo de alguns tipos de epilepsia **Propofol e Etomidato**

São fármacos usados na indução anestésica. O etomidato é usado na indução anestésica de pacientes instáveis hemodinamicamente e o propofol representa o fármaco mais usado hoje em dia para indução da anestesia geral. Ambos são hipnóticos de ação rápida que atuam potencializando o efeito do GABA na unidade receptora GABA-A. São de uso intra-hospitalar, por via intravenosa, em anestesiologia.

Ambos atuam na unidade receptora GABA-A, em sítios específicos de ligação no canal de cloreto, aumentando o tempo de abertura do canal. Como conseqüência, temos maior entrada de cloro na célula, hiperpolarização e efeito inibitório. (Fig.9)

### **Benzodiazepínicos**

Os benzodiazepínicos são hipnóticos sedativos desenvolvidos na década de 60. São fármacos muito usados em medicina como ansiolíticos, hipnóticos, relaxantes musculares bem como para o tratamento da síndrome de abstinência ao álcool.

Os benzodiazepínicos atuam na unidade GABA-A, funcionando como moduladores alostéricos positivos. Eles se ligam à um sítio alostérico na unidade receptora GABA-A. Na presença concomitante do GABA, os benzodiazepínicos aumentam a frequência da abertura dos canais de cloro, potencializando assim a resposta fisiológica ao GABA. Para que o efeito farmacológico apareça, é necessária uma transmissão GABAérgica normal(Fig.9) Os diazepínicos deslocam a curva dose-resposta para o GABA para a esquerda, aumentando a potencia do GABA em até 3 vezes. Na unidade receptora GABA-A, ligam-se entre as subunidades alfa e gama. São capazes de exercer ligação nas subunidades alfa1 e 2.O efeito em alfa1 responde pelo efeito hipnótico e na subunidade alfa2 responde pelo efeito ansiolítico, relaxante muscular, anticonvulsivante e na coordenação motora. Exercem, portanto, efeitos em vários tipos de receptores GABA-A distribuídos pelo SNC. Seu efeito hipnótico não é seletivo, exercendo também relaxamento muscular, efeito anticonvulsivante, efeito ansiolítico, incoordenação motora, tolerância e dependência química, com insônia de rebote, caso sejam retirados abruptamente. Esse efeito, embora menor que o dos barbitúricos, é maior do que o das drogas “Z”. A resposta depressora dos diazepínicos apresenta um efeito teto, o que não ocorre com os

barbitúricos. Assim sendo, raramente temos problemas de intoxicação com depressão fatal do neuro-eixo quando usamos diazepínicos, sendo drogas bem seguras. Os casos de intoxicação aguda grave ou fatal envolvendo diazepínicos, geralmente, envolve o uso de algum outro fármaco depressor associado ou álcool, já que os benzodiazepínicos são potencializados por drogas depressoras do SNC. Os benzodiazepínicos não interferem de forma significativa com a arquitetura do sono, e, ao contrário dos diazepínicos, alteram muito pouco o sono REM.

Usados no tratamento da insônia, os diazepínicos apresentam grande eficácia e aceitação por parte dos pacientes. Seus efeitos relaxantes musculares auxiliam na resposta terapêutica. Nas doses terapêuticas em pacientes hígidos, não há risco importante de depressão respiratória ou cardiovascular. O maior problema é a tolerância, que inviabiliza seu uso contínuo. Podem produzir amnésia anterógrada e incoordenação motora, aumentando o número de quedas em idosos. Assim como os barbitúricos, podem produzir dependência, embora em menor escala, com o desenvolvimento de síndrome de abstinência e insônia de rebote, devido à retirada abrupta. Existem estudos demonstrando o agravamento das doenças respiratórias obstrutivas durante o sono.

Em casos de superdosagem e intoxicação, o quadro clínico pode ser revertido com o uso de *FLUMAZENIL*, antagonista da unidade alostérica GABA-A ocupada pelos diazepínicos. O fato de podermos contar com o flumazenil, agrega maior segurança ainda ao uso de diazepínicos.

Quando usados no tratamento da insônia, não devemos fazê-lo por mais de 01 mês continuamente. Podem ser usados de forma intermitente, ou seja usados apenas nas noites de insônia.

Os benzodiazepínicos são considerados medicamentos de 2ª escolha no tratamento da insônia. Hoje em dia foram suplantados pelas drogas "Z", que serão discutidas adiante.

A classificação dos benzodiazepínicos usados no tratamento da insônia é dada pela duração do efeito hipnótico. Nas insônias iniciais (paciente apresenta dificuldade em começar a dormir) os benzodiazepínicos de ação ultra-curta podem ser usados. Já os de ação intermediária podem ser necessários em pacientes com dificuldade em manter o sono. Os de ação mais prolongada podem produzir sonolência diurna e efeito "ressaca", inclusive comprometendo a memória. São raramente utilizados no tratamento da insônia. Seu uso é reservado para pacientes com insônia e ansiedade diurna residual.

Os diazepínicos usados no tratamento da insônia e/ou na indução anestésica são:

**De ação curta: (3-8h)**

- Midazolam
- Triazolam

**Ação intermediária: ( 11-20h)**

- Estazolam
- Temazepam

**Ação prolongada (2-5 dias)**

- Flurazepam ➤ Quazepam

**Drogas "Z"**

As chamadas drogas "Z" são hipnóticos - não benzodiazepínicos, cujos nomes começam com a letra "Z" (zolpiden, zopiclone e zaleplon). Essa denominação é clássica, na literatura, apesar de alguns fármacos novos com o mesmo perfil de efeitos e mecanismo de ação, não comecem com a letra "Z" como o eszopiclone e o indiplon. São drogas mais modernas e, hoje, representam a primeira escolha para o tratamento da insônia. Também atuam na subunidade alostérica do

receptor GABA-A, no mesmo sítio dos benzodiazepínicos, só que, exceto o zopiclone, são seletivos para a subunidade  $\alpha 1$ , que é a que se encontra presente nas áreas relacionadas ao ciclo sono-vigília. (Fig.8) Assim sendo não interferem com outras áreas do SNC, como as relacionadas à memória, funções cognitivas, coordenação motora, etc. Apresentam, portanto, efeito terapêutico com menos efeitos colaterais. Comparados aos hipnóticos mais antigos, produzem mínimas interferências na arquitetura do sono, produzem menor interação com álcool e drogas depressoras do SNC, menor incidência de tolerância e dependência, entre outras vantagens.

#### **Drogas “z”**

- Pirazolopirimidina - Zaleplon  
Indiplon
- Ciclopirlolona - Zopiclone  
Eszopiclone (Isômero “S”)
- Imidazopiridina - Zolpidem

Em relação à duração do efeito hipnótico, o zaleplon, indiplon e o zolpidem apresentam curta duração (1-3 horas). Nesse caso, são usados para pacientes com dificuldade em começar a dormir. O zopiclone, zolpidem CR, indiplon MR e o eszopiclone são considerados hipnóticos otimizados, pois, apresentam meia vida de 6 horas. Essa meia vida é considerada boa, pois mantém o sono com pouco ou nenhum efeito “ressaca”. São indicados para pacientes com dificuldade em manter o sono.

O zolpidem foi o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade  $\alpha 1$ , foi apontado como o hipnótico mais prescrito no mundo. Apresenta uma meia vida de 2,4 horas e não tem metabólitos ativos. Sua principal indicação é para rápida indução, com algum efeito na consolidação do sono. Sua eliminação é renal e está reduzida em pacientes com insuficiência renal crônica. A dose terapêutica média para insônia em adultos é de 10mg e de 5mg para idosos. Existe uma formulação de Zolpidem CR que apresenta uma ação mais duradoura (em torno de 6 horas)

A zopiclona difere do zolpidem por ter uma meia vida maior (5,3 horas) e por ser menos seletiva, atuando em receptores que contêm subunidades tanto  $\alpha 1$  quanto  $\alpha 2$ . Pode ser usada tanto em pacientes que tem dificuldade em começar a dormir quanto naqueles que tem dificuldade em sustentar o sono. O Zopiclone é uma mistura racêmica dos dois isômeros (R e S). O isômero R dificulta a ação do isômero S. Assim sendo o zopiclone é menos potente que o eszopiclone (só isômero S) e também tem uma ação mais rápida, ideal no tratamento de pacientes com dificuldade em iniciar o sono. O isômero S dá menos metabólitos ativos e menos efeitos colaterais, parecendo ser mais seguro e dar menos efeito “ressaca”.

A zaleplona apresenta meia vida ultracurta (0,9 horas) e perfil de ligação ao receptor GABA-A similar ao zolpidem, sendo que sua principal indicação é para rápida indução de sono, com pouco efeito em sua manutenção, podendo ser utilizada no meio da noite, em casos de despertar precoce.

O indiplon representa o mais novo dos hipnóticos “Z”. Sua preparação convencional em duração de efeito curta, sendo indicado para pacientes com dificuldade em iniciar o sono. Já a preparação de liberação modificada (MR) é usada para pacientes com dificuldade em manter o sono.

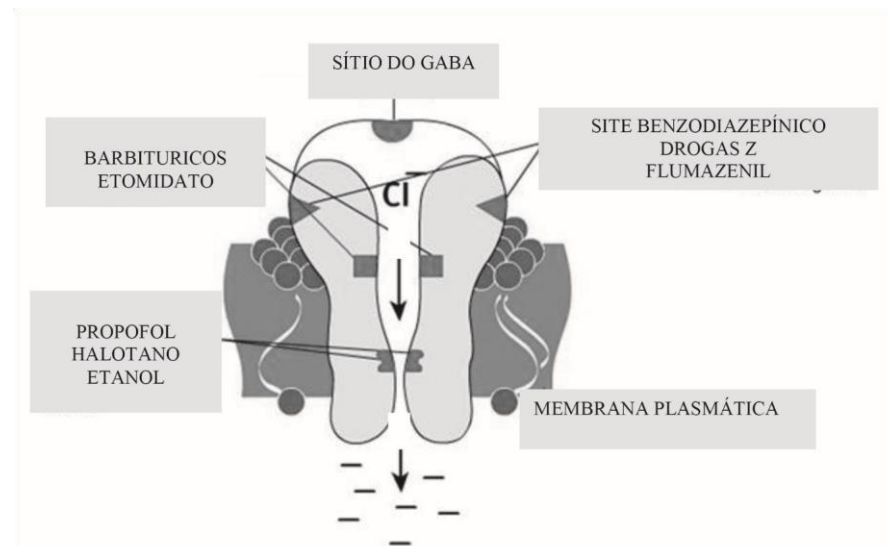


Fig.9 UNIDADE RECEPTORA GABA-A e sua modulação farmacológica. Ver texto para explicação. (adaptada de DiederikGommers e Jan Bakker. Critical Care vol12 supp 3 2008)

## Hipnóticos que não atuam na unidade receptora GABA-A pós-sináptica

### Agonistas melatoninérgicos

A melatonina liberada pela glândula pineal, tem participação no ciclo sono-vigília. Suas concentrações estão elevadas no período do sono. Daí a melatonina tem sido usada, em preparações duvidosas e sem controle, no tratamento da insônia. Hoje temos o RAMELTEON, que é um agonista melatoninérgico dos receptores MT1 e MT2. Apresenta meia-vida curta, sendo usado para pacientes que apresentam insônia inicial – dificuldade em começar a dormir. Outro agonista melatoninérgico é a AGOMELATINA que além de agonista nos receptores MT1 e MT2, também bloqueia receptor 5HT2C da serotonina, exercendo efeito antidepressivo. A agomelatina, assim como o ramelteon, tem meia vida curta, sendo indicada em pacientes que tem dificuldade em começar a dormir. Ambos são metabolizados pelo fígado, tendo sua meia vida aumentada em pacientes com insuficiência hepática. O Tasimelteon, é um novo agonista melatoninérgico em receptores MT1 e MT2. Os agonistas melatoninérgicos não causam tolerância ou dependência. Não causam efeito “ressaca”, não produzem insônia de rebote nem interferem na arquitetura do sono.

### Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos foram um dos primeiros fármacos usados no tratamento da insônia. A histamina é um neurotransmissor envolvido na manutenção da vigília. Os fármacos que bloqueiam os receptores H1 da histamina promovem sonolência. A prometazina, defenildramina são exemplos desses fármacos. Devemos ressaltar que esses fármacos eram principalmente usados como antialérgicos e o efeito indutor do sono era considerado um efeito colateral da medicação. Posteriormente o efeito sedativo-hipnótico começou a ser aproveitado para pacientes agitados e insones. O efeito facilitador do sono decorre principalmente do bloqueio de receptores H1. Por apresentarem meia vida prolongada, serem muito inespecíficos para o efeito hipnótico e produzirem bloqueio muscarínico importante, hoje em dia os anti-histamínicos convencionais estão ultrapassados no tratamento da insônia. Com a descoberta de que, alguns antidepressivos e antipsicóticos, em doses baixas (sub-terapêuticas para suas indicações principais) são altamente seletivos para receptores H1, atualmente tem voltado o interesse no bloqueio H1 como forma de



termos um efeito hipnótico. Dentre esses fármacos temos a DOXEPINA (antidepressivo tricíclico), que na dose de 1-6 mg apresenta efeito hipnótico (dose antidepressiva é de 150 mg). A MIRTAZAPINA (fármaco antidepressivo) e QUETIAPINA (fármaco antipsicótico) também em baixas doses bloqueiam H1 e podem ser usadas no tratamento da insônia. Nesse grupo também se enquadra a TRAZODONA que é um fármaco classicamente antidepressivo, mas que em doses baixas(25-150mg) bloqueia H1 o que lhe confere efeito hipnótico. A dose antidepressiva da trazodona seria de 150-600 mg. A trazodona é muito prescrita para o tratamento da insônia. A vantagem desses fármacos sobre os anti-histamínicos tradicionais é a seletividade para o bloqueio H1 nas doses usadas, o que lhes confere um ótimo efeito hipnótico com poucos efeitos colaterais.

As drogas citadas acima podem ser usadas em transtornos do sono que necessitam um tratamento mais prolongado, visto não provocarem tolerância.

### **Inibidores da recaptção neuronal de GABA**

Esse grupo de hipnóticos é representado pela TIAGABINA. Esse fármaco é classicamente indicado para o tratamento da epilepsia. Atua inibindo seletivamente a recaptção neuronal de GABA através do bloqueio da enzima transportadora GAT-1, promovendo um aumento da disponibilidade do GABA nas fendas sinápticas. Sua meia vida é de 7-8 horas. Hoje é usada como droga coadjuvante do tratamento da insônia e em alguns tipos de epilepsia. Fig.10

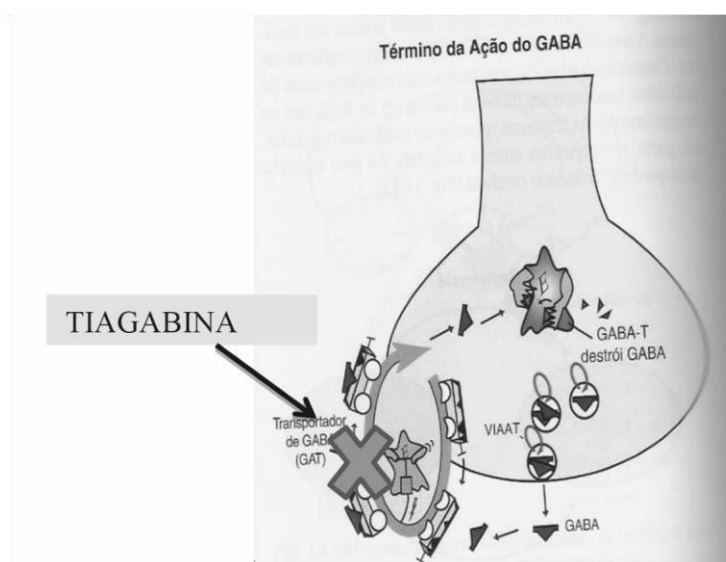


Fig. 10 – (Extraído do livro Psicofarmacologia, bases neurocientíficas e aplicações práticas, Sthal-3ª ed). Processo de recaptção neuronal de GABA pelo transportador neuronal de GABA (GAT). Depois de liberado o GABA sofre o processo de recaptção neuronal. Uma vez dentro do terminal nervoso ele pode ser degradado pela GABA transaminase (GABA-T) ou ser recolocado no interior das vesículas sinápticas pelo transportador vesicular de aminoácidos inibitórios (VIAAT). A tiagabina inibe o GAT aumentando as concentrações de GABA na fenda sináptica, potencializando seu efeito.

### **Agonista de receptor GABA-A extrassináptico**

Esse grupo de medicamentos hipnóticos é representado pelo GABOXADOL. Ele é um agonista de receptores GABA-A localizados na região extrassináptica. Liga-se diretamente ao sítio de ligação do GABA. Conforme assinalado anteriormente nesse texto, os receptores GABA extrassinápticos produzem uma inibição tônica do SNC. Esses receptores não são sensíveis aos benzodiazepínicos, mas sim ao gaboxadol. Esse fármaco não está liberado para uso clínico

### **Fitoterápicos -valeriana**

A título de registro, existe um fitoterápico, a valeriana (valepotriatos). Pode ser uma opção para o tratamento da insônia, sendo usada principalmente para pacientes que estão fazendo retirada gradativa dos benzodiazepínicos. O mecanismo de ação parece envolver receptores de adenosina, melatonina, serotonina e GABA.

### **Bloqueadores dos receptores de orexinas (Hipocretinas)**

Esse grupo representa um novo mecanismo de ação, o bloqueio de receptores de orexinas, representado pelo ALMOREXANT, antagonista competitivo desses receptores. As orexinas (hipocretinas) são transmissores envolvidos com a gênese e manutenção fisiológica da vigília. O bloqueio de receptores OX1 3 OX2 (receptor de orexina 1 e 2) acarreta um maior tempo de sono, sendo opção a ser considerada no tratamento da insônia.

### **Características importantes para o uso clínico de hipnóticos**

No tratamento da insônia várias características dos fármacos citados devem ser levadas em consideração. Um hipnótico ideal deve, principalmente:

- Não interferir de forma significativa com a arquitetura do sono, especialmente não comprometer o sono REM
- Ter meia vida curta ou otimizada (quadro 3)
- Não produzir sonolência diurna (efeito “ressaca”)
- Não produzir interações medicamentosas com drogas depressoras do SNC
- Não interferir com a memória, cognição e coordenação motora
- Não produzir tolerância nem dependência química. A tolerância inviabiliza o uso por mais de um mês, sendo um problema no tratamento da insônia crônica. A dependência química está relacionada ao aparecimento de insônia de rebote, caso a medicação seja descontinuada, o que induz o paciente ao retorno ao uso da medicação, reforçando a necessidade do sono induzido quimicamente.
- Não produzir efeitos colaterais importantes nas doses hipnóticas.

Os hipnóticos de ação prolongada são raramente utilizados no tratamento da insônia, devido ao efeito residual matinal que pode interferir com a capacidade laborativa e por em risco pacientes que operam máquinas ou dirigem automóveis, além de produzirem a sonolência diurna. Seu uso é reservado para pacientes que apresentam insônia com ansiedade diurna, sendo nesses casos, o efeito residual matinal, desejado.

Para pacientes com insônia inicial, predominantemente caracterizada pela dificuldade em começar a dormir, os hipnóticos de ação ultra-curta devem ser indicados, pois facilitam a indução do sono sem produzir efeito ressaca.

Para pacientes que tem dificuldade na manutenção do sono, ou que tenham despertares frequentes, os hipnóticos de meia vida otimizada são mais indicados.(quadro 3) Quadro 3

#### **Classificação dos hipnóticos pela duração do efeito**

<p>➤ <b>Hipnóticos de Meia Vida Longa (24-150h)</b> Flurazepan (BZD) Quazepan (BZD)</p>
<p>➤ <b>Hipnóticos de Meia-Vida Intermediária (15-30h)</b> Estazolam Temazepan Antidepressivos (Doxepina, Trazodona) Antipsicóticos (Quetiapina)</p>
<p>➤ <b>Hipnóticos De Ação Ultra-Curta (1-3h)</b></p>



Triazolam (BZD)
Midazolam (BZD)
Zaleplon
Zolpidem
Indiplon (IR)
Melatonina
Ramelteon
<b>&gt; Hipnóticos Otimizados (6h)</b>
Zopiclone
Eszopiclone
Zolpidem (CR)
Indiplon (MR)

O tratamento farmacológico da insônia, através do tempo, sempre foi considerado um tratamento à curto prazo. Entretanto hoje em dia, consideramos a possibilidade de termos que fazer um tratamento à longo prazo. Assim sendo a questão da tolerância volta à tona. Os benzodiazepínicos, apesar de serem muito eficazes, apresentam a problemática da rápida tolerância e são hoje considerados drogas de segunda linha e sempre usados nas fases mais agudas, até o máximo de um mês, ou de forma intermitente ou seja, usados apenas nas noites de grande insônia. Os antidepressivos hipnóticos em baixas doses como a trazodona, parecem seguros para o tratamento da insônia crônica, à longo prazo. Estudos estão sendo conduzidos com as drogas “Z” para avaliar a possibilidade do seu uso mais prolongado.

Quadro 4

**Características clínicas de alguns hipnóticos usados no tratamento da insônia**

Fármaco	Classe Farmacológica	Dose Hipnótica	Observação
<b>Flurazepan</b>	BZD hipnóticos	10-20 mg	Raramente usado no tratamento da insônia, pela grande duração de efeito
<b>Triazolam</b>	BZD hipnóticos	0,25mg	Usado na Insônia inicial
<b>Midazolam</b>	BZD hipnóticos	15 mg	Usado na Insonia inicial
<b>Estazolam</b>	BZD hipnóticos	1 mg	Usado para pacientes com dificuldade de manter o sono
<b>Temazepan</b>	BDZ hipnóticos		Usado para pacientes com dificuldade de manter o sono
<b>Zaleplona</b>	Hipnótico não BZD pirazolopirimidina	10 mg	Usado na Insônia inicial
<b>Zolpidem</b>	Hipnótico não BZD imidazopiridina	10 mg	Insônia inicial. É considerada a droga padrão para o tratamento da insônia inicial Tempo de uso contínuo: 01 mês Pode ser usado de forma intermitente
<b>Zopiclone</b>	Hipnótico não BZD ciclopirlolona	7,5 mg	Insônia inicial e manutenção do sono
<b>Eszopiclone</b>	Hipnótico não BZD ciclopirlolona isômero levogiro	3 mg	Insônia inicial e manutenção do sono
<b>Indiplon Ir</b>	Hipnótico não BZD pirazolopirimidina	15-30 mg	Usado na Insonia inicial. Preparação MR pode ser usada para manutenção do sono
<b>Ramelteon</b>	Hipnótico melatoninérgico	8 mg	Usado na Insônia inicial
<b>Agomelatina</b>	Hipnótico melatoninérgico	25 mg	Usado na Insônia inicial

<b>Doxepina</b>	Hipnótico (baixa dose) Antidepressivo (altas doses)	2-6 mg	Alternativa para o tratamento da insônia. Por apresentar grande meia vida produz sedação diurna. Não produz tolerância, podendo ser usado à longo prazo
<b>Trazodona</b>	Hipnótico (baixa dose) Antidepressivo (altas doses)	25 mg	Alternativa para o tratamento da insônia. Uma das drogas mais prescritas no tratamento da insônia. Por apresentar grande meia vida produz sedação diurna. Não produz tolerância, podendo ser usada à longo prazo
<b>Mirtazapina</b>	Hipnótico (baixa dose) Antidepressivo (altas doses)	15 mg	Alternativa para o tratamento da insônia. Por apresentar grande meia vida produz sedação diurna. Não produz tolerância, podendo ser usado à longo prazo
<b>Quetiapina</b>	Hipnótico (baixa dose) Antipsicótico (alta dose)	25-100mg	Usada raramente no tratamento da insônia. Pode ser usada à longo prazo.
<b>Tiagabina</b>	Hipnótico Anticonvulsivante	4 mg	Coadjuvante do tratamento da insônia em pacientes com dificuldade em manter o sono

### Uso de hipnóticos nas parassonias

As parassonias que ocorrem na fase 4 do sono de onda lenta (NREM) respondem de forma satisfatória aos benzodiazepínicos, pois são considerados hipnóticos que reduzem a fase 4. O clonazepam tem sido usado com essa finalidade.

Muitas parassonias não requerem tratamento farmacológico, muitas ocorrem na infância e remitem na vida adulta, enquanto outras necessitam de tratamento farmacológico, porém não com hipnóticos, o que foge do objetivo da nossa discussão.

### Conclusão

O conhecimento atual da neurobiologia do ciclo sono-vigília abre perspectivas para o desenvolvimento de fármacos que possam ser usados no tratamento da insônia, assim como das síndromes que cursam com sonolência excessiva. O tratamento da insônia evoluiu com o reconhecimento da importância da meia vida na duração do efeito hipnótico e a otimização em função do tipo de insônia apresentado pelo paciente. A busca por fármacos que sejam seguros e mantenham seus efeitos terapêuticos quando usados à longo prazo, também é um desafio, já que o tratamento da insônia pode demandar um tempo maior, requerendo uma abordagem crônica. Apesar do grande desenvolvimento na área da neurofisiologia dos ritmos biológicos, ainda não dispomos de hipnóticos ideais.

### Referências

- AIRES, M. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- ALOÉ F, Azevedo AP, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono vigília. Rev. Bras. Psiquiatr.;27(sup 1):33-9. 2005
- BERNE, R.M. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- CONSTANZO, L. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- DEACON S, STANER L, STANER C, LEGTERS A, LOFT H, LUNDHAL J. **Effect of short-term treatment with gaboxadol on sleep maintenance and initiation in patients with primary insomnia**. Sleep .30:281-287. 2007
- EBERT B, WAFFORD KA, DEACON S. **Treating insomnia: Current and investigational pharmacological approaches**. Pharmacol therap;112:612-629. 2006
- GOMES MM, Quinhones MS, Engelhardt E.,

**Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos** .Revista Brasileira de Neurologia » Volume 46 » No 1 » jan - fev - mar, 2010

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.

HOEVER, P., DE HAAS, S. L., DORFFNER, G., CHIOSSI, E., VAN GERVEN, J. M., AND DINGEMANSE, J.. **Orexin receptor antagonism: an ascending multiple-dose study with almorexant**. *J. Psychopharmacol.* 26, 1071–1080.2012 INUTSUKA, A., AND YAMANAKA, A. The regulation of sleep and wakefulness by the hypothalamic neuropeptide orexin/hypocretin. *Nagoya J. Med. Sci.* 75, 29–36. 2013

KANDEL, ER; SCHWARTZ, JH; JESSEL, TM – Princípios da neurociência; Editora Manole; quarta edição, 936-947, 2003.

LAURENCE L., PH.D. BRUNTON, BJÖRN C. KNOLLMAN, BRUCE A. CHABNER. Goodman and Gilman As bases farmacológicas da terapêutica. Editora Artmed, 2012 PINTO JR.L.R ET AL. **Novas diretrizes no diagnóstico e tratamento das insônias** - Arq. neuro-psiquiatr.

vol.68 no.4 São Paulo agosto. 2010

PORKKA-HEISKANEN T, ALANKO L, KALINCHUK A, STENBERG D. **Adenosine and sleep**. *Sleep Med Rev*;6(4):321-32. 2002

RANG, H.P.; DALE, M.M. **Farmacologia**. 7ª edição Rio de Janeiro ed. Elsevier.2012

ROUILLON F. **Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients**. *Int clin psychopharmacol*;21(suppl 1)s31-s35. 2006 SATEIA MJ, KIRBY-LONG, TAYLOR J. **Efficacy and clinical safety of ramelteon: an evidence-based review**. *Sleep med rev*;12:319-332. 2008

STAHL. M. STHAPHEN **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas** 3ª edição Guanabara Koogan, 2010 SUKIS-CLAUDINO L, MORAES, W.A.S. TUFIK,S. POYARES D. **Novos sedativos hipnóticos** - Rev. Bras. de psiquiatr. vol.32 N°3 São Paulo 2010

WILSON, S.J. ET AL. **British association for psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders**

*Journal of psychopharmacology* 1-25 2010