



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacoterapia das Perturbações do Sono: Insónia

Mariana Peig Dória Damásio

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Faro, 2011



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacoterapia das Perturbações do Sono: Insónia

Mariana Peig Dória Damásio

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação orientada por Prof. Dr. Bruno Sepodes

Faro, 2011

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Doutor Bruno Sepodes pela amizade, disponibilidade e apoio sempre demonstrados ao longo de toda esta etapa de elaboração da dissertação.

À professora Isabel Ramalinho pela coordenação e orientação dos alunos, especialmente na época de estágios, estando sempre presente nos momentos de maior dificuldade.

À professora Doutora Ana Grenha e professora Doutora Vera Marques que tanto batalharam para defender os interesses e necessidades dos alunos.

A todos os docentes da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve e da Faculdade de Farmácia de Lisboa que contribuíram para a formação de futuros Farmacêuticos oriundos da Universidade do Algarve.

A toda a minha família pelo carinho tão importante dado em todas etapas até chegar à recta final, em especial aos meus pais e irmãos, que acompanharam de perto todo o processo.

Aos meus primos e tios avós que foram mais que uma família para mim no Algarve.

Aos meus amigos, que me deram uma força incondicional, especialmente à Vanessa Gomes, Elisabete Mendonça e Pedro Horta, que ao longo destes 5 anos tanto me ajudaram nos momentos mais difíceis.

A todos, o meu sincero agradecimento.

Resumo

Objectivos

A realização deste trabalho teve como principal objectivo a elaboração de estratégias farmacoterapêuticas adequadas aos distúrbios do sono, com especial relevância para o tratamento da insónia. Para esta concretização, é essencial a identificação dos mecanismos que regem o sono e definição dos principais factores que contribuem para aparecimento e desenvolvimento das respectivas perturbações.

A importância inerente à terapêutica sintomatológica da insónia, reside no facto deste distúrbio ter consequências de cariz pessoal e profissional relevantes, prejudicando a normalidade quotidiana.

Métodos

A metodologia utilizada foi a pesquisa de fármacos e terapêuticas não farmacológicas com recurso a informação fornecida por bases de dados online e livros entre Março de 2011 a Setembro de 2011.

Resultados

Após o estudo dos mecanismos de regulação do sono e análise fisiopatológica da insónia foi possível identificar metodologia terapêutica mais indicada consoante a situação. A associação entre terapias cognitivo-comportamentais e a farmacoterapia, parece ser a estratégia mais conceptual na melhoria dos sintomas de insónia crónica.

Conclusões

A terapêutica não farmacológica tem demonstrado elevada adesão especialmente em sintomatologia crónica. No entanto a modulação farmacológica é a principal via de tratamento e dotada de potencialidade de resolução do problema, apesar dos efeitos adversos reportados. A efectividade terapêutica é superior mediante a associação dos dois tratamentos mencionados.

Palavras-Chave

Sono, perturbações do sono, insónia, agonistas benzodiazepínicos, terapias cognitivo-comportamentais.

Abstract

Aims

The making of this work had as main goal the pharmacotherapeutics strategies realisation, adequated to sleep disorders, with special relevance to the insomnia treatment.

For this purpose, the sleep mechanisms and the definition of main factors that contribute to the appearance and development of its disturbances had to be identified.

The importance related to the insomnia symptoms therapy is that these disorders have consequences for relevant personal and professional behaviour, disrupting the normal daily performance.

Methods

The methodology used was the research of pharmaceuticals and non pharmacological therapies by means of online data basis and books information, between March 2011 to September 2011.

Results

After studying the mechanisms of sleep regulation and analysis of the pathophysiology of insomnia, it was possible to identify the most appropriate treatment methodology according to the situation. The association between cognitive-behavioral therapy and pharmacotherapy seems to be the most conceptual strategy in improving the symptoms of chronic insomnia.

Conclusions

Non pharmacological therapy has demonstrated high adhesion especially in chronic symptoms. Nevertheless, the pharmacological modulation is the main treatment with potential to solve the problem, despite the adverse effects reported. The therapy is more effective by linking the two treatments mentioned.

Keywords

Sleep, sleep disorders, insomnia, benzodiazepine agonists, cognitive behavioral therapies.

Índice

Índice de figuras	VI
Índice de Tabelas	VII
Lista de abreviaturas	VIII
1. Introdução	1
2. Métodos	3
3. O Sono: definição	4
3.1 Fases do Sono	4
4. Mecanismos de Regulação do Sono	6
4.1 Influência do ritmo Circadiano	6
4.2 Neurotransmissores e a sua Influência no Mecanismo do Sono	7
4.3 Controlo Homeostático do Sono	9
4.3.1 Mecanismos Colinérgicos e Monoaminérgicos e a sua influência no sono	10
4.3.2 Mecanismos Dopaminérgicos envolvidos na Regulação do sono	12
4.4 Polissonografia	13
5. Contexto Histórico	14
6. Perturbações do sono	16
6.1 Fármacos usados no tratamento de Perturbações do sono	18
7. Breve contextualização dos principais Distúrbios do Sono	20
7.1 Apneia do sono	20
7.2 Hipersónia	22
7.3 Narcolepsia	25
7.4 Parassónias	27
7.5 Síndrome das Pernas Inquietas	28
7.6 Insónia	29
7.6.1 Modelos Explicativos do aparecimento de Insónia	29
7.6.2 Classificação	31
7.6.3 Factores de Risco	32
7.6.4 Distúrbios no Ritmo Circadiano e a sua influência na Insónia	33
7.6.5 Insónia associada à Depressão e Ansiedade	34
7.6.6 Epidemiologia	36
7.6.7 Diagnóstico	36
8. Terapêutica da Insónia	39
8.1 Medidas Não Farmacológicas de Manutenção do Sono	39
8.1.1 Terapia de Controlo de Estímulos	40
8.1.2 Terapia de Restrição do Sono	41
8.1.3 Promoção da Higiene do Sono	42
8.1.4 Treino de Relaxamento	43
8.1.5 Terapia Cognitiva	44
8.1.6 Terapia da Luz	44
8.1.7 Cronoterapia	45
8.2 Farmacoterapia	47

8.2.1	Benzodiazepinas	47
8.2.2	Agonistas Não Benzodiazepínicos GABA _A	52
8.2.3	Antidepressivos	57
8.2.4	Anti-Histamínicos	59
8.2.5	Agonistas dos Receptores de Melatonina	60
8.2.6	Medicamentos à base de plantas	61
9.	Considerações Pediátricas	62
10.	Importância do Farmacêutico	63
11.	Conclusão	65
12.	Bibliografia	66
	Anexo I	69

Índice de Figuras

Figura 1. Representação dos estágios do sono em humanos adultos	5
Figura 2. Aproximação algorítmica da função de neurotransmissores na regulação do sono	7
Figura 3. Estruturas Anatómicas do núcleo Hipotalâmico	8
Figura 4. Representação esquemática do estado de vigília	9
Figura 5. Representação esquemática do sono NREM	10
Figura 6. Representação esquemática do sono REM	10
Figura 7. Modelo de Interação Recíproca no ciclo sono-vigília	11
Figura 8. Expressões Electroencefálicas do sono REM e NREM	13
Figura 9. Classificação das Perturbações do sono	16
Figura 10. Descrição categórica das perturbações do sono	17
Figura 11. Ilustração exemplificativa de um diário do sono	42
Figura 12. Classificação Algorítmica de Agonistas Benzodiazepínicos	48
Figura 13. Aproximação ilustrativa do Mecanismo de Acção de Benzodiazepinas	50
Figura 14. Principais Anti-Histamínicos sedativos e respectivas posologias e interacções	60

Índice de Tabelas

Tabela 1. Classificação etiológica da insónia	32
Tabela 2. Factores que contribuem para o desenvolvimento da insónia	33
Tabela 3. Indicações posológicas de Benzodiazepinas	51
Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos de agonistas benzodiazepínicos	55

Lista de abreviaturas

AVT- Área Ventral Tegmentar
BZD- Benzodiazepinas
CBT- Terapias Cognitivo-Comportamentais
DA- Dopamina
EEG- Electroencefalograma
GABA- Ácido gama-aminobutírico
G.I- Gastrointestinais
ICD- Classificação Internacional de Doenças
IMAO- Inibidor de Monoaminoxidase
ISRS- Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina
LC- Locus Coeruleus
NA- Noradrenalina
NR- Núcleo de Rafe
NREM- Non Rapid Eye Movement (movimento ocular não rápido)
NSQ- Núcleo Supraquiasmático
PO- *Per Os*
PSG- Polissonografia
REM- Rapid Eye Movement (movimento ocular rápido)
SNC- sistema nervoso central
SRAA- Sistema Activador Ascendente
TCA- Antidepressivo Tricíclico
TLD- Núcleo Tegmentar Laterodorsal
TMN- Núcleo Tuberomamilar
TPP- Núcleo Tegmentar Peduculopontino
VLPO- Núcleo Ventrolateral Pré-Óptico

1. Introdução

No âmbito dos objectivos da monografia, é importante perceber o significado do sono e os mecanismos envolvidos na sua regulação.

O sono corresponde a uma condição fisiológica em que a actividade cerebral revela uma alteração do estado de consciência e os estímulos sensoriais estão reduzidos [1].

O sono, envolve dois mecanismos de regulação: a homeostasia que aumenta a predisposição para adormecer durante o estado de vigília e diminuir a intensidade do sono durante o mesmo e o ritmo circadiano que determina o período de sono e o estado de vigília ao longo do dia. Estão subjacentes duas categorias: sono REM e sono NREM, sendo que este último está dividido em quatro fases, de acordo com o nível de profundidade. Durante o normal período de sono, ocorrem entre 4 a 6 ciclos bifásicos, completos num período de referência de 8 horas [2].

A neuroquímica do sono, é um processo regido de complexidade, não estando localizado numa área específica do cérebro ou envolvendo apenas um determinado neurotransmissor. Relativamente à dopamina, possui um efeito de alerta, pelo que um decréscimo nos seus níveis plasmáticos, promove o sono. Neurotransmissores, como norepinefrina e acetilcolina a nível do córtex, histamina e neuropéptidos (como a substância P e corticotrofinas) a nível do hipotálamo, têm um influente papel na promoção do estado de vigília [3].

Com o intuito de explicar a farmacoterapia das perturbações do sono, é necessário indagar as principais características e conceitos, que lhes estão associados. As perturbações do sono, são classificadas, segundo a sua etiologia, em primárias (maioritariamente idiopáticas) e secundárias (em que se estabelece uma relação de causa-efeito), associadas geralmente a patologias mentais ou condicionalismos médicos. Deste modo, para as perturbações primárias, a hipótese em vigor, defende uma associação a distúrbios endógenos do ciclo sono-vigília, ou do ritmo circadiano [3].

A insónia, surge como a perturbação sintomatológica relacionada com sono, mais comum em medicina e subsequente a outros distúrbios do sono. Por este motivo, terá uma abordagem mais desenvolvida e relevante neste trabalho. Traduz a dificuldade em adormecer, manter o sono e/ou a presença de um sono não reparador. Consequentemente, gera fadiga ou sonolência durante o dia. Esta problemática causa um certo sofrimento pessoal, redução das capacidades cognitivas, mentais e físicas constituindo uma importante causa de abstenção laboral e trabalho pouco eficiente. A sua etiologia é diversificada, podendo estar relacionada com problemas de cariz emocional, físico, medicamentoso ou higiene do sono inadequada. As inversões no ritmo do sono, podem surgir mediante situações como viagens, turnos de trabalho, padrões de vida alterados, fármacos, patologias cerebrais. Tudo isto poderá ter consequências a curto e a longo prazo [4]. Assim, a compreensão dos factores de risco, ajuda a evitar situações que originem um sono de má qualidade. Independentemente das causas que lhe são inerentes, a insónia, necessita de acompanhamento médico e surge muitas vezes associada a doenças crónicas e outras patologias do foro psicológico como depressão, perturbações ansiosas [5].

Os fármacos usados no tratamento da insónia, têm como principal objectivo a indução ou manutenção do sono, bem como a diminuição da ansiedade e agitação. Os anti-histamínicos sedativos, diminuem o período de latência do sono. São eficazes no tratamento da insónia considerada leve e são geralmente seguros [6].

Os agonistas dos receptores benzodiazepínicos, são os fármacos com maior utilização. Assim, dependendo da duração de acção, classificam-se em benzodiazepinas de acção curta, intermédia e de acção longa ou prolongada. Os agonistas não benzodiazepínicos destes receptores, têm eficácia entre os 6 a 12 meses e os efeitos colaterais estão menos pronunciados relativamente às benzodiazepinas [1].

A utilização generalizada e contínua de medicamentos indutores do sono para tratar sintomas de insónia, aumentou a preocupação com o desenvolvimento potencial de tolerância e dependência a longo prazo, especialmente quando surge como queixa de diagnósticos errados [7].

Para um tratamento adequado, é importante ter em conta medidas não farmacológicas que promovam uma boa arquitectura do sono, pois em muitos casos, são medidas suficientes na resolução do problema evitando uso desnecessário e abusivo de psicofármacos. Recorre-se ao tratamento farmacológico no sentido de minimizar situações de insónia com relativa gravidade.

O farmacêutico, como profissional de saúde e de fácil acesso aos doentes, desempenha um importante papel no que diz respeito ao aconselhamento de modo a garantir a manutenção da terapêutica, alívio dos sintomas e alterações funcionais [8].

2. Métodos

A metodologia utilizada na elaboração do presente trabalho foi a recolha de informação subordinada ao tema farmacoterapia de perturbações do sono, com especial incidência na insónia, em livros e artigos científicos entre Março de 2011 e Setembro de 2011. A pesquisa foi realizada em artigos científicos mediante palavras-chave (como por exemplo sleep, sleep disorders, insomnia treatment, pharmacotherapy, benzodiazepines) essencialmente no pubmed para obtenção de artigos científicos.

Seguidamente, foi feita uma leitura que permitiu a contextualização do tema e retenção de algumas ideias para estruturar a dissertação. Para uma maior compreensão de alguns conceitos abordados recorreu-se ao motor de busca Google para consulta de sites fidedignos de informação farmacológica e institutos do sono.

A leitura efectuada foi diversificada e com recurso a referências mencionadas em artigos pesquisados para se estudar um pouco mais a temática tratada, inclusivamente descrição de estudos de efectividade farmacológica.

Para elaboração bibliográfica, recorreu-se ao programa Mendeley que conjuntamente com a funcionalidade “referências” e “insert citation”, permitiram a organização automática da bibliografia, ordenando os artigos que iam sendo referenciados ao longo do texto.

3. O sono: definição

O sono, corresponde a um estado fisiológico e reversível, caracterizado por relativa quiescência e inconsciência, redução da capacidade de resposta a estímulos sensoriais e redução da actividade de músculos voluntários. O número de horas que um indivíduo deve dormir por noite, situa-se entre as 7-8 horas. No entanto este número pode variar consoante os indivíduos. Pode ser afectado por diversos factores de índole psicológica e fisiológica. Como resultado, surgem perturbações de gravidade variável, quer nos mecanismos de regulação e controlo, quer nos próprios ciclos do sono e respectivas fases em que se divide [7].

3.1 Fases do sono

O sono começa com a fase I (grau mais superficial em que se acorda facilmente, caracterizada como um estado intermédio entre o acordado e o adormecido) até à fase IV (grau em que o sono é mais profundo e denominado “sono de ondas lentas”) - fase NREM. O estágio I representa uma fase de transição entre o estado de vigília e o sono, com ondas electroencefálicas de baixa voltagem. No estágio II, surgem ondas de baixa voltagem que são interrompidas por fusos (com frequências entre 11-15 HZ) e complexo K, (ondas de alta amplitude). No estágio III, aparecem as ondas delta, que possuem baixa frequência e alta amplitude e no último estágio (IV), predominam ondas lentas (com frequências entre 0,5-4 HZ) que juntamente com o estágio anterior, formam o sono de ondas lentas [3], [9].

A fase REM (movimentos oculares rápidos) é dotada de actividade cerebral, semelhante ao estado de vigília. A medição das diversas frequências da actividade cerebral é feita através de um electroencefalograma, que detecta ondas dessincronizadas e de baixa amplitude. Por conseguinte, o sono NREM caracteriza-se pela detecção de ondas lentas, baixa actividade neuronal, taxa metabólica também reduzida, declínio da actividade simpática e aumento da actividade parassimpática, sendo dotada de regulação da temperatura [5], [10].

O tónus muscular, as frequências cardíaca e respiratória bem como a pressão arterial alteram-se consoante a fase do sono. Na fase IV, estes parâmetros da função fisiológica, estão mais diminuídos, contrariamente ao que acontece no sono REM (em que estão aumentados, apesar do tónus muscular estar deprimido) [10].

O sono REM pode ocorrer em qualquer fase do sono e a maioria dos sonhos podem ocorrer quer nesta fase, quer na fase III. Já o sonambulismo e terrores nocturnos acontecem nas fases III e IV [9].

Durante um sono nocturno normal, as diversas fases acontecem em 5 ou 6 ciclos bifásicos seguindo-se a fase REM, que vai sendo interrompida por fases de sono ligeiro (fase I). Cada ciclo tem a duração entre 70 a 120 minutos, dos quais entre 45 a 85 minutos incluem a fase NREM sendo que a duração da fase REM situa-se entre os 5 a 45 minutos. O sono profundo é relativamente curto, ocorrendo nas fases III e IV [4]. Em indivíduos adultos normais, o sono NREM encontra-se principalmente distribuído na primeira metade do período de sono e a fase REM predomina na segunda metade deste período [10].

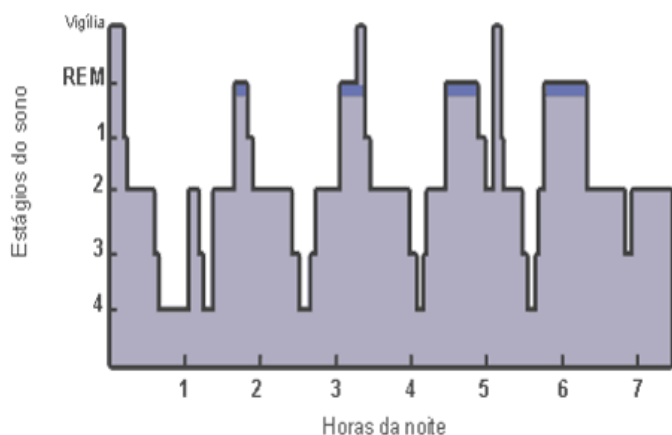


Figura 1. Representação dos estágios do sono em humanos adultos. Pode observar-se que o sono apresenta uma progressão do estágio I para o estágio IV, correspondendo à fase NREM. Entre 70 a 80 minutos, o indivíduo retoma brevemente os estágios III ou II, entrando posteriormente na primeira fase do sono REM, que dura entre 5 a 10 minutos, aproximadamente. A duração do ciclo representado pelo início do sono NREM até ao final da primeira fase do sono REM, está situada entre 90 a 100 minutos. Este ciclo é repetido entre 4 a 6 vezes durante a noite. Nos ciclos sucessivos a duração dos estágios III e IV do sono NREM, vai diminuindo à medida que a duração da fase REM aumenta [10].

4. Mecanismos de Regulação do sono

4.1 Influência do ritmo circadiano

A vida na terra está exposta à ocorrência de períodos de luz e de escuridão. E desta alternância advém aquilo a que se designa de ritmo circadiano, a fim de organizar os processos fisiológicos e bioquímicos numa fase de optimização durante as 24 horas do dia. Deste modo, o dia pode ser dividido na fase activa, fase dotada de actividade, e na fase de repouso, fase em que os mecanismos de reparação se tornam activos e em que a funcionalidade cerebral é alterada para um estado de sono [2], [10].

Nas últimas décadas, a descrição dos mecanismos de regulação do sono, tem sido alterada. A hipótese mais simplista, pressupunha apenas a existência de dois processos de regulação: homeostática, que aumenta ou diminui a predisposição para o estado de vigília ou de sono e a regulação circadiana, que calendariza o sono e a vigília em horários apropriados. Estes mecanismos, descrevem o sono a um nível sistémico. No entanto, a identificação de genes transcricionais e translacionais, designados de “clock genes”, permitiram delinear que o padrão de sono é fenótipo de herança genética e portanto, possíveis mutações podem influenciar os parâmetros de sono quer a nível circadiano, quer a nível hemostático. Este facto, permitiu a descoberta de um mecanismo de regulação do sono, a nível molecular [2], [10].

4.2 Neurotransmissores e a sua influência no mecanismo do sono

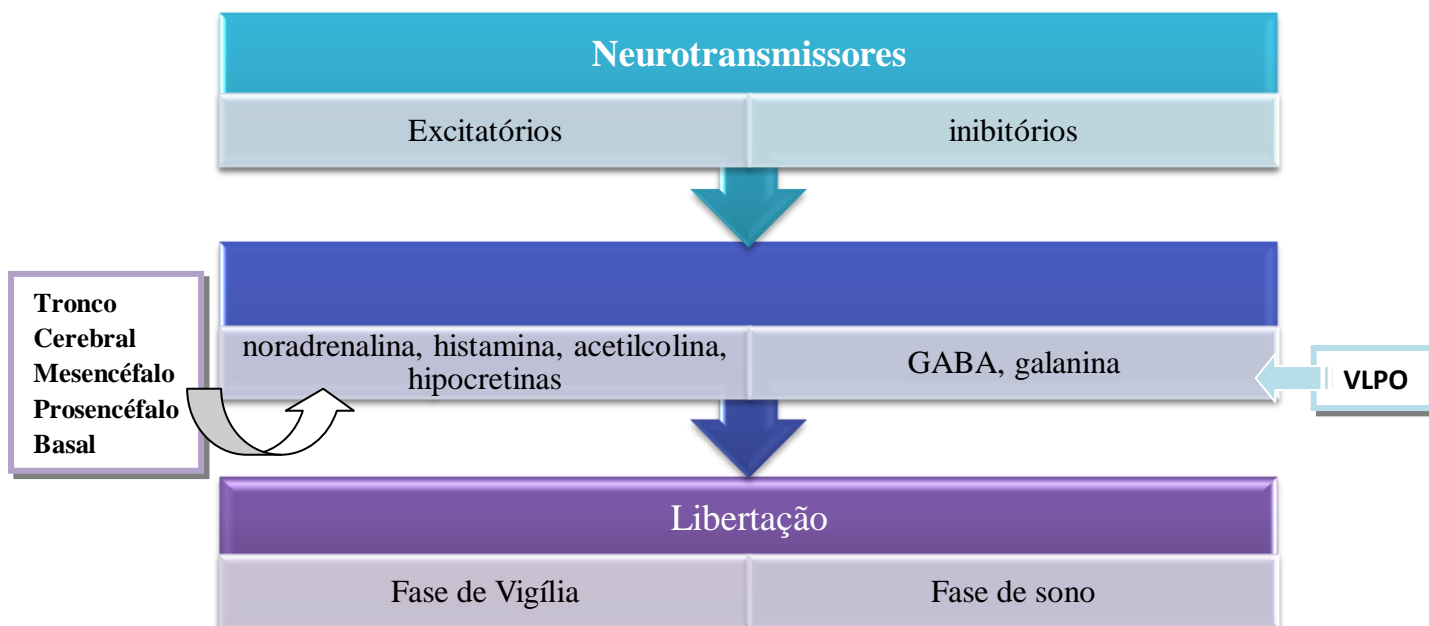


Figura 2. Aproximação algorítmica da função de neurotransmissores na regulação do sono [2].

A sincronização – dessincronização das ondas do EEG do sono NREM – REM e do estado de vigília, deve-se a toda a actividade neural nos circuitos tálamo – corticais (núcleos reticulares do tálamo e córtex cerebral), decorrentes de uma interacção monoaminérgica e colinérgica do tronco encefálico. O sono e a vigília, possuem sistemas de controlo interconectados [1], [10]. O estado de vigília é predominantemente colinérgico e monoaminérgico, o sono REM, é predominantemente colinérgico, e o sono NREM, está numa situação intermédia [1].

Hipotálamo

O hipotálamo é um importante centro responsável pelo estado de sono ou vigília. Na sua estrutura, destacam-se o hipotálamo anterior (com núcleo pré-óptico ventrolateral - VLPO, GABAérgico), hipotálamo posterior (com núcleo tuberomamilar - TMN, histaminérgico), hipotálamo lateral (sistema orexinas/hipocretinas) [1].

No hipotálamo anterior os neurónios gabaérgicos e galaninérgicos do VLPO, activam-se exclusivamente durante o sono (REM e NREM). Por sua vez, as células VLPO, inibem os núcleos excitatórios promotores da vigília e inibem ainda o sistema aminérgico, colinérgico e hipocretinas e consequentemente, há o aparecimento do sono REM. Isto é, VLPO e o sistema aminérgico, têm uma relação funcional de reciprocidade de inibição mútua: quando VLPO está activo, durante o sono, há inibição das células do sistema aminérgico-colinérgico e este, por sua vez, quando activo (durante a vigília), inibe VLPO [10].

Na região hipotalâmica posterior, situam-se os neurónios responsáveis pela produção das hipocretinas I e II (orexinas A e B, respectivamente). São neuropéptidos excitatórios, e portanto, estimulam a fase de vigília. Estudos recentes, demonstram uma variação diurna destes neuropéptidos no fluido cerebrospinal humano, o que sugere um controlo por mecanismos circadianos, promovendo uma ligação entre o ritmo circadiano e sinais promotores de excitação [2].

O TMN é um núcleo histaminérgico do SNC, localizado no hipotálamo posterior e está relacionado com a vigília, sendo o principal inibidor do núcleo VLPO. Estas estruturas em associação com o tronco cerebral, integram o ciclo sono – vigília [1].

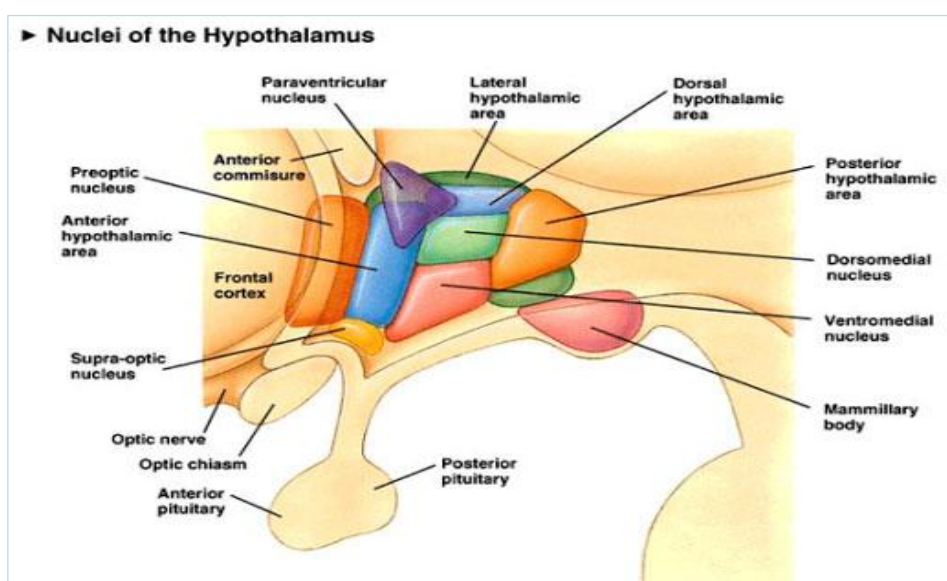


Figura 3. Estruturas anatómicas que constituem o núcleo Hipotalâmico [10].

Os neurónios supraquiasmáticos do hipotálamo são responsáveis pela organização cíclica e temporal do organismo bem como do sono e vigília. Os núcleos supraquiasmáticos são estruturas anatómicas localizadas no hipotálamo anterior, acima do quiasma óptico, que representam um relógio biológico que gera um ritmo endógeno a partir de sinais internos ou do ambiente (foto-sincronização). Estas células, são constituídas por receptores de melatonina tipo I (ML-I) e dois fotopigmentos (criptocromo e melanopsina) responsáveis pela foto-recepção e transdução do estímulo luminoso, que vai ser transmitido via glutamato até ao NSQ. As células do NSQ, por sua vez, transmitem a informação para outros núcleos hipotalâmicos adjacentes (responsáveis pela secreção de melatonina). Deste modo, o sinal-sincronizado é transmitido por múltiplas sinapses para a glândula pineal que secreta a melatonina plasmática durante o período de sono nocturno e os receptores de melatonina (ML-1 e ML-2), exercem efeitos inibitórios nas células glutaminérgicas do NSQ nas células ganglionares retinianas. O sinal foto-sincronizado das células NSQ, envolve excitação glutaminérgica dos receptores N-metil-d-aspartato destas células. O sistema límbico e o ritmo social, constituem outros estímulos que modelam a resposta do ciclo circadiano [10].

4.3 Controlo homeostático do sono

A adenosina, produto do metabolismo energético celular neural que se acumula na fenda sináptica durante a vigília, actua localmente de forma inibitória (quer em neurónios excitatórios quer em neurónios inibitórios) em auto-receptores específicos adenosina-1 de células colinérgicas. Nesta sequência, surgem dois pontos de regulação. O primeiro, é a diminuição da actividade das células colinérgicas, que leva a que as células gabaérgicas de VLPO deixem de estimular o sistema de hipocretinas (início do sono REM). O segundo, é a diminuição da actividade colinérgica do prosencéfalo basal, pois há acumulação de adenosina que em conjunto com NSQ, inicia o sono NREM [11].

O sistema de hipocretinas recebe aferências excitatórias do sistema límbico, do prosencéfalo basal (núcleo colinérgico-adenosinérgico) e do NSQ. No entanto, as aferências excitatórias do NSQ transmitidas ao hipotálamo posterior que activam o sistema de hipocretinas, estão relacionadas com a acumulação de adenosina. Assim, o nível de actividade hipocretinérgica, é mais elevada, quando a pressão homeostática do sono atinge o seu máximo (mais adenosina). O sistema límbico é responsável pela estimulação de hipocretinas perante a privação do sono, para compensar a diminuição do sinal circadiano do NSQ no final do foto-período. As hipocretinas possuem assim um papel central na manutenção de alerta durante a privação do sono [10].

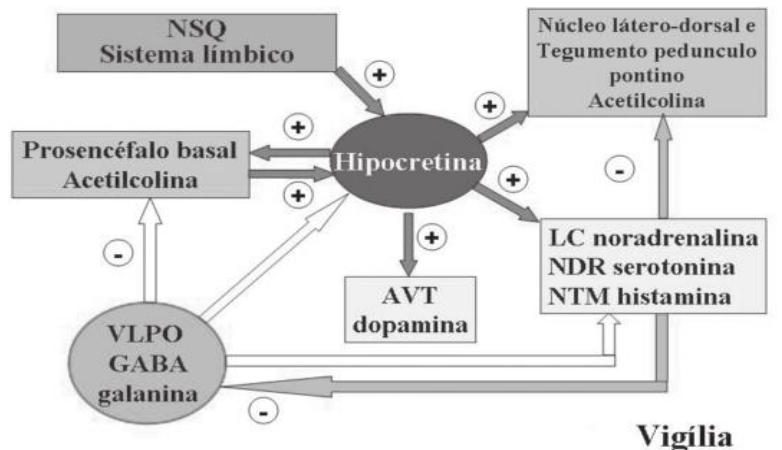


Figura 4. Representação esquemática do estado de vigília [10].

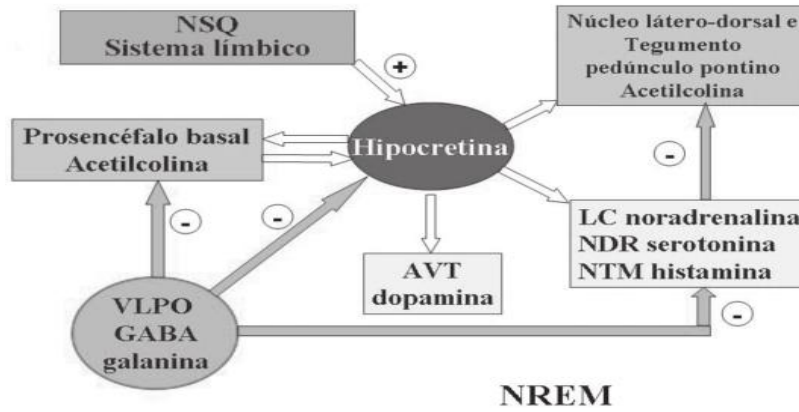


Figura 5. Representação esquemática do sono NREM [10]

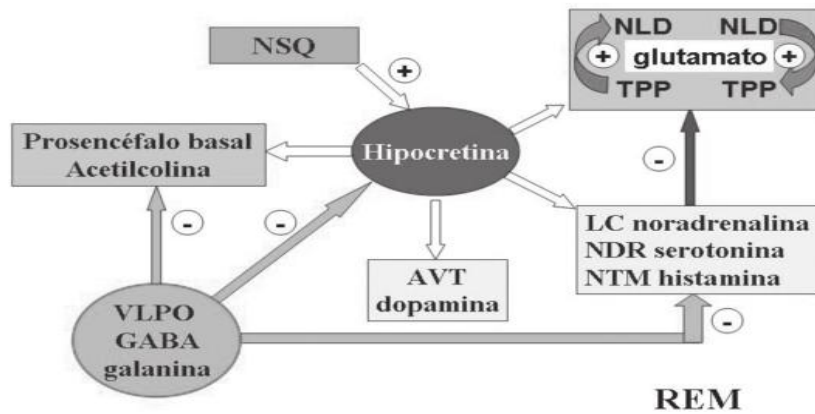


Figura 6. Representação esquemática do sono REM [10]

4.3.1 Mecanismos Colinérgicos e Monoaminérgicos e a sua Influência no sono

As estruturas colinérgicas do tronco cerebral, são representadas pelos núcleos tegmentar peduculopontino (TPP) e pelo tegmentar laterodorsal (TLD), produtores de acetilcolina. As estruturas monoaminérgicas, compreendem o locus coeruleus (LC), núcleos de rafe (NRf) e neurónios produtores de dopamina [1].

O circuito tálamo-cortical e as projecções aminérgico-colinérgicas, são responsáveis pela dessincronização do EEG na vigília. A actividade aminérgica é elevada durante a vigília, activando os circuitos tálamo-corticais, e diminui durante o sono NREM, sendo praticamente ausente no sono REM. Os neurónios aminérgicos, são assim, designados por “wake-on and sleep-off”. Os neurónios colinérgicos, por sua vez, activam-se durante a vigília e durante o sono REM, sendo designadas de “REM and wake-on” [10].

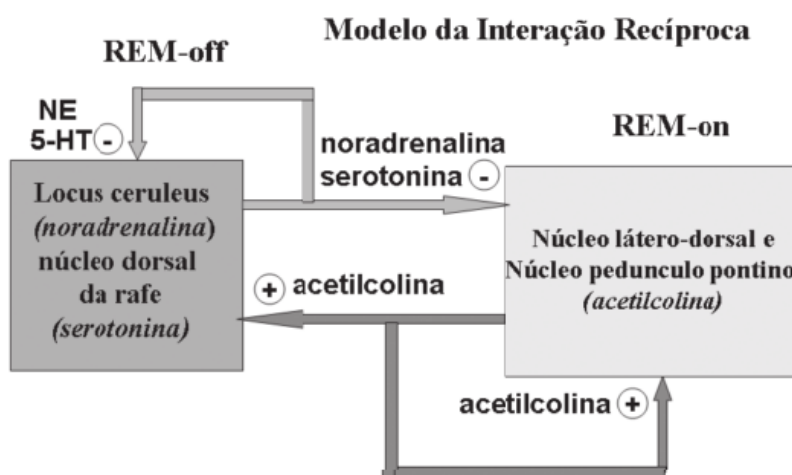


Figura 7. Modelo de interação recíproca no ciclo sono-vigília [10]

O modelo de interação recíproca, consiste num modelo funcional que explica que o estado de vigília seria predominantemente aminérgico e o sono REM, predominantemente colinérgico muscarínico, sendo que o sono NREM, estaria situado numa posição intermédia. Este modelo, pressupõe ainda que existam dois grupos de células (localizadas na formação reticular), as células REM-on colinérgicas e as células REM-off serotoninérgicas-noradrenérgicas. Durante a vigília, o sistema aminérgico REM-off, está activado, gera dessincronização do EEG e inibe o sistema colinérgico REM-on. Assim, o sono REM está suprimido. Por sua vez, durante o sono REM, as células aminérgicas REM-off são inibidas e o sistema colinérgico, activado.

O sistema histaminérgico do hipotálamo posterior (núcleos túbero-mamilares) e dopaminérgico da área ventral tegmentar, actuam conjuntamente com o sistema serotoninérgico e noradrenérgico, na inibição das células colinérgicas REM-on. Os interneurónios glutaminérgicos activam as células REM-on, desencadeando o início e manutenção do sono REM [10].

4.3.2 Mecanismos Dopaminérgicos envolvidos na regulação do sono

Os neurónios da área ventral tegmentar (AVT) mesencefálica, projectam-se para o córtex cerebral. Os seus axónios excitatórios, ajudam à conexão do sistema dopaminérgico com o sistema activador ascendente, responsável pela vigília e dessincronização do EEG. Estes neurónios, estão envolvidos nas sinapses excitatórias das células hipocretinérgicas do hipotálamo lateral e juntamente com a actividade excitatória do sistema aminérgico, colinérgico e hipocretinas, promovem a dessincronização do EEG da vigília. O efeito de agonistas dopaminomiméticos no ciclo sono-vigília, depende do tipo de receptores dopaminérgicos estimulados (pré ou pós sinápticos), bem como das doses e tipos de agonistas. Substâncias terapêuticas estimulantes psicomotoras usadas no tratamento da sonolência excessiva originam um aumento da neurotransmissão de noradrenalina, dopamina e serotonina [10].

Por todos os factos descritos, é perceptível a relação do ritmo circadiano bem como da componente de regulação homeostática, com o metabolismo. Durante a fase activa, o metabolismo decorre e há formação de produtos tóxicos que podem ser acumulados. Em condições normais, a componente circadiana “sinaliza” na altura apropriada, a inversão das vias bioquímicas, a regeneração enzimática com destoxificação celular. Contudo, com a privação do sono, os produtos metabólicos são acumulados, o que compromete a protecção das células contra a sua destruição. Isto significa que, com a privação do sono, o processo metabólico, deixa de estar acoplado à componente circadiana, como tentativa de protecção celular e os neurónios são mais sensíveis a substâncias tóxicas do que outros tipos de células [2].

4.4 Polissonografia

O sono é observado e medido em laboratórios, através de um electroencefalograma (EEG), electro-oculograma, electrocardiograma e toda a aparelhagem necessária para a realização de um estudo aprofundado de avaliação e caracterização do sono e diagnóstico de perturbações do mesmo. Este estudo, é realizado através de polissonografia (PSG). As variáveis obtidas por PSG, incluem o início do sono, despertares sucessivos, estágios do sono, movimentos dos olhos, pernas e mandíbula, arritmias, fluxo de ar durante o sono, esforço respiratório, saturações de oxigénio [3].

O sono e a electrogénese cerebral

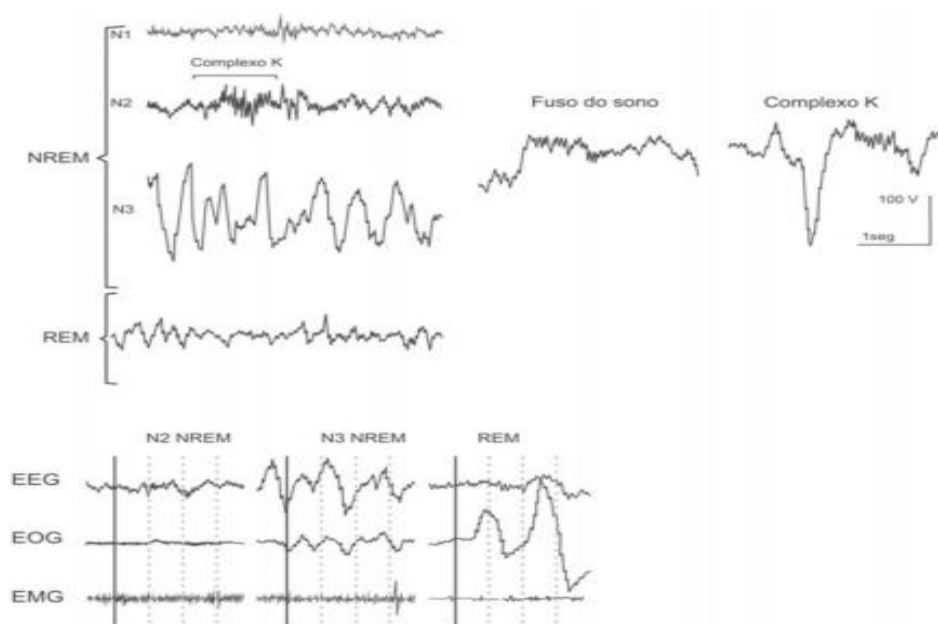


Figura 8. Expressões electroencefálicas do sono REM e NREM [1]

Através de um EEG, as sucessivas polarizações e despolarizações neuronais, são detectadas nas diversas fases do sono. O tálamo exerce um papel preponderante, nesta leitura representativa do sono, pois, através de um conjunto de células nervosas, transmite informações sensoriais ao córtex cerebral. Esta técnica faz o registo da actividade eléctrica do cérebro [3].

5.Contexto histórico

Desde a antiguidade clássica que surgiu o interesse pelo mecanismo do sono. A mitologia grega relacionava o sono à morte, pois a deusa Nix (que significa noite), tinha dois filhos: Hipnos que personificava o sono e o seu irmão gémeo, Tanatos que personificava a morte [1].

Relativamente à origem biológica do sono, a epidemia de gripe letárgica (1918-1926) fez com que Von Economo considerasse o hipotálamo posterior como o centro de vigília e propôs a hipótese que a sua lesão poderia gerar a narcolepsia [1].

E foi na década de 30 que surgiram avanços notáveis no estudo do sono. Por conseguinte, em 1930, Berger registou a actividade eléctrica encefálica, através de eléctrodos, criados com agulhas, introduzidos no couro cabeludo (EEG). Nos primeiros EEG, Berger descreveu os fusos e as ondas delta, que caracterizam as fases II, III e IV do sono humano[10].

Entre 1937 e 1938, Loomis descreve que o sono apresenta estágios alternados e que cada um deles possui padrões electroencefálicos característicos, no que se refere à amplitude e frequência das ondas, que são distintas das observadas durante a vigília [10].

Em 1949, Moruzzi e Magoun induziram o coma através da destruição da parte central do tronco cerebral e revelaram a formação reticular. Deste modo, foi introduzido o conceito de “sistema reticular activador ascendente” (SRAA). Neta sequência de pensamento, o sono não é um processo passivo, mas sim, dependente do sistema tálamocortical [1].

Em 1953, Kleitman e Aserinsky, identificaram o sono REM e afirmaram pela primeira vez que o sono, embora represente um período de descanso, não é um indicador de passividade do sistema nervoso. Pelo contrário, é um fenómeno activo, com fases distintas e bem caracterizadas [1].

Em 1955, Rimbaud observou a ocorrência de fases curtas dessincronizadas no EEG durante o sono de gatos, que eram semelhantes ao padrão típico de actividade eléctrica no hipocampo. Essas fases constituem um estado de sono completamente distinto do estado sincronizado. Por esse motivo, foram denominadas de sono dessincronizado por Moruzzi em 1972, e também sono paradoxal por Jouvet (no mesmo ano), devido ao facto do padrão electroencefálico ser análogo ao da vigília, porém associado à ausência de tónus muscular (Jouvet e Michel, 1959). O sono paradoxal passou a ser muito estudado, em especial devido aos movimentos periódicos e rápidos dos olhos (nos seres humanos), daí a denominação do estágio do sono, REM. Esta fase caracteriza-se pela presença de sonhos (fundamentado em 1957 por Dement e Kleitman), movimentos oculares rápidos e também por mioclonias, dessincronização do electroencefalograma cortical (ondas de baixa amplitude e alta frequência) e funções cardio-respiratórias, descritas por vários autores (Aserinsky e Kleitman, 1953; Jouvet, 1962; Vertes, 1984 e Siegel, 1994). Estes dois últimos investigadores, demonstraram que o tronco encefálico (particularmente a formação reticular pontina lateral e bulbar média) é a área responsável pela geração do sono REM [10].

Existe ainda o sono NREM (Non-Rapid Eye Movements), também denominado de sono sincronizado, estudado por Steraide em 1992, que verificou que um potencial eléctrico rítmico inibitório-excitatório, gerado por neurónios talâmicos e corticais, forma ondas sincronizadas de alta amplitude e baixa frequência. Esta fase, está subdividida em quatro estágios conforme o grau de profundidade (descritos em 1968 por Rechtschaffen e Kales) [10].

Em 1998, foram descobertos os péptidos hipotalâmicos (hipocretinas) assim como os seus papéis no ciclo sono-vigília [10].

Recentemente (2008), Mignot, promove a hipótese de que o sono tem como principais funções promover a conservação de energia e função ecológica, bem como a memória e aprendizagem. Estes mecanismos resultam de mudanças na plasticidade cerebral e sinaptogénese, propondo a possibilidade de haver um processo restaurativo de componentes celulares (biossíntese de macromoléculas). Ainda em 2008, McCarley e Sinton, abordam aspectos das bases celulares do estado cerebral e do EEG [1].

A função do sono, ainda não está totalmente esclarecida, mas sabe-se que é responsável pela restauração dos níveis de actividade e equilíbrio entre as diferentes partes do SNC (Guyton, 1997), conservação do metabolismo energético, função cognitiva, termorregulação, manutenção neural e saúde mental (Kandel, 2003) [1].

6. Perturbações do sono:

A arquitectura do sono é o termo usado para definir a progressão através da fase REM e estágios NREM do sono. Alterações nesta arquitectura, podem originar os distúrbios do sono [12]. Estes distúrbios, consistem em alterações que ocorrem no início, manutenção e duração ou comportamentos anormais associados ao sono e que alteram a sua qualidade [4]. Podem ter influências nefastas a nível físico, mental e emocional, tornando-se, deste modo, um problema de saúde pública [13].

De acordo com a sua classificação, salientam-se as perturbações primárias, cuja etiologia se baseia em problemas endógenos que afectam o ciclo sono-vigília e o ritmo circadiano. Deste modo, não estão relacionados com condicionalismos médicos, transtornos mentais. Dentro deste tipo de perturbações, salientam-se as dissonias primárias e parassónias [3]. As perturbações secundárias, têm uma causa subjacente, nomeadamente, distúrbios mentais. O esquema que se segue, contextualiza esta classificação.

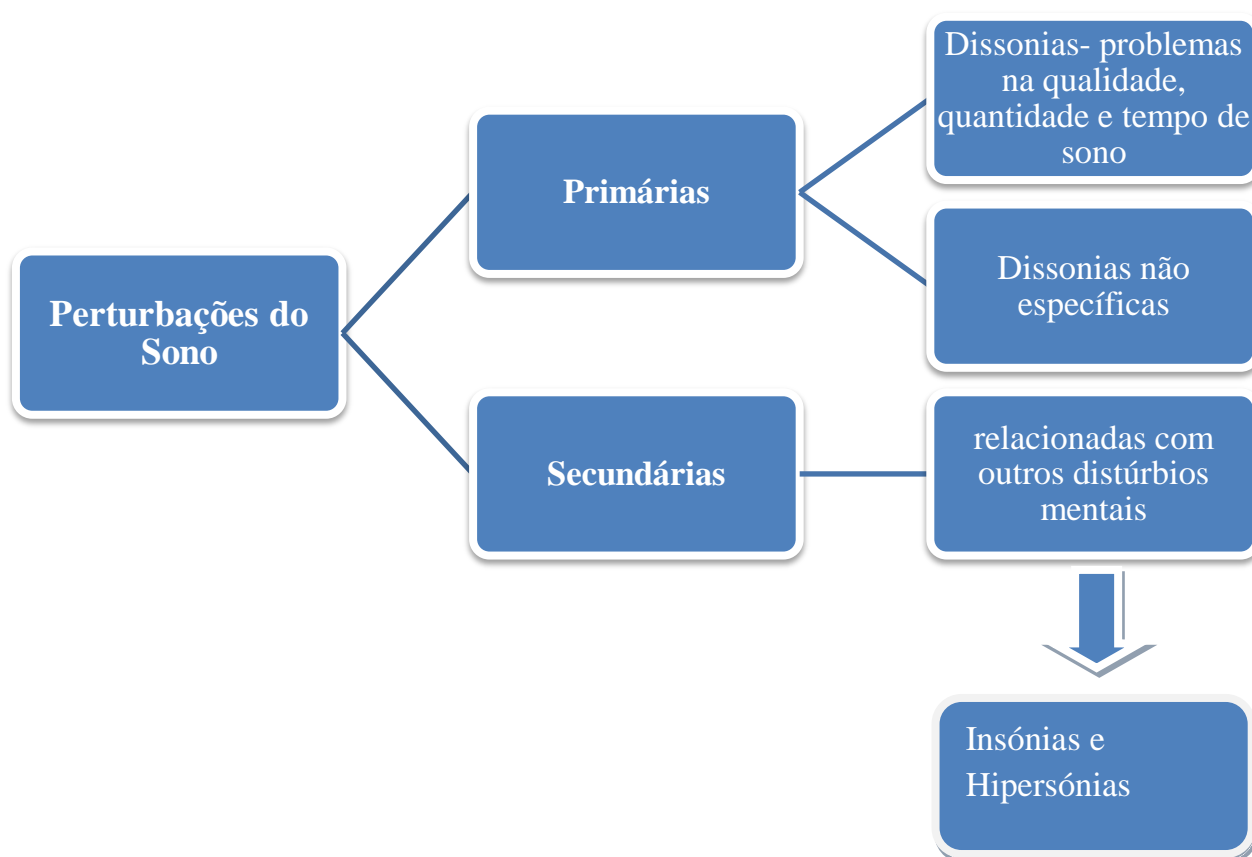


Figura 9. Classificação das perturbações do sono, estruturada na sua etiologia, segundo *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders* [3].

Partindo do algoritmo, pode incluir-se cada perturbação na dissonia correspondente:

Dissonias:	Dissonias não específicas:
<ul style="list-style-type: none">- Insónia primária- Hipersónia Primária- Narcolepsia- Distúrbios respiratórios relacionados com o sono- Distúrbios no ritmo circadiano (fase do sono atrasada, fuso horário trocado, turnos de trabalho, ou de outra etiologia)	<ul style="list-style-type: none">- Parassónias- eventos comportamentais ou fisiológicos associados ao sono- Pesadelos- Terrores Nocturnos- Sonambulismo- Parassónias não específicas

Figura 10. Descrição categórica de perturbações do sono, segundo a literatura de *Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders* [3].

Destacam-se como principais, a insónia, hipersónia, narcolepsia, parassónias e apneia durante o sono.

6.1 Fármacos usados no tratamento de perturbações do sono

Dependendo do tipo de transtorno do sono, foram desenvolvidos fármacos que actuam em locais de acção específicos. Neste sentido, é importante reforçar os tratamentos farmacológicos utilizados em cada tipo de patologia, com especial relevância para a sintomatologia da insónia (perturbação escolhida para a elaboração deste trabalho).

Tendo em conta a experiência individual relativamente a sintomas transitórios, a curto prazo ou considerados crónicos, o historial clínico, deve avaliar o início, duração, frequência dos sintomas tal como o seu efeito no funcionamento do quotidiano, hábitos de sono, historial de sintomas prévios e respectiva abordagem terapêutica. A apreciação feita aos doentes, deve permitir identificar a causa associada (se possível) e deve educar o doente no sentido de fazer uma higiene adequada do sono, bem como a tentativa de gestão de vários factores cruciais.

Promotores de vigília:

Fármacos cujos alvos terapêuticos estão envolvidos no despertar. A acção dos agonistas dopaminomiméticos, depende do tipo de agonista, do receptor dopaminérgico que é estimulado, assim como da dose administrada. Doses baixas de um agonista dopaminérgico D2, produz sonolência, aumenta o sono REM e crises do sono em doentes parkinsonianos. Por sua vez, doses mais elevadas de agonistas D1, suprimem o sono REM e NREM [1], [3].

Substâncias terapêuticas estimulantes psicomotoras, podem ser usadas no tratamento da sonolência excessiva diurna (exemplos: anfetaminas, metilfenidato, pemolina). Estas substâncias geram um aumento da neurotransmissão de noradrenalina, dopamina e serotonina [1], [3].

Agonistas do sistema orexina/hipocretina podem ser utilizados para reposição destes péptidos como terapêutica de narcolepsia [1].

Promotores do sono:

A classe de fármacos promotores do sono, actua a nível dos receptores do ácido γ -aminobutírico A (GABA_A), estando incluídos barbitúricos, benzodiazepinas, hidrato de cloral e anestésicos gasosos [1].

Agentes anti-H1, aumentam a acção GABA endógena e produzem efeitos terapêuticos adequados com menores efeitos colaterais. Estes fármacos causam sonolência pois bloqueiam a influência do SNC no despertar histaminérgico. Fármacos não benzodiazepínicos como zolpidem e eszopiclone, são mais selectivos para os receptores α -1, importantes na sedação [1].

A serotonina, libertada como neurotransmissor durante a vigília, pode actuar como “neuro-hormona” e induzir a libertação de factores hipnogénicos, tendo influência a nível do sono REM e NREM. Agonistas colinérgicos e antagonistas aminérgicos, aumentam o sono REM. Os antagonistas dopaminérgicos de acção central, assim como agonistas D2, causam sonolência em baixa dosagem [1].

Moduladores do nível de sono-vigília:

A modulação do nível de sono-vigília, ocorre através de melatonina e adenosina. A melatonina, tem acções hipnóticas tendo vantagem em formas moderadas de insónia. Relativamente à adenosina, o antagonismo dos seus receptores, é efectuado por cafeína, aminofilina e teofilina [1].

Os **sedativos e hipnóticos**, podem ser eficazes em doentes com sono fragmentado devido aos sintomas associados a este síndrome. Hipnóticos sedativos de semi-vida curta, podem melhorar o sono e reduzir a sonolência diurna sem sedação transitória [3].

Opiáceos, como a metadona, codeína e oxicodona, são utilizados em doentes, cujo síndrome, é doloroso [1], [3].

Relativamente aos transtornos do comportamento do sono REM, o clonazepam é eficaz em pequenas doses. O mecanismo de acção ainda não está esclarecido, no entanto também não há evidências de desenvolvimento de tolerância [1].

7. Breve contextualização dos principais Distúrbios do Sono

7.1 Apneia do sono

Na apneia do sono, ocorre a suspensão da respiração repetidamente, o que leva a um reduzido aporte sanguíneo e consequente hipoxia sanguínea e cerebral com aumento de anidrido carbónico. Pode ser caracterizada por obstrução da garganta e vias aéreas superiores ou ainda por um mau funcionamento da região cerebral que controla a respiração, denominando-se respectivamente por apneia obstrutiva e apneia central [4]. A apneia do sono, pode ainda ser classificada como mista quando o doente apresenta ambas as sintomatologias. Como resultado, os indivíduos que sofrem de apneia, experimentam um sono fragmentado e uma arquitectura do sono pobre [3].

A apneia do sono central, pode ser idiopática ou devido a lesões no sistema nervoso autónomo ou patologias neurológicas, insuficiência cardíaca ou ainda influência de elevadas altitudes [4].

Têm sido estudadas várias hipóteses de tratamento, como por exemplo acetazolamida que induz acidose metabólica, que por sua vez, induz a respiração. No entanto o tratamento primário é a pressão positiva das vias aéreas superiores com ou sem adição de oxigénio [3].

A apneia do sono obstrutiva (ASO), é caracterizada pelo fecho total ou parcial da parte superior das vias aéreas, posteriormente ao septo nasal para a epiglote, durante a inspiração. Deve-se a uma associação de vários factores, nomeadamente anatómicos como obesidade, vias aéreas estreitas, lesões das vias aéreas superiores (pólipos, hipertrofia das amígdalas). Outros sinais e sintomas incluem a hipertensão, história familiar, ronco, sonolência diurna. ASO, está cada vez mais ligada a mortalidade e morbidade cardiovascular e cerebrovascular [3].

A **avaliação** é feita por PSG, que classifica este distúrbio como central, obstrutiva ou mista, consoante a quantificação do índice de distúrbio respiratório (RDI). O grau de severidade de apneia é determinado pelo número de episódios de apneia (com total paragem do fluxo de ar) e de hipopneia (fecho parcial das vias aéreas com dessaturação de oxigénio sanguíneo). Se o RDI estiver situado entre 5 e 15 episódios por hora, a apneia é classificada como leve, se apresentar valores entre 15 a 30 episódios por hora é classificada como moderada, e grave se os valores forem superiores a 30 episódios por hora [3].

A apneia do sono, pode afectar o comportamento, capacidades cognitivas e doenças sistémicas. Sequelas neurocognitivas são factores que levam à diminuição da produtividade laboral e alterações de personalidade. Por conseguinte, o tratamento deste tipo de perturbações respiratórias do sono, tem um efeito benéfico a nível cardiovascular e neurocomportamental [3]. A importância da apneia do sono no contexto dos objectivos desta dissertação, reside no facto de surgirem sintomas de insónia devido à paragem respiratória [2].

Diagnóstico

Para diagnosticar a AOS, é fundamental a realização do exame otorrinolaringológico. A rinoscopia, permite identificar alterações nas fossas nasais. Outros exames contribuem para o diagnóstico tais como oroscopia, fibroscopia, fluoroscopia, tomografia computadorizada, ressonância magnética nuclear e cefalometria. Esta análise diagnóstica demonstra que doentes com AOS apresentam padrões obstrutivos diferentes entre si, com envolvimento de regiões distintas da faringe e com comprometimento de várias estruturas anatómicas, cuja finalidade é alcançar um bom resultado terapêutico. Pode também ser efectuado um exame físico, tendo como referência de risco de desenvolver esta patologia, o índice de massa corporal (≥ 30) e o perímetro do pescoço ≥ 40 cm [7].

Tratamento

As medidas não farmacológicas são as de primeira linha de escolha, nomeadamente aplicação de pressão positiva nas vias aéreas superiores durante o sono, diminuição do peso corporal, terapêutica cirúrgica (uvulopalatofaringeoplastia) em casos mais graves e terapias posturais [7].

Não há uma terapêutica farmacológica para AOS. Apenas foram testados em ensaios clínicos agentes serotoninérgicos, antidepressivos tricíclicos que têm efeito na arquitectura do sono e na permeabilidade das vias aéreas. Podem ser usados estimulantes respiratórios e promotores de vigília (modafinil) para doentes com sonolência diurna residual enquanto tratados com pressão positiva nasal das vias aéreas superiores [3].

7.2 Hipersónia

A hipersónia refere-se a um aumento do número de horas de sono relativamente ao padrão normal. Pode significar uma doença grave, perturbações cerebrais ou apneia durante o sono, se prolongada durante vários dias. No entanto, se temporária, reflecte momentos de privação do sono ou um esforço físico redobrado [4]. A actividade histaminérgica é promotora da vigília, pelo que lesões no TMN, resultam numa hipersonolência [10].

Assim, existem diferentes tipos de hipersónia:

- **Recorrente**, caracterizada por episódios de hipersónia periódica com duração entre poucos dias a algumas semanas e que se repetem após semanas ou meses de intervalo. São comuns neste caso, distúrbios cognitivos e comportamentais, incluindo confusão, alucinações, hipersexualidade, irritabilidade e comportamento agressivo.
- **Relacionada com a menstruação**, ocorre em associação com o ciclo menstrual, frequentemente nos primeiros meses após a menarca.
- **Idiopática de sono prolongado**, com sonolência excessiva prolongada e sestas de 3 a 4 horas (sestras no sentido de dormir durante esse período). O sono é pelo menos de 10 horas e muitas vezes de 12 a 14 horas com despertares praticamente ausentes.
- **Idiopática sem sono prolongado**, com sonolência diária crónica. No entanto o tempo de sono total é semelhante ao valor de referência.
- **Devido a condições médicas**, é hipersónia secundária, onde coexistem causas médicas e neurológicas, [14].

Diagnóstico

Existem alguns critérios de diagnóstico em situações de hipersónia idiopática. Os doentes com hipersónia de sono prolongado, apresentam:

- Sonolência diurna excessiva praticamente todos os dias e durante pelo menos três meses;
- O tempo de sono nocturno é superior a 10 horas (documentado por meio de um conjunto de questões colocadas ao doente, actigrafia ou diários de sono);
- Grande dificuldade em acordar de manhã ou de sestas;
- O estudo polissonográfico exclui outras causas de sonolência diurna e demonstra um tempo de latência curto e um período de sono total que se prolonga por mais de 10 horas
- Este distúrbio não é explicado por outro tipo de patologias médicas ou uso de medicação;
- A partir de MSLT (teste Múltiplo de Latência do sono) realizado após polissonografia nocturna, o tempo de latência médio do sono é inferior a 8 minutos e são encontrados menos de dois períodos de fase REM. O tempo médio de latência do sono é de $6,2 \pm 3,0$ minutos.

Indivíduos com hipersónia idiopática sem sono prolongado, diferem do grupo anterior, no que refere ao tempo de sono nocturno (superior a 6 horas e inferior a 10 horas), que é considerado normal, confirmado por PSG, diários de sono e actigrafia [15].

Na hipersónia de etiologia médica, o diagnóstico implica uma exclusão de narcolepsia, hipersónia idiopática, de perturbações nocturnas respiratórias e causas psiquiátricas, medicação ou substâncias de abuso. Portanto é diagnosticada quando a patologia em questão é causa directa da sonolência excessiva, como por exemplo AVC, encefalites, tumores, doenças genéticas ou neurodegenerativas [14].

A hipersónia que resulta do consumo abusivo de certos fármacos ou outras substâncias, deve-se essencialmente à administração excessiva e paragem da medicação (abuso de estimulantes, sedativos ou hipnóticos, prescrição de sedativos ou cessação de prescrição de estimulantes) [14].

Tratamento

Ensaio clínicos indicam que o **modafinil** é eficaz e bem tolerado em sonolência excessiva. Tem sido demonstrado que se liga fraca mas selectivamente a receptores dopaminérgicos. Muitos autores sugerem que o modafinil pode promover a vigília pela desinibição de neurónios corticais. Estas descobertas sugerem que a promoção do estado de vigília, pelo menos em parte, é devida a uma activação indirecta de sistemas excitatórios. Assim sendo, este fármaco não está associado ao efeito de hipersonolência rebound. No entanto o esclarecimento total do mecanismo de acção requer mais investigações nesta área tão vasta [16].

O modafinil inibe reversivelmente o CYP2C19, o que poderá prolongar a eliminação e aumentar os níveis circulantes de fármacos metabolizados por este enzima, como diazepam, fenitoína e propranolol [16].

A eficácia para uma dose diária foi estabelecida entre 200-400 mg em duas doses ou em dose única [16].

Os efeitos adversos mais comuns são cefaleias, náuseas, nervosismo, dispepsia, insónias, ansiedade, boca seca, alterações cardíacas e pode causar dependência física e psicológica [16], [6].

As **anfetaminas** são substâncias simpaticomiméticas, produzindo efeitos através do aumento dos níveis sinápticos de amins biogénicas como norepinefrina, dopamina e serotonina, através de múltiplos mecanismos. Devido ao seu grande potencial de abuso, levam a dependência psicológica e fisiológica grave podendo também estar na origem de neurotoxicidade. A sua utilização clínica é por isso muito restrita e controlada [17].

Em termos posológicos, as doses variam entre 2,5 mg/dia para crianças de 3 a 6 anos e entre 5 a 40 mg/dia para crianças em idade escolar. No caso dos adultos a posologia situa-se entre 20 a 50 mg/dia [18].

Atravessam facilmente a barreira hematoencefálica para alcançar os seus locais de acção a nível cerebral. A sua administração aguda produz uma vasta gama de reacções (dose-dependentes) como mudanças de comportamento, incluindo vigília ou excitação aumentada, anorexia, hiperactividade, estados de prazer, exaltação, euforia o que poderá estar na origem da sua utilização abusiva. Outros efeitos listados nos medicamentos de prescrição de anfetaminas incluem distúrbios de humor e comportamento, alterações cardíacas e gastrointestinais, sendo no entanto, considerados “tempo-dependentes”, resolvendo-se após descontinuação à exposição estimulante. Os sintomas mais comuns relacionados com o fármaco propriamente dito são a perda de apetite, insónia, nervosismo, instabilidade emocional e febre [18].

O **metilfenidato**, actua nas vias dopaminérgicas do tronco cerebral tem um rápido início de acção e uma duração entre 6 a 10 horas. A posologia recomendada varia entre 5 a 60 mg por dia. Assim para crianças com idade inferior a 6 anos, a dose inicial é entre 2,5 a 5 mg em duas administrações diárias e consoante o peso (superior ou inferior a 25 kg), a dose máxima diária será de 60 mg/dia ou 45 mg/dia respectivamente. Em adultos, a dose média diária situa-se entre 20 a 30 mg/dia. São necessárias precauções em doentes epilépticos, gravidez e aleitamento, doença cardíaca. Como principais efeitos adversos, destacam-se inibição do crescimento no uso prolongado em crianças, problemas G.I, hipertensão [6], [14].

7.3 Narcolepsia

Narcolepsia reflete-se em períodos de adormecimento durante o período de vigília, por vezes com cataplexia (perda de força muscular precipitada por emoções, que pode ser breve ou durar vários minutos), alucinações hipnagógicas (ao adormecer) e paralisia do sono. Este último sintoma corresponde a uma perda esporádica do tónus muscular quando o indivíduo está a dormir ou em vigília, em que há incapacidade de se mover ou falar, apesar de estar consciente. Os doentes podem apresentar cabeça em queda ou grave fraqueza [4], [3].

Este tipo de perturbação, pode ser devido a múltiplos factores quer genéticos, que ambientais. Os primeiros têm uma contribuição de cerca de 3%. Se o problema tiver início na adolescência ou idade adulta e não no nascimento, sugere-se que o factor ambiental, tenha um papel importante [14].

O défice em hipocretinas é a causa dos sintomas de sono observados na narcolepsia em animais e seres humanos com sintomas de sonolência excessiva e existência durante a vigília de fenómenos REM [10]. Em 75% dos doentes com narcolepsia, é indetectável a presença de hipocretina no fluído cerebrospinal. Este facto deve-se possivelmente a um processo de destruição auto-imune das células produtoras de hipocretinas [3].

A narcolepsia pode estar associada a condicionalismos médicos, sendo diagnosticada quando causas médicas ou neurológicas são directamente responsáveis pelo seu aparecimento [14].

Diagnóstico

Embora não sejam feitos rotineiramente, há uma elevada prevalência de narcolepsia em indivíduos portadores de um haplótipo específico (HLA-DR2 e HLA-DQ6/DQB1) (sendo apenas um instrumento de apoio ao diagnóstico). Através de testes de múltiplos estados de latência do sono, é detectado este distúrbio se o doente apresentar cerca de 4 a 5 sestas de curta duração (cochilos) durante um dia e se adormecer rapidamente (em menos de 5 minutos), entrando em sono REM em dois desses períodos de sesta [14].

Tratamento

O **metilfenidato**, é utilizado para controlar a sonolência na narcolepsia, cujas principais características estão descritas acima.

Muitos dos estimulantes prescritos, são de libertação prolongada com horários de administração programados. Os de libertação imediata, podem ser tomados sempre que o doente necessita de concentração. Os estimulantes melhoram a atenção, o desempenho diário, elevam o humor e evitam o sono. Quanto aos efeitos secundários, estes podem incluir insónia, hipertensão, palpitações, irritabilidade. Pode ser desenvolvida tolerância a longo prazo [3].

Armodafinil apresenta menos efeitos colaterais comparativamente ao seu enantiómero (modafinil) e tem um tempo de semi-vida superior. Está indicado em sonolência diurna excessiva associada à narcolepsia, cujo mecanismo de acção não está ainda bem estabelecido. As doses habituais são entre 150 a 250 mg (PO) e os efeitos adversos mais comuns são náuseas, dores de cabeça, tonturas e dificuldade em dormir. A segurança não está comprovada para crianças até aos 17 anos [1].

O **modafinil**, tem aplicabilidade no que se refere à sonolência excessiva diurna, associada à narcolepsia. As doses diárias variam entre 200 a 400 mg. A semi-vida de eliminação é de aproximadamente 15 horas e as cefaleias, náuseas, nervosismo e insónia, constituem os efeitos adversos mais comuns. Possui um mecanismo de acção pouco conhecido e actua de um modo um pouco diferente das restantes anfetaminas. Não potencializa a neurotransmissão de catecolaminas, não obstante, o transporte dopaminérgico é necessário à sua acção. Pode ser usado no tratamento de narcolepsia, pois não é estimulante de vigília e alivia a sonolência excessiva que lhe está associada [3].

Para a narcolepsia, a dose recomendada de **anfetaminas** é cerca de 5mg/dia (para idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos) e entre 10 a 60 mg/dia a partir dos 12 anos. Os efeitos adversos mediante a sua utilização, estão mencionados anteriormente (mediante a administração em hipersónia). Deste modo, o uso de anfetaminas, é desaconselhado devido ao desenvolvimento de tolerância e à possibilidade de uso abusivo[3], [18].

Pemoline é um derivado oxazolidínico com um tempo de semi-vida de 12 horas. Bloqueia selectivamente a recaptação de dopamina e tem uma fraca acção estimulante da libertação de dopamina. É melhor tolerado que as anfetaminas em relação aos seus efeitos nefastos. No entanto devido ao seu potencial hepato-tóxico, tem sido retirado do mercado na maioria dos países [19].

Cataplexia

A cataplexia, muitas vezes associada à narcolepsia, pode também ser tratada. Os tratamentos mais eficazes são antidepressivos que aliviam alucinações hipnagógicas e paralisia do sono através do bloqueio da recaptação de serotonina e noradrenalina no LC e núcleos de rafe com consequente supressão do sono REM. Os fármacos mais usados são imipramina, protriptilina, clomipramina, fluoxetina e nortriptilina [3].

Oxibato de sódio, melhora os sintomas de sonolência excessiva diurna e diminui os episódios de paralisia do sono, cataplexia e alucinações hipnagógicas. Este fármaco aumenta as ondas lentas do sono, reduz o sono fragmentado e aumenta a eficiência do sono REM. É tomado em duas doses, uma ao deitar e a segunda dose é tomada 2,5 a 4 horas mais tarde. É um potente hipnótico, não devendo, por isso, ser utilizado concomitantemente com qualquer outro fármaco sedativo. Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, confusão, sonolência, tonturas e incontinência [3].

O objectivo de uma terapêutica adequada para esta perturbação é promover a qualidade de vida dos doentes, através do restabelecimento da normalidade social, profissional e emocional. É importante que os doentes sejam acompanhados e avaliados regularmente e a cada 6 a 12 meses, devem ser constatadas reacções indesejáveis a medicamentos e avaliar o custo de testes laboratoriais ao seleccionar as terapêuticas narcolépticas [3].

7.4 Parassónias

As parassónias constituem actividades que ocorrem durante o sono ou são exageradas pelo sono. Podem ser classificadas como distúrbios de excitação (sonambulismo, terrores nocturnos), distúrbios de transição sono-vigília, transtorno de movimento rítmico como acatisia (movimentos espontâneos e incontroláveis das pernas), parassónias REM (desordens comportamentais do sono REM) [4], [3].

Em adultos, os fármacos usados para tratamento de perturbações no sono NREM, são benzodiazepinas, ISRS ou TCA's, quer no sonambulismo, quer em terrores nocturnos, pesadelos.

Relativamente ao transtorno de comportamento do sono REM, este distúrbio caracteriza-se por ausência de atonia muscular esquelética (presente no sono REM). Os doentes exibem movimentos elaborados durante o sono REM, por vezes descontrolados tornando-se agressivos e/ou violentos o que poderá resultar em lesões para o próprio doente ou parceiro de cama. A sua etiologia crónica é desconhecida, no entanto parece estar fortemente ligada a doenças neurodegenerativas. Alguns autores defendem que é mesmo uma manifestação e/ou indicação de uma doença neurodegenerativa, como por exemplo a doença de Parkinson [20].

O diagnóstico exige todo o historial de sono do doente na presença do parceiro de cama. São feitos questionários de triagem e a realização de PSG nocturna com gravação de vídeo para a confirmação do distúrbio [20].

O clonazepam é o tratamento de escolha para perturbações de comportamento a nível do sono REM. É uma benzodiazepina de acção prolongada com um tempo de semi-vida de 30-40 horas e é rapidamente absorvido após administração oral, com uma biodisponibilidade de 90%. Relativamente à posologia, a dose inicial em adultos é cerca de 0,5 mg PO, podendo ser aumentada até 1 -2 mg/dia. A dosagem pediátrica, não está estabelecida [1]

O seu mecanismo de acção ainda não é conhecido. No entanto parece controlar a actividade locomotora a nível do tronco cerebral sem restaurar a atonia através de um efeito serotoninérgico. Uma hipótese alternativa sugere que os mecanismos responsáveis pelo sono, são suprimidos pelo clonazepam através da inibição de mecanismos do tronco cerebral locomotor. É importante uma monitorização cuidadosa ao longo do tempo [3], [21].

7.5 Síndrome das Pernas Inquietas

Síndrome das pernas inquietas, consiste num distúrbio de movimento de causa neurológica, que leva a movimentos involuntários, principalmente, das pernas, devido ao cansaço. Tem uma prevalência na população portuguesa de aproximadamente 10%, sendo mais frequente nas mulheres grávidas, idosos, doentes renais crónicos, anemia ferropénica. A causa subjacente a este distúrbio, ainda não está bem esclarecida, mas estudos, demonstram que o défice no aporte de ferro a nível cerebral, pode alterar a síntese de dopamina. Está associado à anemia ferropénica, neuropatia periférica, insuficiência renal, diabetes e artrite reumatóide. Quando a causa não é encontrada, pode estar associado a uma componente genética (síndrome das pernas inquietas primário) [3].

O **diagnóstico** baseia-se em alguns critérios, entre os quais, o desejo de mover os membros (associado a parestesias). Os sintomas são piores à noite e podem ser agravados por inactividade e melhorados com a movimentação do membro afectado. O desconforto, geralmente, volta quando a pessoa tenta dormir, o que origina outras perturbações, nomeadamente insónia [3].

É necessário fazer um despiste adequado, recorrendo-se por exemplo a hemogramas. Baixos níveis de ferritina e hipertiroidismo, poderão resultar neste síndrome [7].

O **tratamento** adequado, envolve estratégias não farmacológicas como massagens, alongamentos, exercício físico e banhos de água quente antes de dormir [7]. Relativamente a estratégias farmacológicas, recorre-se frequentemente a **agonistas dopaminérgicos**: O **pramipexol** é administrado em doses menores, com aumento progressivo, se necessário [1], [3].

Doentes com sintomas pouco frequentes, respondem ao tratamento com **carbidopa/levodopa** (indicação off-label) [1], [3].

Caso haja associação com dor neuropática, há que considerar ainda a toma de **gabapentina**. Os suplementos de ferro, melhoram a biodisponibilidade, se os níveis séricos de ferritina forem inferiores a 50 µg/l. No entanto, níveis de ferro séricos dentro dos parâmetros de referência, não demonstram o défice de ferro a nível cerebral [1], [3].

7.6 Insónia

A insónia, não é mais do que um sintoma caracterizado por uma redução da quantidade do sono (dificuldade em iniciar o sono, em mantê-lo e em acordar precoce). Além disso, muitas vezes a qualidade do sono, é afectada, o que se traduz num sono de duração curta e não repousante. Assim a insónia está associada a factores quantitativos e qualitativos, tendo repercussões na vida diária e na saúde física e mental, causando sofrimento no doente [5], [22].

É um dos sintomas mais prevalentes na população sendo, por isso, uma das queixas mais frequente e comum em cuidados de saúde primários [2], [22].

A patogenicidade que lhe é inerente, pode ser conceptualizada como uma perturbação dos mecanismos que controlam os processos (tidos como referência) do sono e vigília. No entanto é um sintoma multifactorial, pelo que um tratamento efectivo e seguro, requer uma avaliação para cada caso [23], [5].

Dos principais pontos de regulação, descritos anteriormente, a insónia pode ser o resultado do funcionamento anormal de um dos sistemas de regulação ou a combinação dos mesmos, sendo útil analisar esses domínios e os factores a eles associados.

7.6.1 Modelos explicativos do aparecimento de insónia

Vários modelos etiológicos têm sido propostos para explicar fenómenos associados à insónia. Muitos deles, focam o sistema de excitação em detrimento dos sistemas do sono. Característica de “hiperexcitação” em domínios psicofisiológicos. Indivíduos com insónia têm demonstrado elevada activação do sistema autónomo, devido a um aumento da taxa metabólica, temperatura corporal, frequência cardíaca, cortisol urinário, excreção de adrenalina, tensão muscular, além de um aumento do processamento cognitivo que se reflecte nas frequências electroencefalográficas.

Outro modelo, propõe que o estado de excitação em doentes com insónia, possa ser explicado através do processo de condicionamento clássico. O Distúrbio transitório do sono, pode ser desencadeado por stress agudo, que se caracteriza por sucessivos despertares e preocupações ao deitar, que levam doente a associar o dormir com estados de ansiedade e vigília, desenvolvendo excitação [7].

A dificuldade em dormir pode também resultar de problemas no funcionamento do sistema homeostático. Esta interrupção pode ter uma base fisiológica ou estar ligada a comportamentos adaptativos. Ou seja, um sistema de geração de sono fraco, pode ser inato ou adquirido. Se for adquirido, as causas podem ser variadas, como problemas de desenvolvimento do indivíduo ou, no caso de doentes idosos, estar associado ao envelhecimento. As frequentes pequenas sestas durante o dia (dormitar), levam a um decréscimo de sono durante a noite. Além disso, a prática comum de estender o tempo na cama, na tentativa de compensar a perda de sono, pode agravar ainda mais a insónia atribuída à redução do impulso de sono na hora de dormir [7].

Os problemas associados ao sono, têm uma relação endógena individual no sistema circadiano sono – vigília e exógena no que diz respeito ao momento e duração do sono. O sono em si, pode não ser problemático quando indivíduos com o ritmo circadiano descompensado, podem escolher o seu horário preferencial de sono. Um indivíduo com um atraso endógeno do sistema circadiano, pode ter dificuldade quer em adormecer à noite, quer em acordar de manhã. No entanto, quando autorizados a dormir nos seus horários preferenciais, como durante o fim de semana, optam por se deitar tarde e dormir durante a manhã sem experimentarem a interrupção do sono. Esta condição é mais frequente em adolescentes ou adultos jovens. Em contraste, doentes com um ritmo circadiano endógeno avançado, geralmente não têm problema em iniciar o sono, mas queixam-se de despertar de manhã muito cedo. Este padrão de sono é mais comum na população idosa [7].

Em casos clínicos, a mudança de ritmo circadiano pode interagir com outras patologias do sono, requerendo por isso, avaliação e tratamento mais complexos [5].

Em doentes depressivos:

- A fase ou processo S, refere-se à necessidade quantitativa de sono que se acumula durante a vigília e que decresce durante o sono, dependendo do período em que a pessoa está acordada e do quão activa é durante a vigília. A partir deste conceito, foi formulada a teoria de que a deficiência no processo S em doentes depressivos, reflecte-se numa actividade delta reduzida.
- Outro modelo é baseado em evidências experimentais já descritas nesta dissertação relativamente ao modelo de interacção recíproca entre os neurónios colinérgicos REM-on e os neurónios aminérgicos REM-off. A terapêutica antidepressiva de supressão do sono REM suporta este modelo.
- O modelo de coincidência interna pressupõe que há um forte oscilador circadiano que controla o sono REM e um oscilador fraco que controla o ciclo sono-vigília. Em doentes depressivos, a oscilação forte situa-se numa fase avançada, fazendo com que o sono atrase em relação ao relógio biológico.
- O modelo de activação, sugere que doentes com depressão, apresentem um sistema de regulação de activação cortical alterado e deste modo, tendem a permanecer num estado hiper-activado durante a vigília [23].

Apesar destes modelos e teorias que tentam explicar a relação entre a insónia e a depressão, a contradição persiste, não existindo ainda um modelo de esclarecimento cabal do assunto.

7.6.2 Classificação

Existem diferentes sistemas de classificação para a insónia: a Classificação Internacional de Doenças (ICD), fornece um critério de frequência (pelo menos três vezes por semana) e um critério de duração (de pelo menos um mês); a Classificação de Distúrbios do Sono, contém apenas o critério de frequência e o Manual de Diagnóstico e Estatística de distúrbios Mentais, usa apenas o critério de duração [22]. Assim quanto a este último parâmetro, a insónia pode ser aguda (até uma semana), correspondendo a um evento de agudização, ou crónica (duração de pelo menos um mês) [22]. Considera-se a insónia como transitória, se durar menos de uma semana (entre uma a duas noites) e a insónia a curto prazo, com duração entre 1 a 4 semanas e crónica se superior a este tempo [12].

Este sintoma está ainda dividido em insónia primária (ou não orgânica) e em insónia secundária. As causas aliadas à insónia secundária são fundamentalmente psiquiátricas (como depressão, ansiedade, consumo de álcool e de substâncias ilícitas) [7]. Estima-se que entre 35% a 40% dos doentes com insónia, apresentam diagnóstico de co-morbidades psiquiátricas aliadas a problemas afectivos, de ansiedade e de consumo substâncias de abuso [5].

Pode ainda ser categorizada em: inicial, intermédia e terminal. Se os sintomas se relacionam com a dificuldade em adormecer devido essencialmente a problemas de ansiedade, a insónia é inicial. Por outro lado, se o sono for interrompido por um longo período de tempo e com dificuldade em retomá-lo, diz-se que a insónia é intermédia. Se o ocorrer um despertar precoce, sem que se consiga voltar a dormir, a insónia é designada de terminal [24].

Estudos indicam que a insónia persistente e não convenientemente tratada, leva a um aumento da predisposição para o desenvolvimento de distúrbios mentais, especialmente de depressão [25].

A insónia secundária é mais comum que a insónia primária, devendo por isso, ser tratada antes de ser diagnosticado um caso de insónia primária [24].

Insónia Primária

- **Idiopática**- decorrente da infância ou adolescência com características persistentes ou incessantes.
- **Psicofisiológica**- decorrente de respostas condicionadas em que o doente associa o ambiente de sono à excitação; o início está associado a um factor que provoca insónia aguda que persiste mesmo após a resolução do factor.
- **Paradoxal**- caracteriza-se por um desencontro entre a descrição do sono por parte do doente e os dados fornecidos por PSG.

Insónia Secundária

- **Insónia de Ajuste**- associada a stress de índole psicossocial.
- **Higiene de sono inadequada**- estilos de vida que prejudicam o sono.
- **Transtornos Psiquiátricos**- ansiedade, depressão.
- **Condicionalismos médicos**- síndrome de pernas inquietas, dor crónica, tosse nocturna ou dispneia.
- **Consumo de substâncias ilícitas ou medicamentos**- descontinuação de medicação, estupfacientes, consumo de álcool.

Tabela 1. Classificação etiológica da insónia, adoptada pela Classificação Internacional de Perturbações do Sono [24], [25].

7.6.3 Factores de Risco

A dificuldade em adormecer, pode ser resultado da fisiopatologia associada à condição médica do doente. Patologias cardiovasculares, hipertensão, patologias respiratórias, musculo-esqueléticas, prostáticas, associadas à dor, entre outras. Aliado a estas patologias, estão os medicamentos prescritos que podem interromper o sono, causando insónia. Dentro destes medicamentos, incluem-se os anti-hipertensores, broncodilatadores e antidepressivos [22].

Outras patologias associadas ao sono, como o síndrome das pernas inquietas, apneia do sono, podem levar à insónia. Por conseguinte, o tratamento de outros distúrbios e de patologias a nível psiquiátrico, isto é, a identificação da patologia de base (caso exista), é essencial a um adequado seguimento da insónia e eventual tratamento. No entanto, o estabelecimento causa-efeito em casos clínicos (insónia secundária associada a um condicionalismo primário) é, por vezes, difícil. Embora a insónia possa ser causada inicialmente por uma condição primária, patologias específicas podem ser desenvolvidas após o início de episódios de insónia. Deste modo, a avaliação e tratamento de patologias do sono específicas, é tão importante como a avaliação e tratamento da condição primária em cada caso [22].

O sono tem sido associado ao metabolismo cerebral, sendo por isso possível que a incapacidade para adormecer, esteja relacionada com falhas nos mecanismos de excitação no declínio da actividade de vigília para o mecanismo do sono. Assim, para além da identificação de causas fisiopatológicas relativas ao sono, é importante a organização de factores que contribuam para uma predisposição, precipitação e perpetuação da insónia [5].

<p>Factores Predisponentes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Processo homeostático: anormalidade no SNC que gera o sono ; • Ritmo circadiano: funcionamento extremo (melhor durante a noite ou de manhã cedo consoante o indivíduo); menor flexibilidade do sistema circadiano (rígido); • Sistema de excitação: factores genéticos, traços de personalidade ansiosa e/ou depressiva e tendências neuróticas que levam a elevados níveis de excitação emocional.
<p>Factores Precipitantes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Processo homeostático: Ausência ou diminuição de actividades diurnas: descarga da unidade de sono por dormir fora do período nocturno; • Ritmo circadiano: Alteração do horário de sono (fuso horário, turnos de trabalho) ; • Sistema de excitação: Estilos de vida stressantes, sofrimento emocional e/ou fisiológico.
<p>Factores Perpetuantes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Processo homeostático: Aumento do tempo na cama; aumento de sestas diurnas; diminuição de actividades diurnas; • Ritmo circadiano: Dormir durante o fim de semana para repor o sono; • Sistema de excitação: Crenças e atitudes disfuncionais que levam a um aumento das preocupações em relação ao sono ; condicionalismos entre o tempo de repouso e de excitação .

Tabela 2. Factores que contribuem para o desenvolvimento de insónia. Segundo este modelo (de Spielman), designado o modelo dos 3P's, um indivíduo poderá ter uma predisposição para a insónia, que poderá ter início com um factor precipitante e que continuará devido a factores comportamentais e cognitivos (preocupações, expectativas em relação ao sono), designados por factores perpetuantes [5], [24], [26], [27].

7.6.4 Distúrbios no ritmo circadiano e a sua influência na insónia

Problemas relacionados com o ritmo circadiano, têm geralmente repercussões a nível de saúde, especialmente sob a forma de insónia ou hipersónia. Os factores mais comuns são as diferenças de fuso horário após viagens de longo curso e turnos de trabalho, que interferem com o relógio interno [3].

Se a mudança de fuso horário for superior a 8 horas, pode provocar distúrbios do sono entre 7 a 10 dias e ainda problemas G.I, fraco desempenho e estado de alerta. Para reduzir o “jet lag”, podem ser administradas BZD de acção curta, ou entre 0,5 a 5 mg de melatonina. A toma deve ser feita num tempo alvo antes de deitar, antes das viagens (para este ou oeste) e assim diminuir a latência do sono.

Relativamente aos turnos de trabalho, quem trabalha nos turnos da noite, terá um desalinhamento no ciclo sono-vigília e no ritmo circadiano que se traduz numa diminuição de desempenho e qualidade do sono diurno [3].

Mais de 65% de trabalhadores em turnos rotativos, queixam-se de insónia, em comparação com apenas 20% que trabalham em apenas um turno. Os indivíduos sujeitos a esta situação, estão em risco de sofrer a perturbação do sono “shift work”, cujos sintomas são a insónia e sonolência excessiva devido ao facto de trabalharem durante o tempo normal de sono. Têm também maior propensão para desenvolverem úlceras pépticas, doença cardíaca, depressão, cancro de mama e acidentes provocados pela sonolência [3].

Estes factores, levam a um desalinhamento do ritmo circadiano devido à reversão de horários do sono convencional nos dias não laborais.

Síndrome da fase do sono atrasada e síndrome da fase do sono avançada

É importante ter em conta que existe uma diferenciação entre distúrbios no ritmo circadiano e a insónia: o padrão de sono/vigília. Ou seja, se um doente relata desde a infância que tem dificuldade em adormecer à noite e dificuldade em acordar de manhã, poderá ser motivo de suspeita de um síndrome de fase de sono atrasada. Na insónia, é comum o relato da dificuldade em adormecer, todavia é muito menos comum, relatos de dificuldade em acordar de manhã. Esta condição é frequentemente observada em adolescentes e adultos jovens. Muitos dos jovens em início de carreira, consultam especialistas no sono procurando um tratamento. Factores genéticos podem predispor os doentes a esta problemática [27].

Noutros casos, são reportados um adormecimento e um despertar precoces (adormecem muito cedo e acordam muito cedo). Estes indivíduos podem sofrer do síndrome da fase de sono avançada, mais comum nos idosos [27].

Quer num caso quer noutro, os indivíduos dormem o tempo suficiente e não apresentam por isso, sonolência diária. Ainda assim, os que sofrem do síndrome da fase de sono atrasada, têm mais repercussões na vida quotidiana de trabalho [27].

7.6.5 Insónia associada à Depressão e Ansiedade:

Estudos populacionais, revelaram que a depressão e a ansiedade são as co-morbidades mais frequentes subjacentes ao diagnóstico de insónia [28].

O sono perturbado é um sintoma presente em todos os transtornos depressivos, sendo um dos critérios de diagnóstico em transtorno de depressão major. A insónia tem uma prevalência de cerca de 60%-80% dos doentes com depressão major [23], [27]. Assim como a depressão é altamente prevalente em doentes com insónia, o sono perturbado é persistente na maioria dos doentes deprimidos. Tem sido proposto que o sono de má qualidade, constitua uma resposta homeostática compensatória, destinada a aumentar o tónus serotoninérgico e exercer um efeito antidepressivo. Esta hipótese é consistente com o facto de haver uma melhoria transitória de humor, após privação do sono. Todavia os doentes deprimidos que sofrem de insónia podem ter episódios depressivos mais graves, não apenas devido à insónia em si, mas porque este sintoma exacerba outros sintomas de depressão.

Walker et al, explica como o sono, em especial na fase REM, reforça as memórias emocionais. Deste modo, o desacoplamento do afecto e da memória ocorre nesta fase do sono, havendo um aumento de activação de estruturas límbicas e paralímbicas (envolvidas na emoção e na memória).

Através de numerosos episódios do sono, o conteúdo da memória é repetidamente consolidado e integrado, e por outro lado, a parte emocional vai-se desvanecendo ao longo do tempo. Nesta sequência, este autor, propôs que durante a depressão, o aumento do sono REM, permite um aumento no tempo de consolidação de um maior número de memórias negativas, em comparação com as positivas. De facto, foi encontrada uma associação entre a maior actividade do sono REM durante a noite e uma maior intensidade emocional durante o dia [28].

Com recurso a PSG, foi documentado que os estágios do sono, estão modificados em indivíduos com depressão major. Surgem então alterações no sono REM: diminuição do tempo de latência para o primeiro episódio do sono REM, maior intensidade de movimentos oculares rápidos e desinibição. Apesar da hipótese anterior, não é claro que a supressão do sono REM seja necessária para o sucesso da terapêutica, pois nem todas as terapias suprimem o sono REM. Além disso, as anomalias de sono detectadas por EEG em depressão major, não têm uma forte utilidade clínica, pois não diferenciam os subtipos de depressão (endógena ou exógena) [28].

A relação entre o aparecimento de sintomas de insónia e o início de transtornos de humor e ansiedade, tem sido analisada em diversos estudos retrospectivos. Dada a alta co-morbidade entre ansiedade e depressão, é importante notar o contraste em termos de timing da insónia no contexto de transtornos ansiosos. De um modo geral, aparecem em simultâneo ou a insónia é subsequente [28].

Recentemente um estudo prospectivo, demonstrou que a ansiedade é um forte factor preditivo de insónia futura, assim como a insónia é um factor preditivo de depressão futura. Pessoas com insónia apresentam um risco dezassete vezes superior de desenvolverem ansiedade relativamente a quem não sofre deste sintoma [27], [29]. Investigadores referem mesmo que existe uma relação entre o nível de ansiedade e a insónia, com uma redução do tempo total de sono, da sua eficácia e aumento do tempo de latência. Estes dados sugerem então que as perturbações do sono desempenham um papel diferente na depressão, relativamente ao desempenhado na ansiedade [29].

Na maioria dos estudos epidemiológicos, as alterações do sono, nomeadamente a insónia, aumentam o risco de desenvolvimento de transtorno depressivo major, entre duas a quarenta vezes. Nestes estudos, as definições de insónia e depressão, baseiam-se em graus de severidade. Uma das conclusões que parece ser consistente, estabelece que sintomas de insónia adquiridos uma vez, prevêm sintomas depressivos, um a três anos mais tarde. Estas respostas são medidas por factores de stress, pelo que indivíduos cuja resposta ao stress inclui perturbações do sono, estarão mais vulneráveis à depressão. Os esforços infrutíferos de combate à insónia, podem ser a ponte de ligação entre a insónia e a depressão [28], [23].

Os distúrbios do sono mais comuns em doentes deprimidos, detectados por PSG incluem:

1. Redução do tempo total de sono, com aumento do tempo de latência do sono, aumento do número de despertares, acordar precoce;
2. Redução do tempo de latência do sono REM, com incremento do período REM no primeiro terço da noite;
3. Redução do sono de ondas lentas (durante o sono NREM) [28], [23].

7.6.6 Epidemiologia:

A insónia é um distúrbio bastante comum e dispendioso, com uma prevalência de aproximadamente 33% na população em geral [12].

A insónia primária tem início na idade adulta, sendo raro o seu aparecimento na infância e na adolescência. Na sociedade actual, a maior prevalência surge nos idosos e nas mulheres [22]. Mais de 50% da população já experimentou episódios de insónia ao longo da sua vida [3]. E entre 10 a 20% da população, já reportou casos de insónia moderada a severa [5].

Estima-se que entre 10% a 15% da população, em geral, apresenta queixas de insónia crónica, especialmente mulheres, idosos e doentes com transtornos psiquiátricos. Estima-se ainda que a prevalência anual de insónia atinja entre 30-40% da população adulta [24].

Num estudo realizado em Portugal entre Dezembro de 2009 e Março de 2010, pela associação portuguesa do sono, foi demonstrado que a percentagem da população que apresenta sintomas de insónia é de 17,7% (amostra de 3706 indivíduos que referiram sofrer de insónia pelo menos três vezes por semana no último mês). Comparativamente a um estudo divulgado em 2005, com dados de 1998, com percentagens na ordem dos 28,1%, verificou-se que a prevalência de insónia diminuiu. No entanto, continua a ser mais frequente a sua ocorrência em mulheres e idosos.

O que melhorou essencialmente, foram os valores de insónia intermédia e do sono reparador. Não obstante, quanto à insónia inicial, estes mantiveram-se praticamente inalterados. É também importante salientar, que esta diminuição percentual, ocorre devido a insónias subjacentes a patologias orgânicas, pelo que se conclui que houve uma melhoria nos cuidados de saúde, tais como, métodos de diagnóstico e tratamento. Um outro aspecto a ter em conta, é o consumo de hipnóticos, pois cerca de 40% das pessoas que tomam medicação, nunca foram ao médico.

7.6.7 Diagnóstico

O diagnóstico vai depender de uma avaliação dos padrões de sono individuais, bem como do estilo de vida, historial clínico e consumo de substâncias ilícitas como álcool e drogas.

No caso de se tratar de insónia primária, a causalidade surge a nível endógeno, possivelmente devido a distúrbios neuroquímicos ou estruturais que afectam o ciclo sono-vigília. Por conseguinte, indivíduos com insónia primária, acordam facilmente com o ruído, temperatura, ansiedade (são os “light sleepers”). Estudos sugerem que doentes com insónia primária, possuem uma taxa metabólica aumentada, comparativamente a grupos controlo, pois corresponde a um estado de tensão psicológica e fisiológica, demorando mais tempo a adormecer [3], [22].

Doentes com insónia transitória, ou a curto prazo, revelam essencialmente situações do quotidiano que influenciam o estabelecimento de um sono adequado e reparador. A insónia crónica, é frequentemente associada a condicionalismos médicos e do foro psiquiátrico [3], [22].

Um diagnóstico completo, pressupõe testes laboratoriais de rotina, exames mentais e psicológicos, um despiste de medicação ou qualquer substância em que possa ser estabelecida uma relação causa-efeito. Deve ainda considerar-se a importância de outros distúrbios do sono que possam ter sintomatologia semelhante [3], [22].

Alguns aspectos considerados no diagnóstico subjacentes à insónia, podem ser categorizadas em situacionais, médicas, psiquiátricas e induzidas farmacologicamente:

- **Condicionalismos situacionais** inclui problemas financeiros e no trabalho, conflitos interpessoais, desequilíbrio a nível do fuso horário, mudança de trabalho.
- **Condicionalismos médicos**, estão relacionados com problemas cardiovasculares (arritmias, angina de peito, insuficiência cardíaca), respiratórios (asma, apneia do sono), dor crónica, distúrbios endócrinos (diabetes, hipertiroidismo), gastrointestinais (refluxo gastroesofágico, úlceras), neurológicos (delírio, epilepsia, Parkinson), gravidez.
- **Condicionalismos psiquiátricos** estão relacionados com alterações de humor (depressão, mania), problemas de ansiedade (distúrbio obsessivo-compulsivo, ansiedade generalizada), consumo de substâncias de abuso. Note-se que a insónia crónica, aumenta a predisposição para o desenvolvimento de distúrbios a nível psiquiátrico.
- **Indução farmacológica**, pode ser provocada por anticonvulsivantes, bloqueadores adrenérgicos centrais, diuréticos, recaptadores selectivos de serotonina, esteróides e estimulantes [3], [22].

Critérios e Métodos de Diagnóstico

Existem dois requisitos quantitativos para um diagnóstico inicial: pelo menos 20 minutos de tempo de latência de sono e no máximo 6,5 horas de tempo total de sono. Caso contrário, utiliza-se o termo de “pseudo-insónia”, ou percepção equivocada do estado de sono [22].

De acordo com ICD, a insónia deve ter ocorrido pelo menos três vezes por semana durante pelo menos um mês. O prazo de um mês é válido quer para insónia primária, quer para a insónia secundária. Os sintomas descritos pelo doente em relação à qualidade ou quantidade de sono terão que ser satisfatórios e devem interferir com a normalidade do dia-a-dia, causando-lhe sofrimento. O objectivo é evitar que a insónia seja confundida com um outro transtorno mental ou físico [22].

Foi desenvolvida uma escala (the Athens Insomnia Scale) na tentativa de auxiliar um correcto diagnóstico médico. Para além destes critérios de diagnóstico a sensação subjectiva de insatisfação também é necessária. A maioria dos indivíduos que sofrem de insónia, consideram que não se sentem “renovados” ao acordar, tanto a nível físico como mental, ou seja, o sono não é reparador [22].

O principal factor que leva ao desenvolvimento de insónia crónica é a hiperexcitação. Certos indivíduos desenvolvem elevados níveis de excitação, quer devido à sua personalidade, quer devido a factores como períodos de stress constante. Esta análise quantitativa, é feita através de um EEG a doentes com insónia, e demonstra um aumento nas frequências beta no início do sono e durante o sono (NREM), o que reflecte uma hiperexcitação cerebral. É também comum a existência de pensamentos que suspendem a fase inicial do sono, pois os indivíduos não são capazes de gerir as preocupações ao deitar e não conseguem relaxar [9], [22].

Numa tentativa de documentar esta hiperexcitação associada aos doentes que sofrem de insónia, recorre-se a métodos de **neuroimagem funcional**, que fornece a possibilidade de identificar de forma não invasiva e macroscopicamente as estruturas neurais mais frequentemente envolvidas na geração, propagação ou modulação dos mecanismos do sono em humanos, incluindo estruturas cerebrais profundas. Esta metodologia permite ainda avaliar o metabolismo a glucose cerebral [22], [9]. E doentes com insónia, demonstraram um aumento do metabolismo cerebral da glucose, aumentando a actividade beta e diminuindo a actividade teta e delta (visível no EEG durante o sono), assim como um aumento da taxa metabólica em 24 horas, que gera um aumento na secreção de cortisol e da hormona adrenocorticotrófica [24], [9].

A técnica de **PSG**, fornece uma medida precisa da latência do sono bem como do seu tempo total, mas não aborda a questão de qualidade do sono [9].

A **actigrafia** mede o ciclo de sono-vigília pelos movimentos do pulso e através de um actígrafo, que regista os seus movimentos, a luminosidade exterior e hábitos diários durante cerca de duas semanas. Os dados fornecidos por esta técnica, devem ser combinados com os dados do diário de sono, preenchido pelo doente [24].

Existem também escalas e questionários validados que ajudam a avaliar a presença e severidade de problemas do sono e que juntamente com os métodos laboratoriais, têm fornecido resultados úteis em termos de aumento de conhecimentos nesta área [24].

8. Terapêutica da Insónia:

A identificação e tratamento de distúrbios psiquiátricos primários, condicionalismos médicos, alterações circadianas ou perturbações do sono, são cruciais para se gerir da melhor forma possível este problema [22].

Consoante a duração do sintoma (estado transitório ou prolongado), o período de tratamento será de poucos dias ou, pelo contrário, poderá ser mais extenso, respectivamente. No primeiro caso, o tratamento é direccionado para as causas subjacentes (caso existam) e assim que é eliminada, a terapêutica cessa. No segundo caso, diversas causas etiológicas assim como o nível de stress, cooperam entre si, requerendo uma terapêutica mais morosa, muitas vezes com vista à redução de problemas crónicos. Este tipo de tratamento envolve técnicas psicoterapêuticas como tentativa de resolução de conflitos internos do próprio doente, com objectivos quer de indução do sono, quer de relaxamento [22].

O tratamento efectivo é o resultado de uma avaliação minuciosa de cada caso clínico em concreto. Apesar do tratamento farmacológico ser efectivo e seguro, a curto prazo, haverá sempre a controvérsia quanto ao risco potencial de desenvolvimento de tolerância e dependência [5].

Actualmente, a maioria dos praticantes de medicina comportamental, tendem a usar uma combinação de várias técnicas comportamentais e cognitivas. Estas, podem ser combinadas com hipnóticos, fazendo com que o tratamento hipnótico seja mais efectivo e duradouro [5].

8.1 Medidas não Farmacológicas de manutenção do sono

Medidas **não farmacológicas** têm particular importância em especial em idades precoces. No sentido de promover o que vulgarmente se designa como **higiene do sono**, é essencial ter em conta algumas medidas, tais como: ter uma boa alimentação, muitas vezes com recurso a suplementos nutricionais, manutenção de uma rotina no que se refere às horas de acordar e de adormecer, isto é, ter um horário fixo mesmo ao fim de semana, que permita garantir um período de sete a oito horas de sono diariamente (não dormir um tempo extra ao fim de semana). É ainda importante evitar a ingestão de álcool, cafeína e outras bebidas estimulantes entre a tarde e a noite. Muitas pessoas bebem álcool para ajudar a dormir, no entanto o álcool tem que ser metabolizado, o que poderá originar um sono fragmentado. Evitar fumar especialmente ao fim da tarde e à noite, praticar exercício físico regularmente excepto antes de dormir, pois aumenta o estado de vigília. Evitar também dormir durante o dia, pois o início do sono pode ser atrasado causando frustração e ansiedade, que prolongam ainda mais o início do sono (com excepção para indivíduos que façam diferentes turnos de trabalho) [5], [27]. E ainda, não despender demasiado tempo na cama ou permanecer na cama durante o período de vigília [26].

A prática de actividade intelectual intensa antes da hora de deitar, não é aconselhada, sendo válido também para actividades excitantes (jogos de competição, filmes de terror, computadores, telemóveis), ou mesmo adormecer com a televisão ou o rádio ligados [5]. Todas estas actividades, para além de induzirem excitação, reduzem a produção de melatonina, devido às ondas de luz emitidas que diminuem a produção desta hormona. Relaxar antes de dormir [7], [5]. O ambiente envolvente também é importante, ou seja, o quarto deve ter condições propícias ao repouso, com uma temperatura adequada, pouca luminosidade e sem qualquer tipo de ruído (incluindo relógios de quarto), não sendo conveniente olhar para os relógios antes de adormecer. Não beber grandes quantidades de líquidos antes de dormir, para que não seja necessário, viagens nocturnas a casas de banho. Perante estas medidas efectuadas correctamente, se a dificuldade em adormecer se prolongar por um período de uma semana, será relevante analisar e resolver as causas do problema e procurar um médico, para evitar um distúrbio crónico [30].

As terapias cognitivo-comportamentais (CBT), são assim designadas pois têm como alvo comportamentos, crenças e processos de pensamento dos doentes, instituindo mudanças, através da implementação de práticas comportamentais [5]. Estas terapias têm como objectivo o controlo de estímulos, restrição de sono, relaxamento, intenção educacional de uma correcta higiene do sono [3]. As sessões são geralmente semanais ou quinzenais e os programas implementados têm a duração entre 4 a 6 semanas. Foram recentemente abreviados, com apenas duas sessões, para poderem ser aplicados no tratamento da insónia, em cuidados de saúde primários [5], [26].

Os programas CBT, combinam os diversos tratamentos que estão descritos a seguir e são conduzidos ao longo de várias semanas individualmente ou em grupo. Cada sessão é liderada por um psicólogo clínico e supervisionada por um terapeuta cognitivo e comportamental. Em cada semana é introduzido um novo tratamento e são revistos os da semana anterior. Estes programas têm revelado uma elevada eficácia e são adjuvantes essenciais à farmacologia aplicada à insónia, sendo por isso, uma mais valia na manutenção do benefício a longo prazo, no que diz respeito a qualidade de vida física e mental associada a melhorias significativas no sono. No entanto, necessitam da motivação do doente e de mais tempo de tratamento [26], [25].

8.1.1 Terapia de controlo de Estímulos

Este tipo de terapia é projectado para quebrar a associação entre estímulos inerentes ao quarto e à cama e longos períodos de vigília [24]. Irá ajudar ao estabelecimento de uma relação entre o quarto (com todo o seu ambiente envolvente) e a hora de dormir com o rápido início do sono. As indicações terapêuticas são, por isso, a associação entre ansiedade e vigília com a altura de dormir, que se traduzem muitas vezes num aumento de tensão ao deitar. Inicialmente os doentes, vão despende algum tempo fora da cama, o que trará consequências no decorrer do dia, com o objectivo de promover uma educação a curto prazo, para que sejam sentidos os efeitos a longo prazo [5]. Está, por conseguinte, mais direccionada na insónia crónica [24].

São dadas as seguintes instruções aos doentes:

1. Sair da cama, quando incapazes de adormecer e a voltar para a cama quando se sentem preparados para dormir.
2. É importante evitar actividades como ler, ver televisão na cama (com excepção da actividade sexual), para seja associada a um local de repouso.
3. Se trinta minutos, não forem suficientes para adormecer, é conveniente a saída da cama e proceder a uma actividade relaxante, calma e agradável até se sentir sono. Se tal não for suficiente, repetir este último passo.
4. Deve definir-se o alarme para a mesma hora todas as manhãs e levantar-se, independentemente do sono que se tenha.
5. Não fazer pequenas sestas durante o dia (não dormir) [5], [7], [26], [27].

8.1.2 Terapia de restrição do sono

A terapia de restrição do sono, baseia-se no pressuposto de que o processo homeostático do sono, pode corrigi-lo através da restrição do tempo do doente na cama. Numa fase inicial, há privação gradual do sono, ou seja, este é promovido, através de indução de perda de sono leve, o que aumenta o tempo de sono após estar estabilizado. Este procedimento pode ser utilizado para o caso anterior (associação de vigília ao deitar), diminuindo o estado de vigília. As principais indicações terapêuticas, correspondem a tempos prolongados na cama, sem haver adormecimento.

Os doentes completam um diário do sono que regista o seu padrão quotidiano, durante um período de duas semanas, o que reflecte as tendências de sono, tais como horários irregulares, padrões de sono predominantes [7]. Seguidamente, o tempo de sono total médio decorrente do período de duas semanas, é usado como tempo prescrito de sono (estar na cama) para a semana seguinte. O tempo em que o doente acorda, é definido como o momento em que é obrigado a acordar (ou quando geralmente acorda) e é calculado em conformidade, o tempo do doente se aposentar. Para se evitarem efeitos de privação de sono graves, o tempo mínimo, nunca é inferior a 4,5 horas, não sendo permitido deitar ou dormir fora da hora programada. Deste modo, os doentes, ao longo do tratamento, vão preenchendo a hora de dormir bem como o tempo total de sono estimado. É posteriormente calculada a eficiência média do sono (tempo de sono total estimado/tempo na cama \times 100%) e este valor é avaliado semanalmente.

O ajuste do tempo de sono prescrito semanal, é feito mediante certos critérios:

1. Se a eficiência do sono média é superior a 90% (85% no caso dos idosos), em seguida, aumenta-se o tempo na cama por 15 minutos (na hora de deitar).
2. Se a eficiência do sono média é inferior a 85% (80% em idosos), em seguida, diminui-se o tempo de sono (tempo na cama) por 15 minutos (na hora de deitar).
3. Se a eficiência do sono é superior a 85% e inferior a 90% (entre 80% a 85% nos idosos), o tempo de permanência na cama, deve ser o mesmo.

O tempo de sono, aumenta progressivamente 15 ou 30 minutos a cada semana, até ao doente estar sete horas na cama e a duração do tratamento situa-se entre 6 a 8 semanas. Podem ainda ser realizadas outras alterações com base no funcionamento diário, fadiga e sonolência [5], [7], [24], [26], [27].

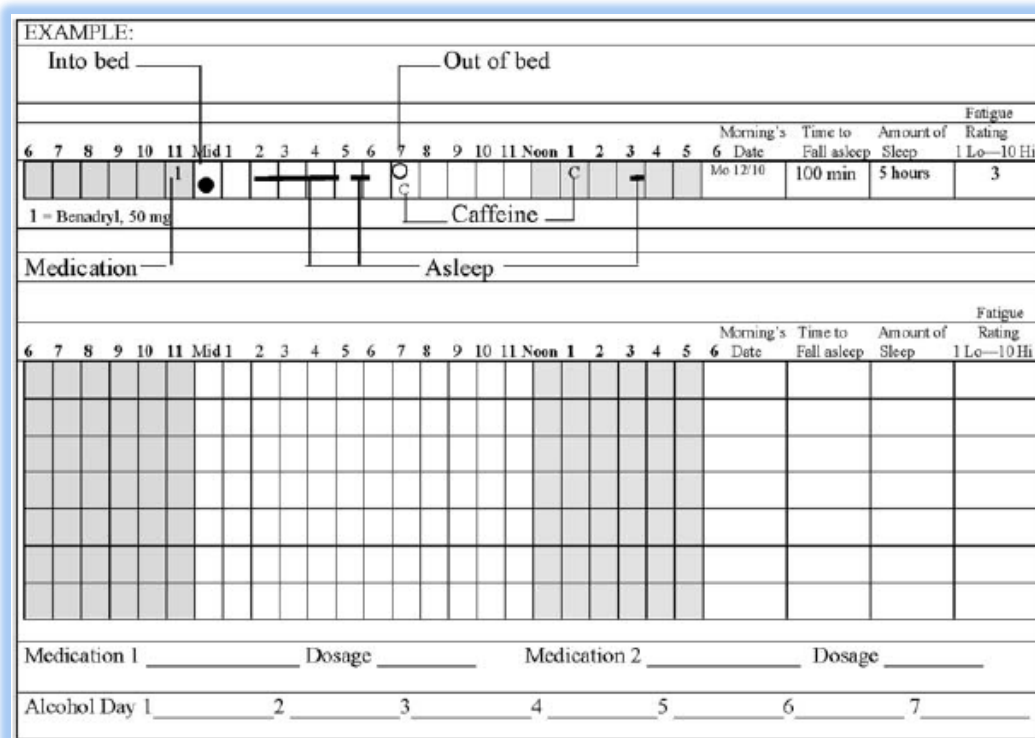


Figura 11. Ilustração exemplificativa de um diário do sono [Matthew R. Ebben, Artur J. Spielman (2009). Non-pharmacological treatments for insomnia. *Journal of Behavioral Medicine*, 32: 244-254].

8.1.3 Promoção da Higiene do sono

A higiene do sono, refere-se ao conjunto de práticas de vida quotidiana (e relacionadas com o sono) referidas anteriormente, que promovem um sono de boa qualidade ou que promovem um sono sem ruptura. Estas regras, foram propostas pela primeira vez por Hauri (1977) [26].

Para esta prática, é importante o fornecimento de informação aos doentes relativamente a processos e funções do sono e a influência de ritmos biológicos do sono, a sua variabilidade, mudanças no seu desenvolvimento, o efeito das actividades diárias no sono e ainda o efeito dos distúrbios do sono nas funções desempenhadas durante o dia. Este entendimento, permite que o doente elimine preocupações desnecessárias sob pena sofrerem consequências que poderão advir da perda de sono, promovendo assim, a racionalização de tratamentos adequados e de prescrições de higiene do sono [5].

A educação para a higiene do sono, ajuda o doente a identificar e a modificar as suas práticas diárias, consideradas contraproducentes e muitas vezes, é envolvido em práticas comportamentais de promoção do sono. Está indicada, quando a avaliação do estilo de vida do doente e os respectivos hábitos de sono-vigília, revelam uma má higiene do sono. O conjunto de medidas de promoção de higiene do sono descritas, têm revelado menor eficácia relativamente aos restantes tratamentos comportamentais, fazendo parte integrante de um programa mais abrangente. Isto é, eliminando uma má higiene do sono, pode não ser solução, no entanto o sucesso do tratamento pode ser retardado se não se aplicarem boas práticas de favorecimento do sono [5], [26].

8.1.4 Treino de Relaxamento

Certas actividades, podem resultar em excitação ou mesmo, perturbar a capacidade mental, o que tem interferências a nível do sono [5]. Deste modo, actividades de redução de excitação, poderão facilitar o sono [24]. Foram desenvolvidos treinos para reduzir a tensão e ansiedade, nomeadamente o relaxamento muscular progressivo [5], [26]. É um método simples e pode ser realizado durante o dia ou à noite. O doente senta-se confortavelmente numa cadeira e vai ser sujeito a uma tensão muscular propositada durante cerca de 10 a 15 segundos, seguido de um relaxamento sequencial exactamente no mesmo período de tempo. Ao sentir-se confiante na realização deste método, é convidado a realizá-lo ao deitar [27].

Existe ainda uma técnica que promove o relaxamento somático, por indução de sensações de calor e de peso do corpo [5].

A formação do doente é feita através de uma demonstração pelo médico, tendo o doente que realizar a técnica em casa, uma a duas vezes por dia (através do fornecimento de um CD para um desempenho correcto). Ao dominar o procedimento, o acto de adormecer é facilitado [26], [25].

Este tratamento é indicado em doentes com sinais de hiperactividade, tais como tensão muscular, preocupações excessivas, excitação física, pensamentos excessivos de correria incontrolável [5], [7].

O **biofeedback** pode ser usado para ajudar à monitorização e aprendizagem de técnicas de relaxamento. Este método usa medidas fornecidas por EEG e por electromiografia (EMG) (que detecta a actividade eléctrica da musculatura esquelética) e com base nestas medidas, ensina o doente a relaxar, fornecendo-lhe um sinal que reflecte o nível de tensão. Embora possam haver variações nos procedimentos exactos, todos os métodos requerem uma monitorização de funções fisiológicas através de uma interface computadorizada, que permite aumentar ou a diminuir o parâmetro exibido, como por exemplo, frequências de ondas cerebrais e tensão muscular. A lógica desta abordagem de tratamento, consiste numa aprendizagem de produção de relaxamento pelo próprio doente, quando lhe é dado um feedback imediato de aumento ou diminuição de tensão. Essa tensão, advém precisamente da tentativa constante do doente em tentar controlá-la [26].

Ainda assim, a utilização de biofeedback para tratar a insónia não é muito comum, provavelmente devido ao custo, duração e intensidade do tratamento, pois podem ser necessárias entre 30-90 sessões individuais para que o relaxamento seja suficiente para melhorar o sono [26].

8.1.5 Terapia Cognitiva

Algumas crenças equivocadas relativamente ao sono, estão associadas a sintomas de insónia. Logo a redução desta preocupação, é importante no sentido de quebrar um ciclo vicioso que origina excitação.

As disfunções cognitivas do sono, foram classificadas em cinco categorias:

1. Conceitos equivocados das causas de insónia;
2. Amplificações das consequências da insónia;
3. Expectativas irrealistas do sono;
4. Diminuição da percepção de controlo;
5. Previsibilidade do sono.

A reestruturação cognitiva, tenta instruir pensamentos mais realistas e ideias mais positivas. Os principais procedimentos incluem: identificação de crenças contraproducentes; fornecimento de informações correctas para ajudar os doentes a desenvolverem ideias menos perturbadoras dos seus problemas de sono; e ainda uma estratégia cognitivo-comportamental em que o doente é envolvido como co-investigador para que sejam reunidos dados que abordem a validade de crenças específicas. Por conseguinte, este tipo de terapia está indicado em situações em que os doentes revelam ideias equivocadas e atitudes relativamente ao sono que geram preocupações excessivas e/ou práticas inadequadas da vida diária. É usada uma escala de avaliação subjectiva (Dysfunctional beliefs and Attitudes Scale), para ajudar a avaliar pensamentos cognitivos inerentes ao sono [5], [7], [24], [26].

9.1.6 Terapia da Luz

A luz brilhante foi identificada como o estímulo mais potente para mudar a fase do ritmo circadiano humano. Deste modo, existe uma relação entre o tempo de exposição à luz e o tamanho e direcção do deslocamento da fase induzida. A exposição à luz na noite hipotética e ao início do dia hipotético, produz um avanço do ritmo circadiano. Em oposição, a exposição à luz na tarde hipotética e início de noite (subjectiva), induz um atraso de fase. Assim, esta terapia está indicada para indivíduos com sintomas sugestivos de alterações endógenas do ritmo circadiano [5], [27].

Perante isto, para doentes com um atraso no ritmo circadiano endógeno (síndrome da fase de sono atrasada), é aplicada luz brilhante de manhã ao levantar, o que pode avançar o ritmo circadiano para o tempo desejado. Pode ser também aplicada para tratar doentes que relatem sonolência no início da noite e um despertar matinal precoce (síndrome da fase de sono avançada) [5], [27].

O processo de tratamento compreende alguns passos: os doentes são convidados a definir um horário de sono-vigília aproximado do horário de sono endógeno, baseado no seu historial. O tempo de despertar é progressivamente deslocado para uma hora mais cedo para os indivíduos com ritmo circadiano atrasado. Em contraste, a hora de dormir, será gradualmente transferida para um momento posterior em doentes cuja fase do sono está avançada. Deste modo, poderão alterar o ritmo circadiano de meia hora para uma hora por semana, com a ajuda da exposição à luz, como foi descrito anteriormente, segundo o tempo programado. Ou seja, quem revele um atraso no ritmo circadiano, é aplicada luz de manhã, o mais próximo do tempo programado possível e quem tenha um padrão avançado, a luz é administrada ao início da noite, umas horas antes da hora de dormir programada [5], [27].

A fonte de luz, pode ser um dispositivo de tratamento de luz artificial ou mesmo luz solar natural (exterior). A intensidade luminosa tem que ser igual ou superior a 2500 lux, para se obterem bons resultados. Geralmente uma a duas horas de tratamento diário, é razoável para se atingir um resultado adequado [5], [27].

Por vezes, a activação pela luz à noite é tal, que pode surgir dificuldade em adormecer. Por conseguinte, há que encurtar a duração da exposição ou deslocá-la para um período anterior. Pelo que foi referido, há que ter especial cautela na implementação da terapia da luz, em doentes com problemas oculares (deve ser consultado um oftalmologista) [5], [27].

8.1.7 Cronoterapia

A cronoterapia foi desenvolvida como tratamento de doentes com o ritmo de sono atrasado, mediante a alteração gradual do horário sono-vigília para mais tarde até perfazer a programação desejada [5].

O procedimento desta técnica envolve o delineamento de uma linha de base do período de aposentação e do tempo decorrido, de acordo com uma estimativa do ritmo circadiano (segundo dados do diário de sono). Pressupõe também um atraso no período de deitar 2 ou 3 horas por dia, até corresponder ao horário de sono desejado. Ao ser alcançado este objectivo, os doentes devem ser instruídos a evitar dormir até tarde, como prevenção de uma recaída. No entanto, por ser um tratamento de vários dias, requer disponibilidade, durante o período em que decorrerá [5].

Pelo que foi descrito, esta terapia está pois indicada, em caso de atrasos do ritmo circadiano endógeno. A esta terapia, pode ser usado um co-adjuvante: tratamento de exposição à luz [5].

A eficácia destas terapias é demonstrada em ensaios clínicos. Comparativamente a um placebo, as CBT, resultam numa melhoria não só no tempo de latência, mas também no tempo total de sono (em cerca de 30 minutos) e no número de despertares. Na maioria dos casos, a duração média dos resultados terapêuticos, após termino de todo o processo de aplicação de CBT é de 6 meses, com benefícios consideráveis [24].

Estas terapias são importantes mesmo em situações de insónia num quadro depressivo major, pois as melhorias perante aplicação destas abordagens, equivalem muitas vezes ao tratamento agudo com medicamentos hipnóticos e os efeitos permanecem após interrupção do mesmo [28].

Vale a pena realçar que doentes com insónia primária sobestimam o seu estado de latência e subestimam o seu tempo total de sono, tendo uma percepção distorcida do sono o que resulta habitualmente em ansiedade e preocupações e por isso, a terapia cognitiva pode ser útil. Noutros casos, um medicamento indutor do sono, gera um sentimento de confiança, e facilita a indução e a qualidade geral do sono [22].

8.2 Farmacoterapia

O tratamento farmacológico está indicado para insónia transitória e a curto prazo (até 4 semanas), contrariamente à terapêutica não farmacológica descrita anteriormente, que tem benefícios persistentes [7].

Apesar do uso generalizado de hipnóticos, sedativos e antidepressivos para insónia crónica, os seus efeitos e consequências a longo prazo, requerem ainda investigações [22].

O uso de psicofármacos por mais de um mês era desaconselhado devido ao desenvolvimento de tolerância dependência, síndrome de abstinência e efeitos rebound. Actualmente, especialistas defendem que deve ser usada a terapêutica hipnótica na menor dose efectiva por curtos períodos de tempo, sempre que seja possível. No entanto, o uso prolongado de hipnóticos não está contra-indicado, tendo demonstrado segurança e efectividade, excepto se o doente tiver outro tipo de contra-indicação como gravidez ou consumo de substâncias de abuso [3], [5], [7].

Estudos demonstraram que a medicação em monoterapia, pode não resultar numa melhoria significativa da qualidade do sono, em comparação com a associação a terapias cognitivo-comportamentais. É por conseguinte recomendada sempre que possível esta junção no sentido de melhorar a eficiência do sono (especialmente a longo prazo) [7].

8.2.1 Benzodiazepinas

As benzodiazepinas, actuam selectivamente em vias polissinápticas do SNC. Os mecanismos e locais de acção, não estão esclarecidos na totalidade. Sabe-se que o receptor benzodiazepínico, situado na estrutura de um dos receptores do GABA (neurotransmissor inibitório), designado GABA_A, está bem caracterizado e as benzodiazepinas, modulam a sua acção [6].

As benzodiazepinas reduzem o tempo de latência do sono e promovem o aumento do tempo total de sono. Apesar da sua segurança, a combinação destes fármacos com depressores do SNC ou álcool, irá originar sobredosagens que poderão ser fatais [3], [7].

Classificação:

A classificação benzodiazepínica, é feita com base nos tempos de duração de acção e os tempos de semi-vida. O algoritmo seguinte, simplifica essa classificação:

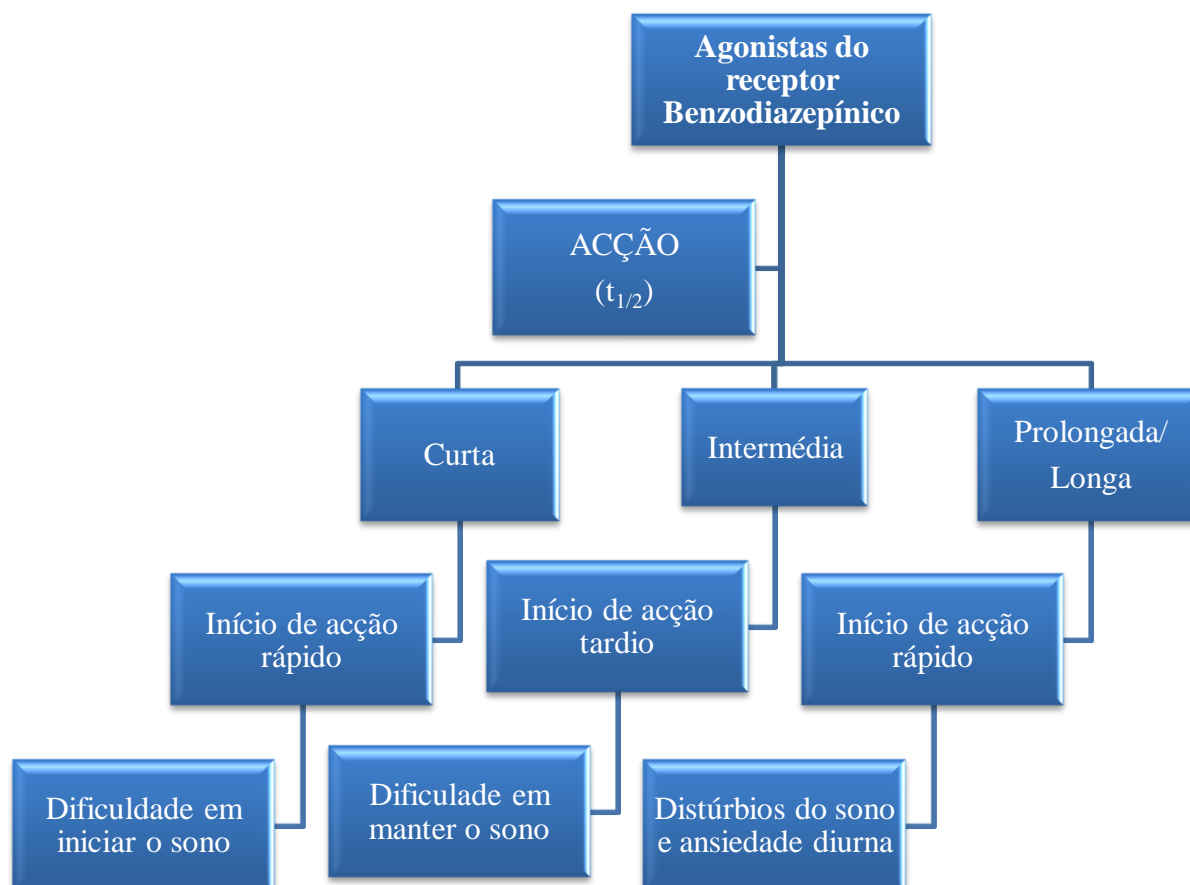


Figura 12. Classificação algorítmica de agonistas do receptor de Benzodiazepinas consoante os tempos de semi-vida e o início do efeito terapêutico. Esta classificação, fornece indicações terapêuticas gerais, dependendo da problemática associada ao sono, quer quantitativamente, quer qualitativamente [5].

Farmacocinética

Clinicamente as benzodiazepinas distinguem-se entre si pelas propriedades farmacocinéticas, determinando a duração do efeito terapêutico. As diferenças em termos de selectividade para os subtipos dos receptores GABA_A, poderão explicar o tipo de efeito benzodiazepínico (mais ansiolítico ou mais sedativo) [3], [7].

Perante o que foi exposto, para um efeito hipnótico (para quem tem dificuldade em iniciar o sono), recorre-se a benzodiazepinas de acção curta, administradas à noite, originando acção farmacológica intermitente. As BZD de acção intermédia, são preferenciais para quem apresenta um sono fragmentado. Para um tratamento ansiolítico e anticonvulsivante, recorre-se a benzodiazepinas cujo tempo de semi-vida é maior (são as de acção longa). É importante ter em conta não só a cinética do fármaco, mas também dos seus metabolitos activos. Por conseguinte, o efeito clínico das BZD resulta de um somatório das características mencionadas, quer dos fármacos, quer dos metabolitos activos [3], [7].

Este facto, é particularmente importante numa terapêutica crónica, quando ocasionalmente, os níveis plasmáticos de metabolitos activos são superiores aos níveis benzodiazepínicos administrados, especialmente quando o tempo de semi-vida do fármaco é curto e, por isso, mais rapidamente metabolizado num composto com tempo de semi-vida superior [30].

Quando um composto forma quantidades apreciáveis de um metabolito activo com tempo de semi-vida elevado, é considerado de acção longa, mesmo quando a molécula precursora é eliminada rapidamente, isto é, com tempo de semi-vida curto. Este facto pode ser constatado em BZD que contenham grupos azotados substituídos na sua estrutura, pois sofrem N-desalquilação oxidativa (diazepam e flurazepam). As que contêm grupos hidroxilo na sua estrutura, faz com que sejam transformadas em compostos inactivos, devido à conjugação deste grupo. Neste caso, a duração dos efeitos farmacológicos irá depender da molécula precursora, sendo por isso classificadas como BZD de acção curta ou intermédia (lorazepam, oxazepam e temazepam). As principais vias metabólicas integram processos de oxidação (desalquilação e hidroxilação), de conjugação (glucuronização e acetilação) e ainda de redução. Consoante a via metabólica seja a oxidativa ou de conjugação, os tempos de semi-vida serão mais longos com metabolitos activos ou mais curtos com metabolitos inactivos, respectivamente [30].

De um modo geral, estes fármacos, possuem uma boa velocidade de absorção *per os*. Se forem administrados, via intramuscular, já existem diferenças de absorção consoante os fármacos [30].

Quanto à distribuição, é possível afirmar que as BZD, apresentam uma elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas. A lipossolubilidade é também elevada, pelo que a distribuição nos tecidos do organismo é rápida, atravessando a barreira hematoencefálica e placentária [30].

O órgão de metabolização por excelência é o fígado e a principal via de eliminação é a via renal. O metabolismo e a eliminação destes fármacos são parâmetros importantes, porque permitem determinar a velocidade e a extensão com que estes compostos são acumulados no organismo [31]. Doentes idosos, insuficientes renais e/ou hepáticos bem como interacções medicamentosas, prolongam os efeitos dos fármacos em circulação, devendo por isso, evitar-se a utilização de BZD de acção prolongada como primeira linha de escolha [3].

Mecanismo de Acção e Farmacodinâmica

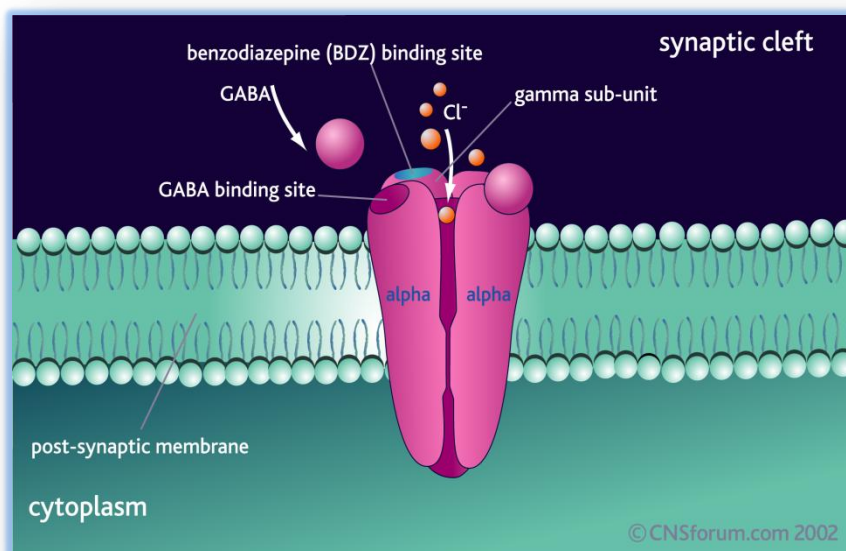


Figura 13. Aproximação ilustrativa do mecanismo de acção de BZD [12]

O efeito ansiolítico das BZD, relaciona-se com neurotransmissores do sistema límbico. Destaca-se o ácido gama-aminobutírico (GABA), cuja função inibitória, atenua as reacções serotoninérgicas responsáveis pela ansiedade. Assim são agonistas dos receptores gabaérgicos, potenciando a sua acção no SNC [12].

Como ilustra a figura anterior, as BZ ligam-se às subunidades α do receptor $GABA_A$ (α_2 e α_3 , subunidades responsáveis pelo efeito ansiolítico), promovendo a abertura dos canais de cloro e consequente hiperpolarização das membranas neurais onde actuam (pré e pós sinápticas no SNC) [6]. Quando determinadas áreas do cérebro funcionam exageradamente, há promoção de estados de ansiedade que conduzem frequentemente a sintomas de insónia. As BZD, exercem um efeito contrário, inibindo os mecanismos que estavam em funcionamento excessivo, ou seja produzem uma depressão da actividade cerebral, que se traduz em efeitos sedativos, ansiolíticos, relaxante muscular e ainda propriedades anticonvulsivantes. Esta diversidade de efeitos deve-se especialmente à actividade não selectiva nas várias subunidades α do receptor $GABA_A$) [12], [6], [31].

As **reacções adversas** são dependentes da dose e variam conforme a farmacocinética de cada substância activa. Na globalidade, as mais comuns inerentes a este grupo farmacológico correspondem a sonolência, sedação diurna, incoordenação motora, alteração da memória a curto prazo, confusão, vertigens, alterações gastrointestinais, visuais, depressão respiratória e irregularidades cardiovasculares. Foram reportados casos de amnésia anterógrada. A problemática inerente à terapêutica destes promotores do sono, está ligada à dependência física e psíquica bem como tolerância induzida por estes fármacos e algum efeito residual no dia seguinte [3], [32], [33].

As BZD de curta duração de acção são as que têm maior potencial de indução de dependência. No entanto, o tratamento da insónia deve ser de curta duração devido ao rápido desenvolvimento de tolerância farmacológica [6]. As BZD de acção prolongada, são as que têm efeitos colaterais mais proeminentes, especialmente sonolência, tonturas e incoordenação [24].

Pode surgir o efeito rebound da insónia, caso haja descontinuação abrupta da terapêutica com agonistas benzodiazepínicos que leva a um aumento de vigília (para além dos valores de referência) durante uma a duas noites [24]. Estes problemas inerentes a agonistas benzodiazepínicos serão abordados posteriormente.

Contra – indicações e Precauções:

É necessário especial cautela em idosos, insuficientes renais ou hepáticos e em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica, pelo que deverá ser ajustada. As crianças também devem ser alvo de preocupação, pois tal como os idosos, podem desencadear reacções paradoxais. Em doentes com distúrbios cognitivos, porfirias, depressão do SNC e miastenia gravis, deve também evitar-se a prescrição destes fármacos [5], [6].

Estão contra-indicadas durante a gravidez, pois atravessam a placenta, atingindo o feto o que poderá originar mal formações congénitas. A administração crónica durante a gravidez causa dependência no recém-nascido e posterior síndrome da abstinência [34]. Estes medicamentos não devem ser prescritos a indivíduos com apneia do sono [3].

Principais interacções Medicamentosas:

Podem citar-se como principais interacções inerentes a estes fármacos, a sua conjugação com antiácidos que diminuem a absorção das BZD e conseqüentemente, diminuem a sua biodisponibilidade. Os IMAOs, cimetidina, contraceptivos orais, diminuem o seu metabolismo, e portanto, ficam mais tempo em circulação. O tempo de semi-vida destes fármacos, pode ser diminuído, ao interagirem com barbitúricos e fenitoína. Relativamente à digoxina, os seus níveis plasmáticos podem ser aumentados em interacção com BZD e por conseguinte, originar níveis tóxicos de digoxina [5].

Posologia adequada no tratamento da insónia

Benzodiazepinas	Posologia
Brotizolam	0,25 mg ao deitar; 0,125 mg nos idosos
Estazolam	1 mg ao deitar; 0,5 mg nos idosos
Flunitrazepam	0,5-1 mg ao deitar ; 0,5 mg nos idosos
Flurazepam	15 mg ao deitar (30 mg se necessário); 15 mg nos idosos
Loprazolam	1 mg ao deitar (2 mg, se necessário)
Lorazepam	2-4 mg ao deitar; 0,5-1 mg nos idosos
Temazepam	10-20 mg ao deitar; 10 mg nos idosos
Triazolam	0,125-0,25 mg ao deitar; 0,0625-0,125 mg nos idosos

Tabela 3. Indicações posológicas de BZD recomendadas no tratamento de sintomas de insónia [5] , [6].

8.2.2 Agonistas não Benzodiazepínicos GABA_A

Estes fármacos actuam nos receptores Benzodiazepínicos, como agonistas, no entanto não são BZD. O facto de terem uma acção selectiva numa subclasse dos receptores de BZD (subunidade α_1 de GABA_A), faz com que não afectem tanto a capacidade cognitiva, memória e funções motoras. De um modo geral, estão associados a menor indução de sintomas de abstinência, tolerância, dependência ou efeito rebound, comparativamente aos hipnóticos benzodiazepínicos. Por outro lado, os efeitos são também mais específicos ou direccionados para a insónia. Assim, devido a uma maior selectividade e a um melhor perfil de segurança, este grupo farmacológico, é habitualmente mais prescrito para o tratamento da insónia [12], [5].

Zolpidem, eszopiclone, zopiclone, zaleplon, são hipnóticos não benzodiazepínicos que se ligam selectivamente e eficazmente aos receptores GABA_A, induzindo o sono. Estão contra-indicados em caso de insuficiência hepática, apneia obstrutiva do sono, insuficiência pulmonar aguda ou depressão respiratória. Não são recomendados a mulheres grávidas ou em período de amamentação [3].

Estes fármacos, apresentam **interacções medicamentosas** com activadores enzimáticos do CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) assim como com inibidores deste enzima (cetoconazol, nefazodona, fluvoxamina, cimetidina). A concentração de Zopiclone, pode ser aumentada, quando combinado com carbamazepina, metoclopramida e eritromicina.

Os sintomas de abstinência que poderão surgir, incluem a insónia e ansiedade. Tal como as BZD, estas substâncias estão sujeitas a um controlo especial por entidades reguladoras, indicando o seu potencial de causar dependência física e/ou psicológica [12].

Zolpidem

- O zolpidem é uma imidazopiridina (quimicamente não relacionada com benzodiazepinas ou barbitúricos) com duração de acção entre 6 a 8 horas e tempo de semi-vida entre 1,5 a 3 horas. No entanto, em termos de eficácia, é comparável a BZD e é efectivo na redução de despertares nocturnos, redução de latência do sono e aumento do tempo total de sono, sono de ondas lentas e latência para a fase REM. Não parece apresentar efeitos a nível psicomotor no dia seguinte à toma do medicamento e é menos perturbador dos estágios do sono comparativamente aos agonistas benzodiazepínicos. A sua formulação em libertação prolongada, já se encontra disponível e é, de facto eficaz no aumento do tempo total de sono e redução do estado de vigília após o início do sono e sem efeitos de sedação diurna residual. O tratamento com esta substância activa, não deve exceder as 4 semanas, para evitar efeitos de tolerância, dependência e síndrome de abstinência [34].
- Relativamente a efeitos adversos, são considerados dependentes da dose e estão incluídos sintomas amnésicos, sonolência, tonturas, cefaleias, problemas gastrointestinais. Foram reportados casos de reacções psicóticas em mulheres e ganho de peso devido à necessidade de comer durante o sono “sleep-eating”. O efeito rebound e o desenvolvimento de tolerância, perante o uso prolongado de zolpidem, são mínimos. Mas estes aspectos, não deixam de ser motivo de preocupação, de estudos e de necessidade de racionalização da sua toma habitual [3], [5].
- A dose diária recomendada é de 10 mg, ou 5 mg em doentes idosos ou insuficientes hepáticos. No entanto, a dose poderá ser aumentada para 20 mg por noite, pois o facto de induzir o doente a comer, faz com que os alimentos, diminuam a sua absorção. Por conseguinte, a toma deve ser efectuada de estômago vazio [34].

- A administração intermitente deste fármaco (entre 3 a 5 vezes por semana), tem demonstrado efectividade em situações crónicas de insónia, com benefícios sustentáveis nas noites em que o fármaco deve ser tomado, assim como nas noites em que a medicação está suspensa [24].

Zaleplon

- Zaleplon é uma molécula pertencente às pirazolopirimidinas. Tem um rápido início de acção e um tempo de semi-vida de cerca de uma hora, o que lhe permite ter menos efeitos no desempenho psicomotor no dia seguinte. É metabolizado em compostos inactivos. A sua eficácia traduz-se na diminuição do tempo necessário para adormecer (diminuição do tempo de latência do sono) e do número de despertares durante a noite e ainda do sono REM. Isto foi demonstrado através de estudos polissonográficos. No entanto pode ser tomado, se necessário, numa situação de vigília durante o normal período de sono [3], [5],[12] .
- Os **efeitos adversos** mais comuns são sonolência, cefaleias e tonturas. Este fármaco pode ser tomado até 12 meses, mesmo com súbita descontinuação, sem causar efeito rebound e o desenvolvimento de tolerância [3], [5].
- Em termos de **interacções medicamentosas**, salientam-se o aumento dos níveis plasmáticos de zaleplon, quando combinado com cimetidina, e a diminuição dos seus níveis plasmáticos quando combinado com rifampicina [12].
- Quanto à **posologia**, a dose recomendada é de 10 mg para adultos antes de dormir e 5 mg em geriatria [3], [5].

Zopiclone

- Zopiclone é uma ciclopirrolona de acção intermédia, com um tempo de semi-vida de aproximadamente 5 horas e actua nas subunidades α_1 e α_3 de GABA_A. Comparativamente às BZ tradicionais, esta molécula apresenta melhores efeitos no que diz respeito à insónia crónica. Está indicada na redução da latência do sono, número de despertares e num aumento do tempo total de sono e aumento ondas lentas durante o sono profundo. Sem tolerância desenvolvida após 17 semanas de administração.
- A co-administração de indutores CYP3A4, decresce as suas concentrações plasmáticas em cerca de 80%, nomeadamente a rifampicina.
- Os **efeitos colaterais** mais comuns são a sedação diurna, depressão respiratória, fraqueza muscular e alterações cognitivas.
- Em termos **posológicos**, é recomendada uma dosagem de 7,5 mg administrados entre 30 a 60 minutos antes de dormir, podendo ser aumentada até 15 mg [3], [5].

Eszopiclone

- Eszopiclone é uma pirrolopirazina hipnótica, sendo o isómero S da mistura racémica R,S-Zopiclone. Possui um rápido início de acção e uma semi-vida ente 5 a 6 horas.

Actua nas subunidades α_1 e α_3 de GABA_A. No que se refere à farmacodinâmica, há uma redução do tempo necessário para adormecer (latência), redução dos períodos de vigília durante o sono, e um aumento do sono total e reparador. Tem também efeitos tranquilizantes e anticonvulsivantes. A duração da sua acção é de cerca de 6 horas, pelo que poderá ser uma escolha preferencial relativamente ao zaleplon, no tratamento de manutenção da insónia para além de que não sofre acumulação. Pode ser usado numa terapêutica a longo prazo num período até 6 meses [3], [12].

- Os enzimas CYP3A4 e CYP2E1, estão envolvidos na metabolização do eszopiclone. Por conseguinte, qualquer fármaco que induza ou iniba estes enzimas, irá alterar os seus níveis plasmáticos. Por este motivo, quando se co-administra um potente inibidor de CYP3A4, o eszopiclone deve ser iniciado na dosagem de 1 mg e não exceder 2 mg. O contrário acontece com um indutor de CYP3A4 [12].
- Pode ser administrado em caso de insónia primária e em secundária associada a outras patologias. A posologia recomendada é 2-3 mg em adultos e 1-2 mg em idosos. Para iniciar o tratamento, é aconselhado uma dose de 2mg antes de dormir, podendo aumentar até 3 mg (no máximo), dependendo da resposta do doente. Em idosos com insuficiência hepática severa, é recomendado apenas 1 mg. Estudos em adultos com insónia transitória e com insónia crónica, têm comprovado a sua efectividade, após utilização durante 6 meses [12].
- Os **efeitos colaterais** mais comuns são sonolência, cefaleias e secura da mucosa oral. A prevalência de insónia rebound, tolerância e síndrome de abstinência têm sido relatados como mínimos, quando tomado à noite durante 6 meses ou após descontinuação repentina [3], [12].

Fármaco	Eliminação $t_{1/2}$ (horas)	Picos Plasmáticos	Metabolitos Activos
- Acção Curta			
Zaleplon	1	60 min	Não
Zolpidem	2,2	1,5 h	Não
Flurazepam	2,3	20 min	Sim
- Acção Intermédia			
Triazolam	1,5-5,5	15-30 min	Não
Eszopiclone	6	60 min	Não
- Acção Longa			
Temazepam	8-15	30-60 min	Não
Estazolam	10-15	0,5-2 h	Não

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos de agonistas dos receptores benzodiazepínicos, quanto ao tempo de semi-vida de eliminação e respectivos metabolitos (que podem ser ou não activos) e ainda os seus níveis plasmáticos [35], [36].

Os agonistas do receptor das BZD (incluem os fármacos de estrutura benzodiazepínica e os agonistas não benzodiazepínicos GABA_A) são a primeira linha de tratamento farmacológico da insónia, apesar dos efeitos mencionados [12].

Estes medicamentos são mais caros, quando comparados com as BZD, no entanto, são mais seguros, tendo por isso uma boa relação custo-efectividade [5].

O factor idade, é importante, na medida em que em geriatria (doentes geralmente polimedicados), os agonistas dos receptores benzodiazepínicos, são preferenciais, pois apresentam menos interacções com outros medicamentos e as reacções adversas não são tão intensas [32]. Contudo é relevante notar-se que estes dois tipos de fármacos estão associados a elevados riscos em idosos como ataxia, quedas, e problemas cognitivos, devido essencialmente à redução da sua clearance. Muitas vezes, o risco associado à sua utilização, não justifica o benefício em doentes idosos. Estudos epidemiológicos demonstram ainda que há um risco aumentado de acidentes de viação em idosos medicados com hipnóticos benzodiazepínicos de acção prolongada [25], [37].

Ainda assim, alguns autores defendem a utilização preferencial de BZD com tempos de semi-vida de eliminação curtos, pois apresentam os mesmos efeitos que os anteriores e possuem preços mais reduzidos [32].

Tolerância, dependência, Síndrome de Abstinência e efeito Rebound

Na população em geral, existe um risco potencial de desenvolvimento de abuso de agonistas benzodiazepínicos, especialmente em idosos, doentes polimedicados, ou com historial de alcoolismo e outras substâncias de abuso [31].

A avaliação dos efeitos de reforço destes fármacos é um componente chave de avaliação do risco de abuso. Os agonistas benzodiazepínicos têm efeitos de reforço principalmente em indivíduos ansiosos, com historial de consumo de psicotrópicos e álcool, e ainda em doentes com distúrbios do sono. É importante enfatizar que estes fármacos (BZD), contrariamente a outras substâncias ilícitas, apresentam estes efeitos em situações e características individuais específicas, apesar da razão pelo qual isso acontece não estar esclarecida. Pensa-se que indivíduos ansiosos auto-administrem agonistas benzodiazepínicos para aliviarem os sintomas. Por outro lado, indivíduos álcool-dependentes, pretendem algum tipo de interacção entre os efeitos terapêuticos e os efeitos de reforço, que são posteriores à exposição prévia de substâncias de abuso, ou seja muitas BZD são administradas concomitantemente com substâncias ilícitas para potenciar os seus efeitos [31].

A dependência física com a administração repetida destes agonistas (devido à potencialidade de causar abuso), caracteriza-se pelo surgimento do síndrome de abstinência após súbita paragem do tratamento, nomeadamente tratamento prolongado. As principais características inerentes a este síndrome são o aumento da ansiedade, insónia, irritabilidade, nervosismo, náuseas, cefaleias, tensão muscular, tremores, palpitações, disforia, sudorese, fadiga. Em casos mais graves, podem ocorrer convulsões, despersonalização, diminuição do limiar da percepção dos estímulos sensoriais, psicoses. Estes efeitos poder-se-ão prolongar entre uma a duas semanas. É por isso imprescindível que seja feito um desmame adequado do fármaco (retirar cerca de 25 % da dose por semana) [5], [31].

Além do desenvolvimento de dependência física, o tratamento crónico com estes fármacos pode resultar em tolerância a alguns efeitos comportamentais. No entanto o tempo para o desenvolvimento de tolerância, varia consoante o tipo de BZD [12], [31]. Para se evitar este problema, a diminuição progressiva da eficácia do medicamento em uso crónico, tem sido utilizada a estratégia de dosagem intermitente. Ou seja, a dosagem medicamentosa, vai sendo repartida em diferentes noites, pelo que o doente não faz tomas diárias [22].

Diversos estudos têm demonstrado uma sub-regulação de $GABA_A$, após exposição crónica a agonistas benzodiazepínicos. Embora o número de receptores à superfície das células, não seja alterado, a sua capacidade de se ligar aos receptores bem como a neurotransmissão gabaérgica, tornam-se comprometidas. Além disso, o tratamento crónico, leva a uma diminuição na sensibilidade pós-sináptica $GABA_A$. Estes resultados indicam que o tratamento crónico com benzodiazepinas reduz a função dos receptores $GABA_A$, o que exige a administração de mais dose de BZD para alcançar o resultado desejado. Estes factos parecem correlacionar-se com o desenvolvimento de tolerância [31].

A componente genética parece estar também ligada ao desenvolvimento de tolerância e dependência, devido a modificações na expressão de genes que codificam as diferentes subunidades de GABA_A (especialmente na subunidade α), alterando as suas funções. Todavia, muitas investigações estão a ser feitas nesta área, alegando-se mesmo que as BZD possam induzir alterações neste receptor [31].

O efeito rebound, consiste no reaparecimento dos sintomas que estão a ser alvo de tratamento, com magnitude superior aos sintomas experimentados antes da terapêutica, o que pode ocorrer em caso de descontinuação abrupta do tratamento, após prolongada exposição farmacológica [12].

Quando administradas nas doses recomendadas, as BZD são seguras e efectivas no tratamento farmacológico da insónia. Contudo, indicações de uso a curto prazo (inferior a 4 semanas de tratamento) e efeitos adversos indesejáveis, limitam a utilização de muitos destes fármacos em insónia crónica, especialmente para agonistas benzodiazepínicos de curta duração de acção em tratamento prolongado [12].

8.2.3 Antidepressivos

Os neurotransmissores responsáveis pela regulação do humor, motivação e energia, são os mesmos neurotransmissores, cuja desregulação pode levar à depressão e contribuir para as perturbações do sono. O alívio dessas perturbações é muitas vezes determinante na adesão e sucesso da terapêutica antidepressiva [23].

A utilização de antidepressivos como tratamento de insónia mesmo sem depressão, é comum devido às suas propriedades sedativo-hipnóticas, mas esta combinação ainda não está bem estudada. No entanto, a relação entre a depressão, a insónia e a transmissão serotoninérgica, está bem documentada, percebendo-se que a serotonina tem de facto influência no sono e estado de vigília. A estimulação do receptor 5-HT₂ está envolvida nas alterações do ciclo do sono e insónia. Deste modo, os antagonistas destes receptores, serão fármacos promissores no tratamento da insónia e depressão associada. No caso específico da insónia, usam-se baixas dosagens apesar de não haver uma dosagem padrão para este sintoma [23].

Antidepressivos Tricíclicos

- Antidepressivos tricíclicos, têm um forte efeito hipnótico. Este grupo farmacológico faz o bloqueio pré-sináptico da recaptção de norepinefrina e serotonina. Uns são mais selectivos para a norepinefrina (como desipramina, protriptilina), outros actuam preferencialmente nos receptores 5-HT (clomipramina, amitriptilina, doxepina). Esta classe de antidepressivos leva à supressão do sono REM [23].

- Os efeitos adversos mais comuns subjacentes a este grupo farmacológico englobam efeitos anticolinérgicos (secura da mucosa oral, obstipação, dificuldade em urinar, visão turva, torsades de pointes, diminuição da capacidade cognitiva), efeitos anti-histaminérgicos (sonolência intensa, aumento do apetite), efeitos anti-adrenérgicos (hipotensão postural, dificuldades de ejaculação, tonturas) e priapismo (no caso da trazodona) [24].

Assim, fármacos como amitriptilina, nortriptilina, trazodona são eficazes na indução e continuidade do sono, embora os efeitos colaterais sejam significativos. A trazodona, tem sido amplamente utilizada em doentes propensos ao consumo de substâncias de abuso e que tomam ISRS. Deve haver cuidado especial no uso destas combinações para evitar o aparecimento do síndrome serotoninérgico [38], [5], [23].

A mirtazapina, um antidepressivo tetracíclico, com acção antagonista adrenérgica e serotoninérgica, que reduz o tempo necessário para iniciar o sono, aumenta a sua eficiência e a duração do sono de ondas lentas. No entanto, existem poucos dados quanto aos seus efeitos na insónia primária [24].

- É importante reforçar a precaução em geriatria, doentes hepáticos, doentes com problemas cardiovasculares especialmente em situações de sobredosagem. Estas **precauções**, estão aliadas às principais interacções subjacentes a estes fármacos (especialmente para antidepressivos tricíclicos), como o bloqueio da acção de antagonistas beta-adrenérgicos, causando graves efeitos cardiovasculares, após toma de fármacos simpaticomiméticos. Em associação com antipsicóticos, as concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos, tendem a aumentar [38].

Inibidores selectivos da recaptção de Serotonina (tratamento não recomendado)

Este neurotransmissor, demonstra um padrão complexo no que diz respeito à sua influência no sono e vigília, que está directamente relacionada com os subtipos de receptores 5-HT envolvidos em diferentes funções fisiológicas. Os neurónios serotoninérgicos, desempenham funções vitais na modulação do início e manutenção do sono. As perturbações do sono na depressão, estão ligadas a alterações serotoninérgicas [23].

Indivíduos com sintomas depressivos, tratados com inibidores selectivos da recaptção de serotonina (ISRS), queixam-se muitas vezes de distúrbios do sono persistente, tais como insónia e sonolência. Este facto é confirmado por PSG, que demonstra que a terapêutica com IRS, está associada à fragmentação do sono, supressão do sono REM, tempo de latência prolongado e redução do tempo total de sono. Consequentemente, fármacos como paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, podem causar insónia em cerca de 10-20% de doentes deprimidos devido à supressão do sono REM [23].

Estudos farmacológicos evidenciam o papel da serotonina como promotor do sono. Em condições experimentais, o bloqueio da síntese de serotonina causou insónia prolongada. Todavia, os receptores 5-HT são dotados de complexidade em termos de promoção e regulação do sono e vigília. Os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B}, parecem exercer papéis opostos. A estimulação do último receptor, promove o sono. Já os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} têm uma acção inibitória no sono REM [23].

O tratamento ideal da insónia em doentes deprimidos deverá aliviar os sintomas de insónia sem uma interacção negativa com os antidepressivos prescritos. Por conseguinte as estratégias mais comumente utilizadas são a selecção de um antidepressivo sedativo e/ou agonistas dos receptores benzodiazepínicos para promover a continuidade do sono e enfatizar a terapêutica antidepressiva. A primeira estratégia inclui o bloqueio da serotonina pós-sináptica, através do antagonismo dos receptores 5-HT₂. Neste grupo estão incluídos os princípios activos amitriptilina, trazodona, nefazodona, mirtazapina, doxepina e trimipramina. Porém, a co-administração de um sedativo hipnótico, melhora o sono em doentes deprimidos, sem prejudicar uma resposta antidepressiva a curto prazo e evidências consistentes sugerem então, que o tratamento concomitante de insónia e depressão melhora os resultados depressivos relativamente a um tratamento apenas depressivo [23].

Num estudo que compara a eficácia do Zolpidem com Trazodona no tratamento de insónia associada à depressão, este último fármaco demonstrou ser menos eficaz na melhoria do distúrbio do sono. Apesar do uso generalizado da trazodona para tratamento da insónia, ainda existem poucos dados disponíveis quanto à efectividade e segurança para tratar a insónia ligada a sintomas depressivos. Na insónia primária, o seu uso não dispõe de comprovação efectiva, especialmente na administração a longo prazo. Vários antidepressivos foram também estudados (paroxetina, doxepina, trimipramina), sem resultados promissores comparativamente aos novos hipnóticos agonistas dos receptores benzodiazepínicos [23].

Existe alguma controvérsia médica relativamente à medicação mais adequada ao tratamento da insónia. Isto acontece pois muitos antidepressivos ou mesmo antipsicóticos não causam dependência física ou tolerância. Por este facto, muitos médicos, optam por prescrever antidepressivos, mesmo com os efeitos adversos mencionados, em vez de BZD. A toxicidade (em situação de sobredosagem) é superior no caso dos antidepressivos e a sua eficácia no tratamento da insónia é inferior [7]. Os antidepressivos poderão ser úteis em insónia secundária (associada a componentes ansiosos ou depressivos) [7].

8.2.4 Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos (antagonistas do receptor H1 de histamina) são muitas vezes usados como indutores do sono, reduzindo o seu tempo de latência. Isto pode ser benéfico para doentes cujos problemas de sono, estejam associados a reacções alérgicas, visto que não demonstraram ter um potencial de abuso [24], [5]. Um aumento da dose de anti-histamínicos, não corresponde a um aumento linear da resposta farmacológica. Constituem alternativas para indivíduos que não possuam um sono reparador e que não possam receber tratamento benzodiazepínico, com especial relevância para doentes com depressão, dor, ou que consumam substâncias de abuso [3].

Estão **contra-indicados** em caso de doença hepática grave, porfirias, em caso de glaucoma de ângulo fechado, gravidez e aleitamento, enfisema, asma, bronquite crónica [6].

As principais **interacções** surgem em combinação com o álcool ou com outros depressores do SNC [6].

Apresentam efeitos variáveis no SNC como sonolência, cefaleias, tonturas, diminuição da agilidade e da capacidade de condução de veículos, redução da função cognitiva. Podem ainda surgir outros efeitos como desconforto abdominal, boca seca, visão turva, obstipação e retenção urinária, confusão ou problemas de memória em idosos [24], [5].

Difenidramina	Doxilamina	Hidroxizina	Prometazina
<ul style="list-style-type: none"> • Posologia: 10-50 mg; dose máxima: 400 mg/dia • Interacções: ↓ o metabolismo do temazepam 	<ul style="list-style-type: none"> • Posologia: 25 mg, 30 minutos antes de dormir. 	<ul style="list-style-type: none"> • Posologia: 25-50 mg, 4 vezes ao dia por períodos curtos 	<ul style="list-style-type: none"> • Posologia: 25-75 mg/dia à noite em 2-3 fracções

Figura 14. Principais Anti-Histamínicos sedativos e respectivas posologias e interacções medicamentosas. As posologias descritas, referem-se apenas à indicação de indução do sono, ou seja, referem-se aos Anti-Histamínicos utilizados como hipnóticos [6].

8.2.5 Agonistas dos receptores de Melatonina

Os agonistas dos receptores de melatonina podem ser usados em doentes com sintomas de insónia inicial [7].

Em termos do efeito de mudança no ritmo circadiano endógeno, a administração de melatonina exógena ao início da noite, demonstrou um avanço temporal na secreção de melatonina endógena. O inverso (administração de melatonina no início da manhã), atrasa a secreção endógena desta substância [7].

Não existe uma dosagem padrão para a administração de melatonina, sendo que as formulações rondam geralmente dosagens entre 0,3-5 mg [5], [1]. No entanto, ensaios clínicos têm mostrado que a administração de melatonina exógena não apresenta efectividade no tratamento de insónia primária, mas sim insónia transitória (devido a mudanças de fuso horário ou a turnos de trabalho) [7].

A melatonina está contra-indicada em mulheres grávidas e na puberdade, pois interage com a hormona luteinizante. A principal reacção adversa é a sonolência e doentes com patologias auto-imunes, devem ser sempre acompanhados por um médico [7].

Ramelteon é um agonista dos receptores de melatonina, recentemente aprovado para tratamento da insónia. É um fármaco com elevada selectividade para os receptores de melatonina MT1 e MT2, no sentido de regular o ritmo circadiano e início do sono (dose recomendada 8 mg ao deitar). Os efeitos adversos mais comuns, que lhe estão associados, são tonturas, sonolência, cefaleias [5], [1]. Interage com o CYP1A2, induzindo-o e está contra-indicado em doentes com falência hepática [24].

A Agência Europeia do Medicamento, em Maio de 2008 não recomendou a comercialização deste medicamento na Europa [12].

Potenciais Alvos Terapêuticos para desenvolvimento de novos fármacos

Fármacos que actuem de forma específica no sistema gabaérgico-galaminérgico de VLPO, devem produzir efeitos terapêuticos adequados e com menos efeitos colaterais. **Gaboxodol**, um dos fármacos em fase de desenvolvimento, é um agonista GABA_A que tem efeitos hipnóticos com aumento do sono delta. A **pregabalina**, impede a libertação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios como o glutamato, aspartato, em regiões do sistema límbico e tem efeitos ansiolíticos e aumento do sono delta [10].

Antagonistas H-1 mais selectivos, constituem também uma alternativa com menores efeitos indesejáveis [10].

Agonistas do sistema hipocretinas e/ou histaminérgico como promotores da vigília podem ser alternativas terapêuticas destituídas de efeitos adversos e, por conseguinte, os antagonistas de hipocretinas estão em desenvolvimento para tratamento de insónia humana[1], [10].

A cascata bioquímica envolvida no processo de geração do estímulo dos NSQs, é também um alvo terapêutico em exploração [10].

8.2.6 Medicamentos à base de plantas

O extracto de valeriana, é um medicamento à base de plantas com propriedades sedativo-hipnóticas leves, utilizado desde os tempos mais remotos. Foi descrito como tendo eficácia em distúrbios nervosos, stress e perturbações do sono. O mecanismo de acção, não está ainda totalmente esclarecido, mas envolve um aumento de concentrações de ácido γ -aminobutírico (GABA). A dose recomendada situa-se entre 300-600 mg [1], [39].

Tanto a Valeriana como o Lúpulo, são considerados seguros quando consumidos na dose recomendada. As vantagens da sua utilização residem no facto das reacções adversas serem raras [39].

Ziegler et al, comparam os efeitos do extracto de valeriana (600 mg/dia) com o oxazepam (10 mg/dia durante 6 semanas em 202 doentes. Verificaram então que o tratamento com o extracto de valeriana foi tão eficaz como o oxazepam, em que os dois grupos em tratamento reportaram melhorias na qualidade do sono, no seu tempo total, tempo de latência, sono de ondas lentas e sono fragmentado. Em contraste, num outro estudo conduzido por Taibi et al, todos os participantes eram do sexo feminino e não houve mudanças significativas nos parâmetros do sono de acordo com dados objectivos [39].

Num total de nove estudos efectuados, seis dos quais randomizados e duplamente cegos, foi avaliada a eficácia da valeriana (administrada isoladamente) para tratamento da insónia primária. Os investigadores concluíram que houve melhorias na qualidade do sono e no tempo de latência do sono (reportado pelos doentes). Outros três estudos, que avaliaram a combinação da valeriana com lúpulo, também demonstraram a eficácia desta combinação. No entanto, poderão ser adequados como ensaios em que os doentes desejam uma alternativa ao tratamento actual [39].

Toda esta descrição, deve-se à controvérsia gerada em torno de medicamentos à base de plantas usados como hipnóticos [39].

9. Considerações pediátricas

A insónia nas crianças é diferente da insónia nos adultos. É geralmente uma insónia secundária subjacente a ansiedade, dor, asma, depressão, fibrose quística. Envolve toda uma avaliação criteriosa no sentido de se identificarem os factores associados à sintomatologia. Muitos desses factores estão relacionados com pressões psico-sociais, que podem induzir distúrbios do sono a curto prazo. Nestes casos, a atitude dos pais e os seus métodos de regulação do sono da criança são cruciais, pois caso contrário, pode haver um comprometimento do seu desempenho escolar (devido a alterações de memória e atenção) [38].

Os tratamentos, poderão exigir uma intervenção comportamental e/ou psico-social. Caso seja necessário medicação, as dosagens serão mínimas e o acompanhamento terá que ser frequente para se verificar a necessidade de continuação da terapêutica [12].

Os agonistas benzodiazepínicos, devem ser prescritos com máxima cautela e se necessário, visto que a sua utilização não é recomendada. A eficácia e segurança destes fármacos, não estão bem estudadas em pediatria (idade inferior a 18 anos) [12].

Exemplos de fármacos que poderão ser utilizados em crianças:

- Prometazina (25-100 mg)
- Clonidina (0,25-1 mg administrado numa única dose ao deitar)
- Melatonina (0,5-10 mg) [5].

10.Importância do Farmacêutico

O farmacêutico como profissional de saúde, com grande credibilidade e acessível à população, ao colaborar juntamente com outros profissionais de saúde, tem influência na terapêutica individual associada a perturbações do sono. Os cuidados farmacêuticos permitem uma monitorização da terapêutica e respectiva avaliação dos resultados, aumentando assim a sua efectividade. Relativamente à segurança, permitem também a identificação e prevenção de reacções adversas. Por conseguinte, os cuidados farmacêuticos, promovem a adesão à terapêutica e o bem-estar dos doentes [40]. O envolvimento do doente assume especial relevância na prática de cuidados de saúde primários que exigem uma comunicação e interacção eficazes. É também importante que os profissionais de saúde colaborem entre si para promoverem melhores resultados terapêuticos e tenham acesso a todo o historial dos doentes (medicamentoso e não medicamentoso) [41].

Factores como problemas psicossociais, aparecimento de efeitos colaterais, início de acção tardio de certos fármacos, doentes polimedicados, co-morbidades, podem contribuir para uma diminuição da adesão à terapêutica. Os idosos são especialmente sensíveis aos efeitos de medicamentos psicotrópicos, sendo muito susceptíveis a reacções adversas [8].

Doentes com insónia de curta duração ou crónica, devem ser avaliados após uma semana de tratamento de modo a estudar a eficácia, segurança, efeitos adversos e promover uma adesão quer à farmacoterapia, quer às recomendações não farmacológicas. Deve instituir-se o cumprimento de um diário do sono em que o doente regista as horas em que se deita, as horas em que acorda, tempo de latência do início do sono, o número e duração de períodos de vigília durante o sono (os ditos despertares), sestras, sonos de má qualidade [3], [8].

Para doentes que sofrem de insónia prolongada, devem ser identificadas causas médicas, psiquiátricas e farmacológicas para que se possa fazer uma gestão adequada de controlo das mesmas. Após prescrição de fármacos agonistas dos receptores benzodiazepínicos, o doente deve receber informação escrita, acompanhada de aconselhamento e informação verbal para que tenham conhecimento de reacções secundárias possíveis e das precauções a tomar. Os médicos juntamente com os farmacêuticos, devem explicitar e educar os doentes no sentido de uma compreensão dos conceitos de tolerância, dependência, efeitos rebound. Estes podem ser diminuídos e evitados através de uso racional dos hipnóticos, iniciando com a dose mais baixa possível, intermitentemente e durante o período mais curto possível. Os indivíduos devem também estar conscientes da necessidade de cessar a terapêutica gradualmente (desmame), com o objectivo de diminuir sintomas de abstinência [3], [8].

A posologia, é dotada de grande importância, para que a terapêutica farmacológica seja feita de forma adequada. Assim devem ser dadas as instruções e informações relativamente ao início da terapêutica, frequência de administração, duração prevista do tratamento, para se evitar o desenvolvimento de dependência [3].

O farmacêutico deve ainda ter um papel crítico no estabelecimento de estruturas, guide-lines e modelos de prescrição de modo a auxiliar uma terapêutica mais segura, efectiva com menos custos e maior controlo de utilização, promovendo o conceito do uso racional do medicamento. O farmacêutico é dotado de capacidade para fazer uma avaliação benefício-risco de cada fármaco para cada doente em específico e de respectiva optimização da terapêutica [41].

11. Conclusão

As perturbações do sono constituem um problema de saúde pública da sociedade actual. Nem sempre é possível a identificação etiológica de cada uma delas. Todavia a fomentação deste tipo de distúrbio tem vindo a aumentar devido à conjuntura actual aliada a pressões sociais, psicológicas e comportamentais.

A insónia é um sintoma multifacetado frequentemente ligado a cada uma das perturbações do sono, e como tal, consoante a classificação (primária ou secundária), o seu tratamento deve ser direccionado da melhor forma possível, para que não tenha repercussões de cariz pessoal, social e profissional. Este sintoma é considerado uma co-morbilidade patológica que acompanha outros distúrbios, nomeadamente a depressão e a ansiedade.

O incremento de técnicas de indução do sono (CBT), tem revelado bons resultados a longo prazo na gestão da insónia e são particularmente importantes como terapêutica adjuvante à modulação farmacológica existente. Muitos autores defendem mesmo, que quando aplicadas isoladamente, apresentam benefícios superiores aos inerentes à modulação farmacológica.

Em termos farmacoterapêuticos, os tratamentos são geralmente seguros e efectivos em administrações por curtos períodos de tempo. Relativamente aos hipnóticos benzodiazepínicos de acção prolongada, a sua utilização ainda é alvo de alguma controvérsia devido ao risco potencial de desenvolvimento de tolerância, dependência, efeito rebound.

Qualquer farmacoterapia desnecessária ou usada indevidamente, deve ser eliminada. Por conseguinte, a insónia transitória deve ser tratada com uma boa higiene do sono e com recurso a sedativos e hipnóticos. Numa insónia a curto prazo (até 3 semanas de duração), relacionada com problemas de cariz individual ou stress, pode ser tratada de modo semelhante. Uma situação crónica, requer um acompanhamento e avaliação mais cuidadosos, no sentido de descobrir as causas subjacentes, bem como o uso de medidas não farmacológicas e farmacológicas que promovam uso racional de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.

Os princípios activos que demonstraram melhor eficácia como hipnóticos para tratamento da insónia, foram os agonistas dos receptores GABA_A. Porém os agonistas não benzodiazepínicos, apresentam melhor segurança a longo prazo tendo menos interacções medicamentosas e menos efeitos de tolerância, dependência e efeito rebound. Os antidepressivos, são eficazes em caso de insónia secundária (de etiologia depressiva).

A técnica de PSG, permite detectar e quantificar as variáveis que influenciam as diversas fases do sono. Contudo, neste vasto campo de conhecimentos, ainda existem algumas lacunas a serem indagadas.

O contacto farmacêutico-doente é imprescindível para que haja um correcto acompanhamento na terapêutica das perturbações do sono para cada situação individual. Os profissionais de saúde, dispõe assim de um conjunto de meios e técnicas bem fundamentadas e fidedignas para combater esta problemática e promover a adesão à terapêutica.

12. Bibliografia

- [1] M. Gomes, M. S. Quinhones, E. Engelhardt, and J. Gheerbrant, “Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos Neurophysiology of sleep and pharmacotherapeutic aspects of their disorders,” *Revista Brasileira de Neurologia*, vol. 46, no. 1, pp. 5-15, 2010.
- [2] U. Albrecht, “Circadian rhythms and sleep-the metabolic connection.,” *Pflugers Archiv: European journal of physiology*, Jun. 2011.
- [3] L. M. P. Joseph T. Dipiro, Robert L. Talbert, Gary C. Yee, Barabara G. Wells, *Pharmacotherapy a pathophysiologic Approach*, Seventh ed., vol. seventh ed. 2008, pp. 1191-1200.
- [4] *Perturbações do sono - Secção 6 Doenças do cérebro e do sistema nervoso - Manual Merck para a Família.* .
- [5] A. J. S. Chien-Ming Yang, “Insomnia,” *Current Treatment Options in Neurology*, vol. 7, pp. 373-386, 2005.
- [6] “Prontuário Terapêutico,” *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde*, vol. 9, pp. 102-134, 2010.
- [7] K. Falloon, B. Arroll, C. R. Elley, and A. Fernando, “The Assessment and Management of Insomnia in Primary Care,” *Bmj*, vol. 342, May. 2011.
- [8] S. Bell, A. J. McLachlan, P. Aslani, P. Whitehead, and T. F. Chen, “Community pharmacy services to optimise the use of medications for mental illness: a systematic review.,” *Australia and New Zealand health policy*, vol. 2, p. 29, Jan. 2005.
- [9] T. T. Dang-Vu, M. Schabus, M. Desseilles, V. Sterpenich, M. Bonjean, and P. Maquet, “Functional Neuroimaging Insights into the Physiology of Human Sleep.,” *Sleep*, vol. 33, no. 12, pp. 1589-603, Dec. 2010.
- [10] F. Alóe, A. P. D. Azevedo, and R. Hasan, “Mecanismos do ciclo sono-vigília Sleep-wake cycle mechanisms,” vol. 27, no. 11, pp. 33-39, 2005.
- [11] P. Torterolo, “Hipocretinas : neuropeptidos que regulan la actividad motora y el sueño,” pp. 71-88, 2002.
- [12] A. K. Morin and K. Willett, “The role of eszopiclone in the treatment of insomnia.,” *Advances in therapy*, vol. 26, no. 5, pp. 500-18, May. 2009.
- [13] A. Publication, “Journal of Occupational Health,” *Journal Of Occupational Health*, 2011.
- [14] S. N. B. Merrill S. Wise; Donna L. Arand ; R. Robert Auger, “Treatment of Narcolepsy and other Hypersomnias of Central Origin An American Academy of Sleep Medicine Review,” *An American Academy of Sleep Medicine Review*, vol. 30 (12), pp. 1712-1727, 2007.

- [15] M. Ali, R. R. Auger, N. L. Slocumb, and T. I. Morgenthaler, "Idiopathic hypersomnia: clinical features and response to treatment.," *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, vol. 5, no. 6, pp. 562-568, Dec. 2009.
- [16] J. R. L. Schwartz, "Modafinil in the treatment of excessive sleepiness.," *Drug design, development and therapy*, vol. 2, pp. 71-85, Jan. 2009.
- [17] S. Berman, J. O. Neill, S. Fears, G. Bartzokis, and E. D. London, "Abuse of Amphetamines and Structural Abnormalities in Brain," *October*, vol. 606, no. 310, pp. 195-220, 2009.
- [18] S. M. Berman, R. Kuczenski, J. T. Mccracken, and E. D. London, "Potential Adverse Effects of Amphetamine Treatment on Brain and Behavior: A Review," *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, vol. 14, no. 2, pp. 123-142, 2009.
- [19] M. Billiard, "Narcolepsy: current treatment options and future approaches.," *Neuropsychiatric disease and treatment*, vol. 4, no. 3, pp. 557-66, Jun. 2008.
- [20] A. B. Neikrug and S. Ancoli-Israel, "Sleep disorders in the older adult - a mini-review.," *Gerontology*, vol. 56, no. 2, pp. 181-9, Jan. 2010.
- [21] R. N. Aurora et al., "Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD).," *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 85-95, Feb. 2010.
- [22] P. Sakkas and C. R. Soldatos, "Primary Insomnia: Diagnosis and Treatment," *Sleep (Rochester)*, 2006.
- [23] W. André, P. R. Burke, P. L. Coutinho, A. G. Bittencourt, S. Tufik, and D. Poyares, "Sedative antidepressants and insomnia - Antidepressivos sedativos e insônia," *Revista Brasileira de Psiquiatria*, vol. 33, pp. 91-95, 2011.
- [24] M. H. Silber and C. B., "Chronic Insomnia," *New England Journal of Medicine*, vol. 353; 8, pp. 803-810, Dec. 2005.
- [25] L. Van Houdenhove, B. Buysse, L. Gabriëls, and O. Van den Bergh, "Treating Primary Insomnia: Clinical Effectiveness and Predictors of Outcomes on Sleep, Daytime Function and Health-Related Quality of Life.," *Journal of clinical psychology in medical settings*, Jun. 2011.
- [26] E. J. Stepanski, "Approaches for Insomnia," *Archives of Internal Medicine*, no. 1, pp. 37-45.
- [27] M. R. Ebben and A. J. Spielman, "Non-pharmacological treatments for insomnia.," *Journal of behavioral medicine*, vol. 32, no. 3, pp. 244-54, Jun. 2009.
- [28] R. Manber and A. S. Chambers, "Insomnia and depression: a multifaceted interplay.," *Current psychiatry reports*, vol. 11, no. 6, pp. 437-42, Dec. 2009.
- [29] A. J. Taylor D. Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Reidel, B. W., and Bush, "epidemiology of insomnia, depression, and anxiety," vol. 28, pp. 1457-1464, 2005.

- [30] E. L. Swart, K. P. Zuideveld, J. De Jongh, M. Danhof, L. G. Thijs, and R. M. J. Strack van Schijndel, "Comparative population pharmacokinetics of lorazepam and midazolam during long-term continuous infusion in critically ill patients," *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 57, no. 2, pp. 135-145, Oct. 2003.
- [31] Stephanie C. Licata and James K. Rowlett, "Abuse and Dependence Liability of Benzodiazepine-Type Drugs: GABAA Receptor Modulation and Beyond," *Pharmacol Biochem Behav.*, vol. 90 (1), no. 5, pp. 74-89, Jul. 2008.
- [32] A. M. Hausken, K. Furu, S. Skurtveit, A. Engeland, and J. G. Bramness, "Starting insomnia treatment: the use of benzodiazepines versus z-hypnotics. A prescription database study of predictors.," *European journal of clinical pharmacology*, vol. 65, no. 3, pp. 295-301, Mar. 2009.
- [33] J. C. Verster, M. A. J, and T. R. M. Leufkens, "Insomnia, hypnotic drugs and traffic safety," pp. 233-244, 2009.
- [34] Y. S. Song and J. H. Ku, "Zolpidem pharmacotherapy combined with alpha-blocker therapy for nocturia unresponsive to alpha-blocker monotherapy in men with lower urinary tract symptoms: a preliminary study.," *International urology and nephrology*, vol. 39, no. 4, pp. 1147-52, Jan. 2007.
- [35] C. C. Schuman, "Nonhormonal Treatments for Insomnia," *International Classification*, pp. 99-110, 2005.
- [36] Y.-S. Huang, S.-C. Hsu, S.-I. Liu, and C.-K. Chen, "A double-blind, randomized, comparative study to evaluate the efficacy and safety of zaleplon versus zolpidem in shortening sleep latency in primary insomnia.," *Chang Gung medical journal*, vol. 34, no. 1, pp. 50-6, 2011.
- [37] J. Glass, K. L. Lanctôt, N. Herrmann, B. a Sproule, and U. E. Busto, "Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits.," *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 331, no. 7526, p. 1169, Nov. 2005.
- [38] R. D. Anbar and M. P. Slothower, "Hypnosis for treatment of insomnia in school-age children: a retrospective chart review.," *BMC pediatrics*, vol. 6, p. 23, Jan. 2006.
- [39] S. Salter and S. Brownie, "Treating primary insomnia - the efficacy of valerian and hops.," *Australian family physician*, vol. 39, no. 6, pp. 433-7, Jun. 2010.
- [40] M. Rubio-Valera, A. Serrano-Blanco, P. Travé, M. T. Peñarrubia-María, M. Ruiz, and M. M. Pujol, "Community pharmacist intervention in depressed primary care patients (PRODEFAR study): randomized controlled trial protocol.," *BMC public health*, vol. 9, p. 284, Jan. 2009.
- [41] P. G. Manolakis and J. B. Skelton, "Pharmacists' Contributions to Primary Care in the United States Collaborating to Address Unmet Patient Care Needs: The Emerging Role for Pharmacists to Address the Shortage of Primary Care Providers," *American Journal of Pharmaceutical Education*, vol. 74, no. 10, 2010.

Anexo I- Quadro resumo das principais perturbações do sono e fármacos mais usados [1].

Transtorno do sono	Sintomatologia	Tratamento
Insónia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificuldade em iniciar o sono; 2. Dificuldade em manter o sono; 3. Acordar cedo; 4. Sono não reparador e de má qualidade <p><u>Consequências:</u> fadiga, mal estar, dificuldade de concentração, perda de memória, disfunção sócio-profissional, mau desempenho escolar, irritabilidade, sonolência diurna, falta de energia e iniciativa, sintomas G.I</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Agonistas de receptores GABA-benzodiazepínicos e hipnóticos dos receptores BZ (zolpidem, eszopiclone, zaleplona): para iniciar ou manter o sono; ramelteon e melatonina para problemas circadianos; zaleplona para o despertar nocturno; trazodona e doxepina para insónia com depressão 2. Antidepressivos sedativos 3. Anti-histamínicos 4. Agonistas dos receptores de melatonina
Síndrome das pernas inquietas	Movimentação das extremidades, geralmente inferiores, durante uma hora ou mais, podendo piorar com cansaço e stress	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ferro (ferritina) para níveis < 50 µg; fármacos dopaminérgicos: levodopa, carbidopa-200/25 mg, 30 min antes de dormir
Sonolência excessiva	Dificuldade em acordar de um sono longo, desorientação, confusão; aumento da necessidade de dormir durante o dia, aumento da necessidade de sono acima de 14 horas/dia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cafeína, modafinil, metilfenidato
Narcolepsia	Sonolência excessiva diurna; Cataplexia (episódios paroxísticos de fraqueza muscular ou paralesia bilateral, sendo geralmente restrita ao sono REM. Assim, a paralesia do sono, alucinações hipnóticas juntamente com a cataplexia e sonolência excessiva diurna, constituem a narcolepsia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sonolência excessiva diurna: cafeína, modafinil, metilfenidato, pemolina, dextroamfetamina 2. Cataplexia: antidepressivos tricíclicos, IMAO-B (selegilina); inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina (venlafaxina) e oxibato de sódio
Transtorno de comportamento do sono REM	Distúrbio comportamental do sono, com perda de atonia muscular; actividade muscular física e comportamentos motores complexos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clonazepam; 2. Compostos GABAérgicos e benzodiazepínicos.

