



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **O SONO E A SAÚDE**

Trabalho submetido por  
**Vitória Maria Ferreira Baleia**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por:  
**Doutora Véronique Harrington Sena**

**outubro de 2015**



## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria desde já, agradecer a todas as pessoas que se cruzaram na minha vida ao longo destes 5 anos e que, de algum modo contribuíram para a pessoa que me tornei hoje.

Aos meus pais, Deolinda e Joaquim, por todo o amor, compreensão, paciência e apoio que demonstraram ao longo deste percurso. Sei que foi difícil, mas estiveram sempre a meu lado, acreditaram em mim e suportaram todas as minhas preocupações. Sem eles tudo era mais difícil.

Ao meu irmão João que, apesar de longe sempre se demonstrou atento e pronto a ajudar no que fosse preciso.

Ao meu irmão Zé e à Inês, por toda a disponibilidade e atenção que demonstraram no decorrer deste período. Foram sem dúvida um pilar importante para a realização deste documento.

À Dra. Josefina, por toda a ajuda que me dispensou e por sempre acreditar que era possível.

À Joana, ao Bernardo, ao Miguel e ao Henrique, por todo o apoio incondicional ao longo destes anos, pela amizade que sempre demonstraram e, em especial pela paciência durante estes últimos tempos. Foi o que tornou isto tudo possível. Obrigada por tornarem o meu percurso académico mais interessante e divertido! Espero ter-vos ao meu lado para a vida!

Às minhas amigas, à Luísa, à Mónica, à Raquel, e à Mariana. Muito obrigada por tudo! Pela compreensão, por todo o apoio e incentivo, por me tornarem mais confiante e calma. Sempre me acompanharam e sei que posso contar com elas em todas as aventuras da minha vida.

Queria por último, mas não menos importante, deixar um agradecimento muito especial à Doutora Véronique, minha orientadora de tese, que sempre demonstrou prontidão em ajudar-me. Agradeço-lhe por todo o apoio, calma e partilha de conhecimentos no decorrer deste projeto, sem isso a elaboração deste documento não era possível.

Agradeço a todos do fundo do meu coração. Muito Obrigada!!



## **RESUMO**

O objetivo desta monografia é demonstrar a importância do sono na saúde. Foram revistos os mecanismos fisiológicos implicados na vigília, no início do sono e na sua manutenção, bem como os métodos utilizados para o seu estudo. As funções do sono, ainda hoje, não se encontram totalmente esclarecidas, no entanto serão apresentados os mais recentes conhecimentos adquiridos sobre esta temática. As doenças do sono são universais, têm um grande impacto sócio-económico, permitem perceber a fisiologia do sono, razão esta pela qual serão referidos alguns dos distúrbios do sono mais relevantes na população humana, assim como algumas das terapêuticas farmacológicas existentes.

Palavras-chave: sono NREM; sono REM; distúrbios do sono; terapêuticas farmacológicas



## **ABSTRACT**

The main goal of this monography is to show the importance of sleep in health. The physiological mechanisms involved in wakefulness, the start of sleep, its maintenance, as well as the methodologies used in its study are reviewed in this work. To this date, sleep functions are still not totally clear but we present the last knowledge about this subject. Sleeping illnesses are universal, have a big socio-economic impact and help understand sleep physiology, for this reasons the most relevant sleeping disorders of the human population and some existent pharmacological treatment is reviewed.

Keywords: NREM sleep; REM sleep; sleep disorders; pharmacological therapies



## ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	17
CAPÍTULO I: O SONO .....	19
1.1. Métodos do estudo do sono .....	19
1.2. Arquitetura do sono .....	19
1.3.Caracterização das fases de sono .....	20
1.3.1. Ritmos no sono NREM .....	21
1.3.2. Ritmos no sono REM .....	22
1.3.3. Outras alterações durante o sono NREM e REM.....	22
CAPÍTULO II: REGULAÇÃO DO SONO E DA VIGÍLIA .....	25
2.1. Mecanismos neuronais da vigília e do sono .....	25
2.1.1. Mecanismos neuronais da vigília .....	25
2.1.2.Mecanismos neuronais do sono NREM .....	27
2.1.3. Mecanismos neuronais do sono REM.....	29
2.2.Homeostase do sono .....	33
2.3.Ritmo circadiano.....	34
CAPÍTULO III: PORQUE DORMIMOS? .....	41
3.1. O Sono e a clearance.....	41
3.2. O Sono e o metabolismo energético .....	42
3.3. O Sono e a plasticidade neuronal.....	43
3.4. Importância do sono e alterações no padrão de sono.....	46
3.4.1. Funções endócrinas e metabólicas .....	46
3.4.2. Sistema imunitário.....	48
3.4.3. Sistema cardiovascular .....	49
3.5. Duração recomendada de sono .....	50
CAPÍTULO IV: DISTÚRBIOS DO SONO .....	53
4.1. Insónia.....	54

4.2. Apneia obstrutiva do sono .....	56
4.3. Narcolepsia .....	56
4.4. <i>Jet lag</i> e trabalho por turnos.....	58
4.5. Síndrome das pernas inquietas.....	59
CAPITULO V: FARMACOTERAPIA DO SONO .....	61
5.1. Fármacos Hipnóticos .....	61
5.1.1. Benzodiazepinas e Fármacos Não Benzodiazepínicos.....	61
5.1.2. Melatonina e Agonistas .....	64
5.1.3. Antagonista dos Recetores de Orexina.....	65
5.1.4. Outros Fármacos .....	66
CONCLUSÃO.....	69
BIBLIOGRAFIA .....	71

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Hipnograma. ....	19
Figura 2 - Electroencefalograma das fases do sono. ....	20
Figura 3 - Organização do sistema ativador ascendente (SAA). ....	26
Figura 4 - Projeções do VLPO e MnPO aos principais componentes do SAA. ....	28
Figura 5 - Transição sono NREM-REM. . ....	30
Figura 6 - Promoção do sono REM através da inibição da zona REM-off (VIPAG /LPT) pelos diferentes sistemas. ....	31
Figura 7 - Mecanismo para a atonia muscular e dessincronização no padrão EEG típica do sono REM. ....	32
Figura 8 - Mecanismos moleculares dos ritmos circadianos. ....	36
Figura 9 - Vias de controlo da secreção de melatonina. ....	38
Figura 10 - Consolidação de memória. ....	44
Figura 11 - Integração de memória. ....	44
Figura 12 - Generalização multi-item. ....	45



## **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1- Principais características do sono NREM e REM.....	22
Tabela 2- Principais neurotransmissores da vigília, sono NREM e REM.....	39
Tabela 3- Duração recomendada de sono.....	51
Tabela 4- Componente comportamental no tratamento da insónia .....	55
Tabela 5- Características das benzodiazepinas.....	63



## LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ATP	Adenosina trifostato
BF	Prosencéfalo basal
CGRs	Células Ganglionares da retina
CGRfi	Células Ganglionares da retina fotossensíveis intrinsecamente
DA	Dopamina
DR	Rafe Dorsal
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EMA	European Medicines Agency
EOG	Eletrooculograma
FDA	Food and drug administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GH	Hormona do crescimento
Glut	Glutamato
His	Histamina
IML	Gânglio cervical superior
IL-1 $\beta$	Interleucinas 1 beta
LC	<i>Locus coeruleus</i>
LDT	Núcleo tegmentar laterodorsal
LPT	Núcleo pontino lateral
MCH	<i>Melanin concentrating hormone</i>
MnPO	Núcleo pré-ótico mediano
MT1	Recetores de melatonina 1
MT2	Recetores de melatonina 2
NA	Noradrenalina
NSQ	Núcleo supraquiasmático
NREM	Movimento não rápido dos olhos
ORX	Orexina
ORX-1	Recetor de orexina 1
ORX-2	Recetor de orexina 2
PB	Núcleos parabranciais
PPT	Núcleo tegmentar pedunculopontino
PRL	Prolatina
PVH	Núcleo paraventricular do hipotálamo
PC	<i>Precoeruleus</i>
REM	Movimento rápido dos olhos
RHT	Via retino-hipotalâmica
SAA	Sistema Ativador Ascendente
SARA	Sistema Ativador Reticular Ascendente
SCG	Gânglio cervical superior
SWS	Sono de ondas lentas
SLD	Núcleo sublaterodorsal
TMN	Núcleo tuberomamilar
TFN- $\alpha$	Fator de necrose tumoral
VLPO	Núcleo pré-ótico ventrolateral
vIPAG	Matéria cinzenta periaqueductal ventrolateral
vPag	Matéria cinzenta periaqueductal ventral



## INTRODUÇÃO

Ao longo da vida, os períodos de vigília e de sono ritmam a nossa existência. Em média, um terço da nossa vida é passado a dormir (Sejnowski & Destexhe, 2000).

A vigília é caracterizada por um estado de alerta, consciente e ativo (McCarley & Sinton, 2008), enquanto o sono é, nos termos mais simplistas, um estado desejado de inconsciência, ao qual todos ansiamos chegar, uma forma de desconexão com o mundo exterior, do qual desejamos sair revigorados (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). O facto de acordarmos revigorados tem sido difícil de explicar, visto que o que é efetivamente restaurado durante o sono constitui ainda uma questão não totalmente esclarecida. No entanto, a privação do sono acarreta consequências negativas para a saúde, como a fadiga, a irritabilidade e alterações das funções cognitivas, cardiovasculares, endócrinas e imunitárias (Tononi & Cirelli, 2014).

O sono é, por conseguinte, uma condição fisiológica de atividade cerebral, natural e periódica, caracterizada por uma alteração do estado de consciência, com redução da sensibilidade aos estímulos ambientais, acompanhada por características motoras e posturais próprias (Gomes, Quinhones, & Engelhardt, 2010).

A curta duração do sono é um assunto relevante na nossa sociedade, onde o sono insuficiente é já considerado uma preocupação de saúde pública (Grandner, Hale, Moore, & Patel, 2010).

Os avanços tecnológicos (nomeadamente, televisão, internet e telemóveis) comprometem a qualidade do sono à noite. (Ferrie, Kumari, Salo, Singh-Manoux, & Kivimaki, 2011). Nos Estados Unidos da América, 25% dos adultos afirmaram não dormir o suficiente, enquanto os adolescentes dormem em média apenas cerca de 7 horas e 30 minutos, verificando-se que cerca de 41 milhões de trabalhadores a tempo inteiro dormem menos do que 6 horas (Sexton-Radek, 2013), demonstrando assim, a tendência da população geral para dormir menos do que o desejado. Constata-se que a privação e os distúrbios do sono afetam mais pessoas mundialmente do que seria esperado, sendo a insónia o distúrbio de sono mais comum, com 30% dos adultos a reportarem ter sofrido de algum problema de insónia, no ano anterior e tendo a insónia crónica 10% de prevalência (Ferrie *et al.*, 2011)

Em Portugal, existem poucos estudos epidemiológicos na área do sono. Contudo, em 2014, um estudo realizado ao nível dos cuidados de saúde primários demonstrou que

52,4% dos indivíduos refere sofrer de alguma patologia do sono (Rodrigues, Nina, & Matos, 2014).

De modo a mostrar o impacto do sono na saúde, iremos, ao longo desta monografia, abordar aspetos fisiológicos implicados na vigília, início e manutenção do sono. As funções do sono ainda não estão totalmente esclarecidos, no entanto, apresentaremos alguns conhecimentos adquiridos ao longo destes últimos anos sobre este assunto, de importância relevante para a saúde humana. Serão expostos também alguns distúrbios de sono com um grande impacto na saúde humana e, uma vez que a insónia representa o distúrbio de maior incidência, com elevado impacto a nível económico e social, indicaremos alguns fármacos que podem ser utilizados no seu tratamento.

Para realizar esta monografia foi realizada uma pesquisa bibliográfica, com recurso a diversas bases de dados, como a B-on, PubMed e ScienceDirect.

## CAPÍTULO I: O SONO

### 1.1. Métodos do estudo do sono

A polissonografia, principal ferramenta utilizada para estudar o sono, permite distinguir as diferentes fases do sono através dos registos do eletroencefalograma (EEG), que assinala a actividade eléctrica do encéfalo; do eletromiograma (EMG), que avalia a atividade do músculo esquelético; e do eletrooculograma (EOG), registo da atividade dos músculos extra-oculares (Pace-Schott & Hobson, 2002).

Através dos referidos registos é possível classificar o sono em dois estados distintos: o sono NREM, do inglês *Non-Rapid Eye Movement* (movimento não rápido dos olhos), sub-dividido em 3 fases (N1,N2,N3), e o sono REM, *Rapid Eye Movement* (movimento rápido dos olhos) (Carskadon & Dement, 2011).

### 1.2. Arquitetura do sono

Como se pode constatar na Figura 1, o sono tem início no sono NREM (Carskadon & Dement, 2011), o qual é composto por 3 fases que diferem na sua profundidade: a fase N1 (do início do sono), a fase N2 (do sono ligeiro) e fase N3 (do sono mais profundo) que, anteriormente estava dividida nas fases 3 e 4 do sono NREM, mas cuja nomenclatura foi alterada designado-se agora apenas por fase N3 (Iber *et al.*, 2007).

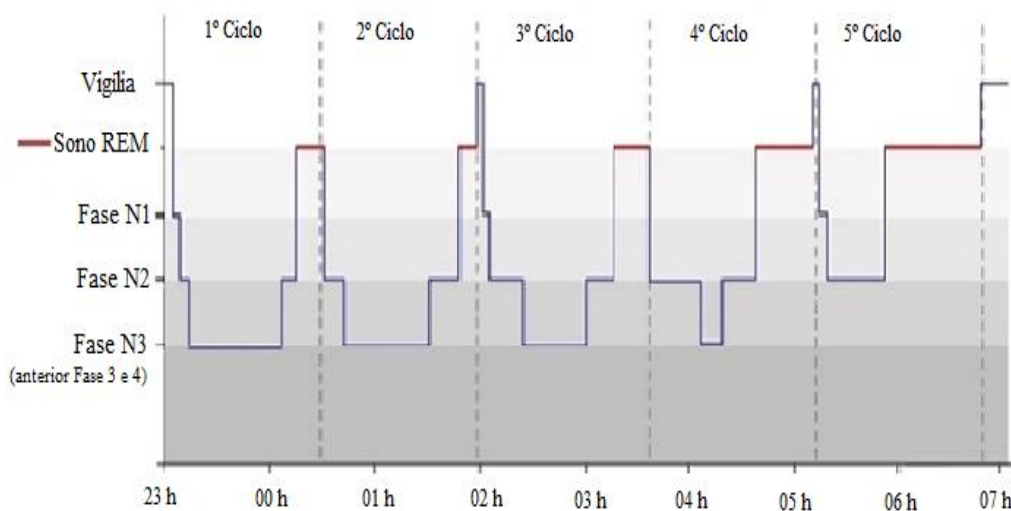


Figura 1-Hipnograma. (Adaptado Mastin, 2013)

O sono aumenta e diminui de profundidade, inicia-se no sono superficial, seguindo depois para fases mais profundas e regressando às mais superficiais, até que atinge, por fim, o sono REM. O sono NREM começa por ocupar uma grande parte de tempo no início do sono, no entanto, com o avançar do mesmo diminui, aumentando, por sua vez, a duração do sono REM (Figura 1).

Durante o sono de um adulto saudável, verificam-se ciclos periódicos entre o sono NREM e REM, que se repetem normalmente 4 a 5 vezes por noite, cada um com a duração de cerca de 90 minutos. A ocorrência destes ciclos constitui um exemplo de ritmos ultradianos, ou seja, ritmos biológicos com uma periodicidade inferior a 24 horas (Pace-Schott & Hobson, 2002).

Em condições fisiológicas, a fase N1 constitui aproximadamente 2-5% do sono, a fase N2 cerca de 45 a 55% e a fase N3 cerca de 23%. Pelo que, a fase NREM representa, ao todo, 75 a 80 % de uma noite, constituindo o sono REM aproximadamente os restantes 20 a 25% (Carskadon & Dement, 2011).

### 1.3. Caracterização das fases de sono

O registo do EEG permite definir ondas de amplitude e frequência diferentes, em função das fases do sono, conforme exemplificado na Figura 2.

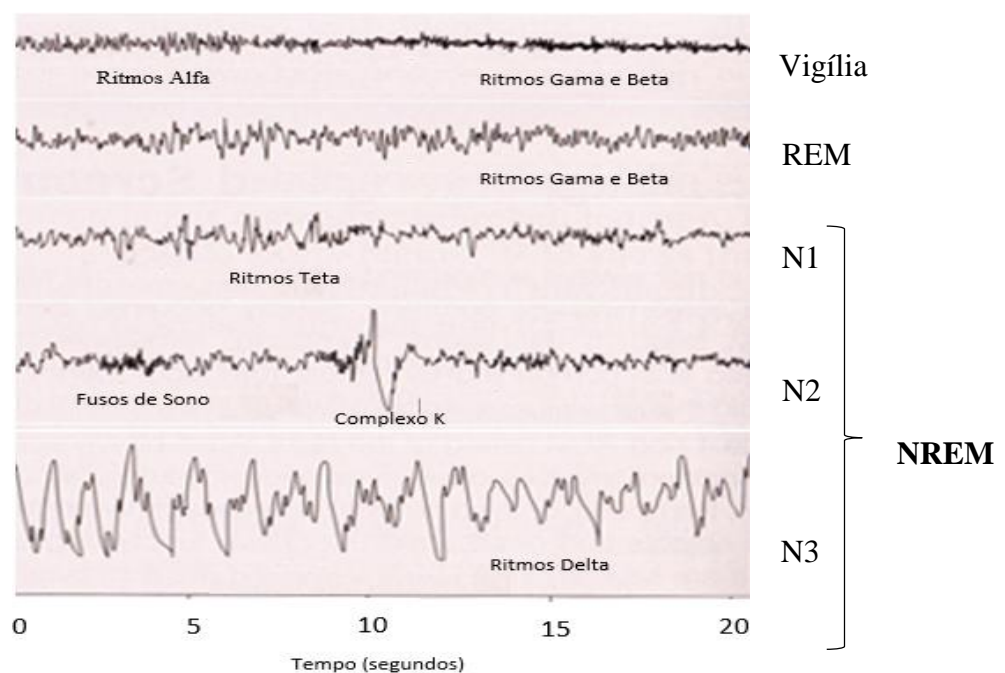


Figura 2- Electroencefalograma das fases do sono. (Adaptado de Bear, Connors & Paradiso, 2016).

### 1.3.1. Ritmos no sono NREM

No sono NREM, a fase N1 corresponde a uma transição entre a vigília e o sono (Iber *et al.*, 2007). A vigília é definida por uma atividade no EEG de baixa amplitude e rápida frequência (Figura 2), um padrão designado de dessincronizado ou ativado (McCarley & Sinton, 2008). Num indivíduo saudável, é possível observar no registo de EEG três padrões de atividade durante a vigília: a atividade Alfa (8-13Hz), a atividade Beta (13-30Hz) e a atividade Gama (30-90Hz). A atividade Alfa encontra-se associada a estados de vigília que não requerem um nível de atividade mental intensa, ou seja, estados em que o indivíduo se encontra em repouso e calmo. As atividades Beta e Gama apresentam, maioritariamente, ondas de baixa amplitude com uma atividade elétrica irregular, dessincronizada, o que ocorre quando o indivíduo se encontra em estado de alerta ou com pensamento ativo (Bear, Connors, & Paradiso, 2016).

No sono NREM, a fase N1 caracteriza-se pela atividade de baixa amplitude e frequência mista, com predominância da atividade Teta (4-8Hz), (Figura 2) (Iber *et al.*, 2007), o que indica que a atividade dos neurónios está a tornar-se mais sincronizada. Contudo, possui ainda um baixo limiar de excitação, sendo fácil de interromper o sono (Carlson, 2009).

A fase N2 apresenta, no seu registo, períodos de ondas Teta, Fusos de sono e complexos K (Figura 2) (Carlson, 2009). Os Fusos de sono são aglomerados de ondas com uma frequência de 11-16Hz (geralmente entre 12 -14Hz), com uma duração de 0,5 segundos ou mais (Iber *et al.*, 2007), constituindo uma marca importante para verificar a transição para um sono mais profundo, na medida em que estão associados à perda de consciência (Sejnowski & Destexhe, 2000). Os complexos K representam uma onda de elevada amplitude com duração de apenas um minuto, apenas podem ser encontrados na fase N2, ocorrendo espontaneamente, e muitas vezes desencadeados por sons inesperados (Carlson, 2009), no entanto, sem provocar o despertar (Carskadon & Dement, 2011).

A atividade de ondas de baixa frequência e amplitude elevada domina a fase mais profunda do sono, a fase N3. Por este motivo, tal sono é também designado como sono de ondas lentas ou *Slow Wave Sleep* (SWS) (Pace-Schott & Hobson, 2002), caracterizando-se pelo domínio, em mais de 20%, de atividade Delta (Carskadon & Dement, 2011), entre 1-4Hz (Iber *et al.*, 2007).

## 1.3.2. Ritmos no sono REM

O sono REM representa um estado ativo, com um padrão dessincronizado, com atividade de alta frequência e baixa amplitude (Pace-Schott & Hobson, 2002), com ritmos Gama e Beta, semelhantes à vigília (Bear *et al.*, 2016). No entanto, os músculos esqueléticos (à exceção dos extraoculares e respiratórios) estão inibidos, impedindo qualquer movimento, motivo pelo qual é também designado de sono paradoxal (Purves, 2011).

## 1.3.3. Outras alterações durante o sono NREM e REM

Não obstante o acima exposto, as fases do sono não se classificam apenas em função de EEG. Existem igualmente diferenças entre sono NREM e REM, ao nível do EOG, do EMG e ainda em diversos sistemas do organismo, conforme resumido na Tabela 1.

Tabela 1- Principais características do sono NREM e REM. (Adaptado de Rechtschaffen 1998).

	SONO NREM	SONO REM
EOG	Movimentos ausentes ou lentos dos olhos.	Movimentos rápidos dos olhos.
EMG	Diminuição do tónus muscular.	Inibição motora.
Sistema Nervoso Autónomo	Prevalência do sistema parassimpático.	Instável, breves surtos de atividade simpática e parassimpática.
Sistema Cardiovascular	Diminuição da frequência cardíaca, e da pressão arterial.	Frequência cardíaca e pressão arterial irregular.
Sistema Respiratório	Diminuição da frequência respiratória.	Frequência cardíaca e respiratória irregular.
Metabolismo cerebral	Diminuição da utilização de glucose cerebral. Actividades mentais mínimas.	Ativação cortical. Sonhos intensos.
Regulação da temperatura	Diminuição da temperatura corporal.	Redução dos mecanismos termoregulatórios.
Sistema Endócrino	Redução da libertação de cortisol e tiotropina Aumento da secreção da hormona do crescimento, testosterona, prolactina, insulina, aumento dos níveis de glucose.	
Sistema Reprodutivo		Ereção do pénis e secreção vaginal

Em conclusão, o sono NREM parece estar projetado para o repouso, devido à diminuição de diversas funções. Podemos dizer que este se caracteriza por apresentar um cérebro inativo num corpo ativo, devido à existência de tónus muscular e à ausência de pensamento, enquanto o sono REM é caracterizado por um cérebro ativo num corpo paralisado (Carskadon & Dement, 2011).



## CAPÍTULO II: REGULAÇÃO DO SONO E DA VIGÍLIA

### 2.1. Mecanismos neuronais da vigília e do sono

O sono é estabelecido mediante a ativação e interação de vários sistemas de neurotransmissão. Estes mecanismos permitem as transições entre a vigília e o sono NREM e REM, respondendo assim a alterações na fisiologia interna e no ambiente externo que influenciam as referidas transições entre o sono e a vigília. O estudo destes mecanismos é importante para compreender os distúrbios de sono e potenciais terapêuticas aplicáveis (Saper & Scammell, 2013).

#### 2.1.1. Mecanismos neuronais da vigília

A vigília deve-se a diversos mecanismos excitatórios ocorridos no encéfalo anterior (McCarley & Sinton, 2008). De acordo com Jones (2005), nenhum destes mecanismos é indispensável, no entanto todos contribuem para o início e manutenção da vigília, a qual se encontra dependente de neurotransmissores como o glutamato (Glut), noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT), histamina (His), acetilcolina (ACh) e orexina (ORX).

Os modelos recentes do sistema de ativação da vigília ainda se baseiam nas observações realizadas por Moruzzi e Magoun (1949), que demonstraram que a formação reticular do tronco cerebral era essencial à vigília. Ao estimularem esta área verificaram uma dessincronização no EEG semelhante ao da vigília e introduziram o conceito de Sistema Ativador Reticular Ascendente (SARA)

Diversos estudos realizados nos anos seguintes, permitiram a identificação dos sistemas de neurotransmissão do SARA. No entanto, como alguns sistemas têm origem fora da formação reticular, o sistema passou então a ser designado por um termo mais geral: o Sistema Ativador Ascendente (SAA) (McCarley & Sinton, 2008).

O SAA envia informação ao córtex através de duas vias principais. A primeira consiste numa via ascendente para o tálamo, ativando neurónios talamocorticais, cruciais para a transmissão de informação ao córtex cerebral (Figura 3 a azul-água) (Saper, Scammell, & Lu, 2005). O tálamo recebe sobretudo informação dos neurónios colinérgicos do núcleo tegmentar laterodorsal e tegmentar pedunculopontino (*Laterodorsal Tegmental and Pedunculopontine Nuclei*, LDT/PPT) (Saper *et al.*, 2005),

os quais também atuam no prosencéfalo basal (*basal forebrain*, BF) e no córtex cerebral. Estes neurónios encontram-se mais ativos durante a vigília e o sono REM, apresentando uma menor atividade durante o sono NREM, o que sugere a sua importância na ativação cortical (Saper, Fuller, Pedersen, Lu, & Scammell, 2010).

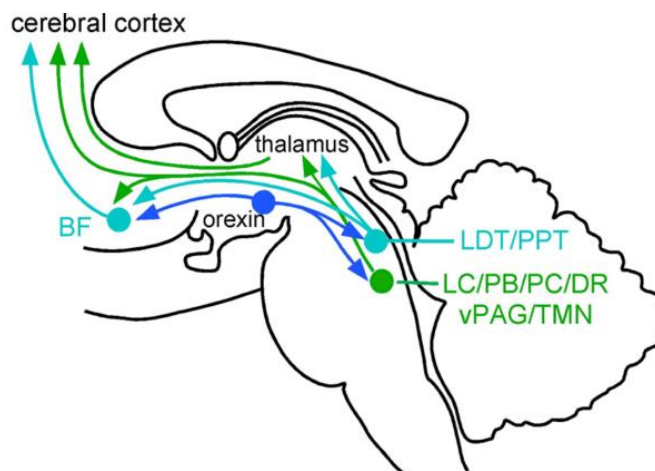


Figura 3 - Organização do sistema ativador ascendente (SAA). (Adaptado de Saper *et al.*, 2010)

BF-prosencéfalo basal; LDT- núcleo tegmentar laterodorsal; PPT- núcleo tegmentar pedunculopontino; LC- *locus coeruleus*; PB-núcleos parabraquiais; PC-*precoeruleus*; DR-rafe dorsal; vPAG- matéria cinzenta periaqueductal ventral; TMN- núcleo tuberomamilar.

A segunda via do SAA ativa neurónios na área hipotalâmica, no prosencéfalo basal e no córtex cerebral (Figura 3 a verde). Esta via tem origem em células monoaminérgicas: neurónios noradrenérgicos do *locus coeruleus* (LC), neurónios serotoninérgicos dos núcleos do rafe dorsal (*dorsal rafe*, DR), neurónios dopaminérgicos da matéria cinzenta periaqueductal ventral do mesencéfalo (*ventral periaqueductal gray*, vPAG) e neurónios histaminérgicos do núcleo tuberomamilar (*tubermammillary nucleus*, TMN) (Saper *et al.*, 2005). Os neurónios glutamatérgicos presentes nos núcleos parabraquiais (PB) e no *precoeruleus* (PC), também parecem ser uma fonte de ativação, uma vez que atuam no hipotálamo lateral, no prosencéfalo basal e no córtex cerebral (Figura 3 a verde) (Lu, Sherman, Devor, & Saper, 2006). Estes sistemas também ativam o tálamo, tendo como alvo o núcleo reticular e intralaminar (Saper *et al.*, 2010). Tais neurónios estão mais ativos durante a vigília, diminuem a sua atividade durante o sono NREM e estão silenciosos durante o sono REM (Saper *et al.*, 2005).

Os neurónios orexinérgicos presentes no hipotálamo lateral também são importantes para a promoção da vigília (Saper, Chou, & Scammell, 2001), reforçam as vias de ativação do tronco cerebral, bem como ativam o prosencéfalo basal (Figura 3 a azul escuro) (Saper *et al.*, 2010). Existem 2 recetores de orexinas: o recetor de orexina-1 (ORX-1) e o de orexina-2 (ORX-2), também conhecidos como recetores de hipocretina-1 e de hipocretina-2. Estes recetores encontram-se predominantemente no LC (com predominância do recetor de orexina-1), no TMN (sendo a maioria recetores de orexina-2), rafe dorsal e prosencéfalo basal. Os neurónios orexinérgicos encontram-se ativos durante a vigília e silenciosos durante o sono, o que demonstra a sua importância para o estado de vigília (Konadhode, Pelluru, & Shiromani, 2015).

### 2.1.2. Mecanismos neuronais do sono NREM

O sono é um processo ativo promovido por neurónios que inibem o SAA (Saper & Scammell, 2013), onde ocorre uma interação entre o sistema que controla a vigília e o sistema promotor de sono. Por isso, para que o sono ocorra é necessário que os sistemas de vigília sejam inibidos (Lin, Anaclet, Sergeeva, & Haas, 2011).

Von Economo (1930) reportou que indivíduos que sofriam de encefalite letárgica com lesões na área pré-óptica demonstravam insónia profunda, o que fazia crer que nesta zona do cérebro existia uma área promotora do sono.

Através da proteína c-fos, um marcador da atividade celular, foi possível identificar uma população de neurónios no núcleo pré-óptico ventrolateral (*Ventrolateral Preoptic*, VLPO) que inibe os neurónios histaminérgicos do TMN. A expressão desta proteína demonstrou-se unicamente durante o sono e nunca durante a vigília (Sherin, Shiromani, McCarley, & Saper, 1996). Os neurónios do VLPO utilizam os neurotransmissores inibitórios GABA (*Gamma-Aminobutyric Acid* ou ácido gama-aminobutírico) e galanina, de modo a reduzir a atividade de diversos componentes do sistema SAA. O núcleo pré-óptico mediano (*Median Preoptic*, MnPO) também apresenta neurónios GABAérgicos promotores do sono (Saper *et al.*, 2010). Estes neurónios ativam-se durante o início do sono e atingem o seu pico durante o sono NREM, sendo que tanto o GABA, como a galanina inibem a maior parte dos neurónios excitatórios que promovem a vigília, induzindo assim o sono (Saper *et al.*, 2010). As projeções dos neurónios do VLPO e do MnPO podem ser observados na Figura 4.

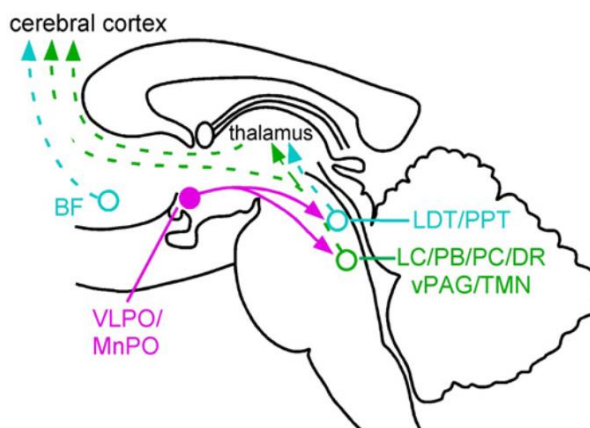


Figura 4 - Projeções do VLPO e MnPO aos principais componentes do SAA. (Adaptado de Saper *et al.*, 2010).

VLPO- núcleo pré-óptico ventrolateral; MnPO- núcleo pré-óptico mediano; BF- prosencéfalo basal; LDT- núcleo tegmentar laterodorsal; PPT- núcleo tegmentar pedunculopontino; LC- *locus coeruleus*; PB- núcleos parabraquiais; PC- *precoeruleus*; DR- rafe dorsal; vPAG- matéria cinzenta periaqueductal ventral; TMN- núcleo tuberomamilar

A manutenção do sono ocorre devido a um sistema de conexões de inibição mútua, cujo mecanismo é baseado num conceito de engenharia electrónica denominado por “*flip-flop switch*”, em que ao ligar uma parte do circuito, a outra se desliga (Saper *et al.*, 2001). Como podemos ver na Figura 4, o sistema monoaminérgico é inibido quando há um aumento de atividade dos neurónios VLPO e MnPO, durante o sono. Durante a vigília a inibição dos neurónios VLPO (por eferências inibitórias) aumenta a atividade das vias constituintes do SAA (Saper *et al.*, 2010). Em conclusão, ou os neurónios promotores de sono inibem os neurónios promotores de vigília, caso este em que ocorre o sono ou o contrário.

Este mecanismo gera um circuito estável no estado da vigília e do sono. Tende-se a evitar fases transicionais, visto que quando um lado começa a sobrepor-se, o mecanismo volta-se para este, rapidamente passando de um estado para a outro, o que explica o facto de podermos adormecer e acordar de forma abrupta (Saper *et al.*, 2001). No entanto, também podem ocorrer transições não requeridas como, por exemplo, quando se dá uma transição de estado, rapidamente, em virtude da existência de uma perturbação num dos lados e o conseqüente favorecimento do outro (como sucede, por exemplo, ao adormecer durante a condução) (Saper *et al.*, 2005).

Saper *et al.* (2001) sugerem que uma importante função dos neurónios orexinérgicos é estabilizar este *Flip-Flop*, através das conexões excitatórias aos neurónios promotores da vigília. Quando este mecanismo se encontra destabilizado estamos perante um distúrbio designado narcolepsia.

### 2.1.3. Mecanismos neuronais do sono REM

O sono REM é controlado por diferentes sistemas neurotransmissores. Os circuitos neuronais ainda são pouco conhecidos, sendo proposto um *Flip-Flop switch*, semelhante ao anteriormente referido na transição entre o sono NREM e o sono REM. De facto, existem duas áreas mutualmente inibitórias na área tegmental mesopontino, designadas por áreas REM-*on* e REM-*off*, consoante promovam ou inibam o sono REM (Lu *et al.*, 2006). Cada uma destas áreas contém neurónios GABAérgicos que interagem entre si e a área REM-*on* também contém neurónios glutamatérgicos (Lu *et al.*, 2006).

Os neurónios GABAérgicos presentes na matéria cinzenta periaquedutal ventrolateral (*ventral periaqueductal gray matter*, vIPAG) e no tegmento pontino lateral (*lateral pontine tegmentum*, LPT) adjacente, (vIPAG/LPT na Figura 5 a dourado), encontram-se ativos durante o sono NREM, inibindo o sono REM (são consideradas células REM-*off*). No entanto, durante o sono REM é ativada uma população de neurónios GABAérgicos do núcleo sublateralodorsal (SLD) que inibe os neurónios referidos anteriormente, promovendo o sono REM (células REM-*on*). Este mecanismo de inibição mútua é então idêntico ao mecanismo *Flip-Flop* descrito anteriormente, desta vez, promovendo a transição entre o sono REM e NREM (Saper *et al.*, 2010).

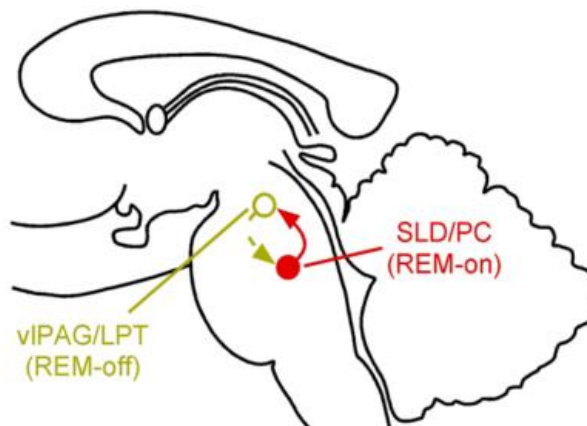


Figura 5 - Transição sono NREM-REM. (Adaptado de Saper *et al.*, 2010).

vIPAG- matéria cinzenta periaquedutal ventrolateral; LPT- tegmento potino lateral; SLD- núcleo sublaterodorsal; PC- *precoeruleus*

Os sistemas monoaminérgicos e colinérgicos são importantes moduladores do sono REM, no entanto, não são suscetíveis de participar no mecanismo de transição (Saper *et al.*, 2010). Os neurónios noradrenérgicos no LC e serotoninérgicos no DR (Figura 6 a tracejado verde) inibem o sono REM, visto ativarem as células REM-off e inibir as REM-on, no entanto silenciam-se durante o sono REM (Saper *et al.*, 2010). Os neurónios colinérgicos da área REM-on LDT/PPT promovem o sono REM, por produzirem uma ação antagonista, na medida em que inibem os neurónios REM-off do vPAG/LPT (Figura 6 a azul claro) (Saper *et al.*, 2010). As orexinas também participam na inibição do sono REM, visto excitarem os neurónios da população REM-off, enquanto que os neurónios no VLPO promovem a entrada no sono REM, por inibirem o mesmo alvo (Figura 6 a cor-de-rosa) (Saper *et al.*, 2010).

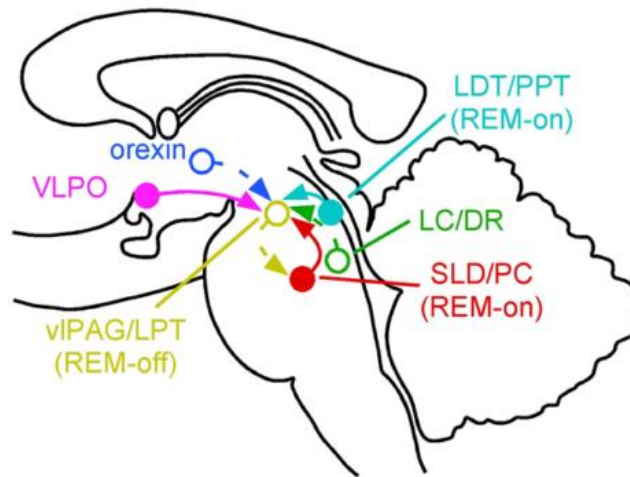


Figura 6- Promoção do sono REM através da inibição da zona REM-off (vIPAG /LPT) pelos diferentes sistemas. (Adaptado de Saper *et al.*, 2010).

VLPO- núcleo pré-óptico ventrolateral; LDT- núcleo tegmentar laterodorsal; PPT- núcleo tegmentar pedunculopontino; LC- *locus coeruleus*; DR – rafe dorsal; SLD- núcleo sublateralodorsal; PC- *precoeruleus*; vIPAG- substância cinzenta periaquedutal; LPT- tegmento potino lateral. SLD- núcleo sublateralodorsal; PC-*precoeruleus*.

Como podemos observar na Figura 7, durante o sono REM, um grupo de neurónios glutamatérgicos do núcleo sublateralodorsal e *precoeruleus* SLD/PC ativa interneurónios inibitórios (GABAérgicos ou glicinérgicos) na medula espinal, os quais inibem posteriormente, os neurónios motores e produzem a atonia característica do sono REM (Lu *et al.*, 2006), sendo que também a ausência de acção excitatória das regiões REM-*off* pode contribuir para a perda de tónus muscular. (Saper *et al.*, 2010). Os neurónios glutamatérgicos presentes no PC e PB atuam a nível do prosencéfalo basal, ativando as suas vias, o que leva à dessincronização do EEG e aos ritmos Teta, característicos deste sono (Lu *et al.*, 2006).



## 2.2.Homeostase do sono

No entanto, de onde surge a necessidade de dormir? O que é que de facto nos faz querer dormir? O modelo de regulação do sono proposto por Borbély & Achermann (1982), sugere que o sono é determinado pela interação de dois processos: o processo homeostático (processo S (*sleep*)) e o processo circadiano (processo C). O processo S determina o aumento de propensão para o sono durante a vigília, e dissipação desta durante o sono. Este interage com o processo C, um mecanismo baseado num relógio central que determina um ciclo de cerca de 24 horas com um período alternado de vigília e sono (Borbély & Achermann, 1999).

O sono é então um processo regulado homeostaticamente, quer isto dizer que um organismo depois de um período prolongado de vigília, tende a compensar o sono perdido, aumentando a duração total do sono seguinte (Petit, Burlet-Godinot, Magistretti, & Allaman, 2015). Este sono extra é designado de sono de recuperação (Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011).

Os fatores neuroquímicos e mecanismos neuronais que modulam esta resposta homeostática não estão totalmente esclarecidos e continuam a ser investigados (Saper *et al.*, 2010). No entanto, uma possível explicação para esta influência homeostática é a teoria dos fatores de sono, substâncias que se acumulam no cérebro durante a vigília e aumentam a propensão para o sono. Quando a acumulação atinge um determinado valor, o sono é induzido (Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011).

Um fator de sono deve preencher diversos critérios: a concentração deste deve ser maior durante a vigília do que durante o sono, a concentração deve diminuir durante o sono e aumentar durante a vigília, a substância deve ter a capacidade de inibir a atividade neuronal dos componentes do SAA, visto que o sono é induzido quando há diminuição da atividade destes componentes (Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011).

A adenosina é o resultado final da hidrólise da adenosina trifostato (ATP) e preenche os requisitos acima referidos (Porkka-Heiskanen *et al.*, 1997). De facto, é seguro dizer que o metabolismo energético está envolvido na regulação do sono, visto que todas as funções normais do cérebro requerem consumo energético (Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011). Durante a vigília, há uma maior atividade neuronal, conseqüente gasto de energia ATP, e libertação de adenosina para o espaço extracelular, com a sua posterior ligação aos seus receptores (Porkka-Heiskanen, Zitting, & Wigren, 2013). Existem duas

classes principais de receptores de adenosina no cérebro: recetores A1 e recetores A2a (Saper *et al.*, 2010). Os recetores A1 são predominantemente inibitórios, encontram-se distribuídos amplamente pelo cérebro e podem inibir diretamente os neurónios do SAA, como os neurónios presentes no LC, TMN e neurónios orexinérgicos. Os recetores A2a são predominantemente excitatórios (Saper *et al.*, 2010) e, agonistas deste recetor no espaço subaracnóide adjacente ao VLPO provocam o sono e induzem o Fos no VLPO e nas meninges subjacentes (Scammell *et al.*, 2001). No sono de recuperação, os efeitos provocados pela adenosina são mediados principalmente pelo recetor A1, por isso, quando este se acumula, inibe a atividade neuronal, diminui o metabolismo energético e promove assim o sono. Curiosamente, pensa-se que o efeito da cafeína, um estimulante muito conhecido e antagonista não seletivo destes recetores, é mediado pela via do recetor A2a (Porkka-Heiskanen & Kalinchuk, 2011).

Quando ocorrem períodos com elevadas exigências metabólicas, como é o caso da vigília prolongada, a glicogenólise astrocitária fornece parte da glucose cerebral, a principal fonte de energia dos neurónios. A depleção de glicogénio leva a um aumento de adenosina extracelular, ocorrendo então o aumento da propensão ao sono. A adenosina é assim importante para a expressão do sono, em resposta à necessidade de restauração metabólica no sistema nervoso (Benington & Heller, 1995). O sono promovido pela adenosina vai permitir o restabelecimento de níveis de glicogénio, o que cria as condições energéticas necessárias para a próxima vigília (Petit *et al.*, 2015).

### **2.3.Ritmo circadiano**

A maioria dos processos fisiológicos são expressos por ritmos e o ciclo sono-vigília é um típico ritmo circadiano (Porkka-Heiskanen *et al.*, 2013). Os ritmos circadianos apresentam uma periodicidade de 24 horas, devido à rotação da Terra em torno do seu eixo, o que concede um ciclo luz-escuridão com esta duração (do latim *circa*=sobre e *dies* =dia). Os organismos terrestres são sensíveis a estes ciclos e restringem a sua atividade ao dia ou à noite, sendo considerados diurnos ou noturnos de acordo com essa atividade (Froy, 2010).

Nos mamíferos, o relógio circadiano influencia quase todos os aspetos fisiológicos e comportamentais, incluindo os ciclos sono-vigília, comportamento alimentar, atividade cardiovascular, sistema endócrino e temperatura corporal (Froy, 2010).

O ritmo circadiano, ao contrário do processo homeostático, é independente do tempo do sono e vigília anterior (McCarley & Sinton, 2008), sendo estabelecido e mantido por um relógio central, o Núcleo Supraquiasmático (NSQ), situado no hipotálamo. Dele fazem parte cerca de 20.000 neurónios, cuja atividade é controlada pela intensidade luminosa através da via retino-hipotalâmica (RHT) (Masri & Sassone-Corsi, 2013). O NSQ regula um elevado número de processos fisiológicos, sendo por isso o nosso temporizador biológico intrínseco (Nohara, Yoo, & Chen, 2015).

A função do NSQ foi inicialmente demonstrada em roedores, ao verificar-se que lesões nesta área eliminavam diversos ritmos, incluindo o ciclo sono-vigília, níveis de leptina e cortisol, tolerância a glucose, assim como a alimentação (Laposky, Bass, Kohsaka, & Turek, 2008).

O mecanismo molecular que governa a ritmicidade circadiana no NSQ é baseado num complexo programa de expressão de genes, composto por processos de transcrição e tradução regulados por duas ansas retroativas (positiva e negativa) que se repetem a cada ciclo de 24 horas. Este mecanismo consiste na transcrição dos genes período (*Per 1*, *Per 2*, *Per 3*), genes criptocromo (*Cry 1*, *Cry 2*) e dos genes *Clock* e *Bmal1* (brain and muscle ARNT-like 1) (Pace-Schott & Hobson, 2002).

Os *Clock* e *Bmal1* atuam como um heterodímero (Pace-Schott & Hobson, 2002), são factores de transcrição positivos que regulam a expressão dos genes circadianos (Masri & Sassone-Corsi, 2013). Este heterodímero transcreve os genes relógio da família período e da família criptocromo (Masri & Sassone-Corsi, 2013).

O tempo circadiano (TC), consiste num período de 24 horas, dividido em 12 horas de atividade (dia subjetivo) e 12 horas de repouso (noite subjetiva). Na Figura 8 a) encontram-se expressos o nível relativo de RNA dos genes relógio durante o dia subjetivo (sombreado a roxo) e a noite subjetiva (sombreado a azul). Como podemos verificar, ocorre um aumento da transcrição destes genes a partir do início do dia subjetivo (TC=0) (Pace-Schott & Hobson, 2002).

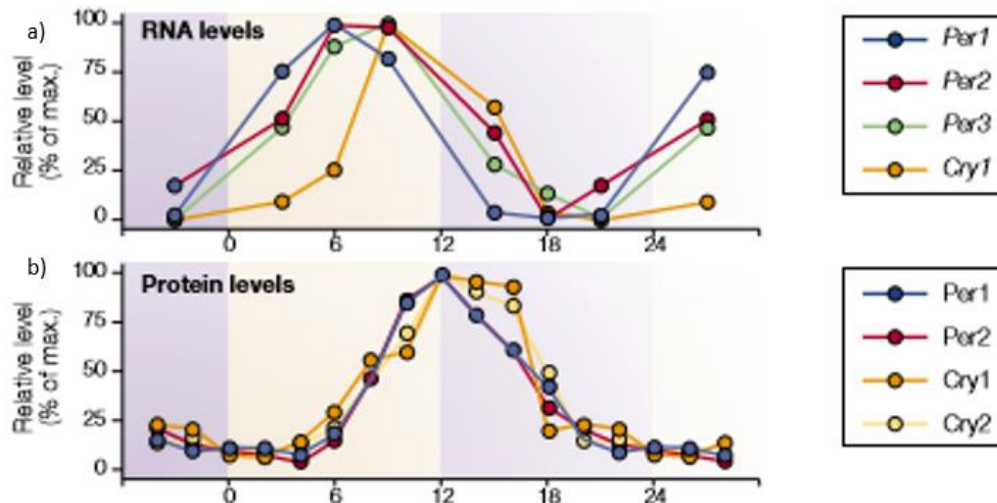


Figura 8- Mecanismos moleculares dos ritmos circadianos. (Adaptado de Pace-Schott & Hobson, 2002).

As proteínas Per e Cry formam complexos e exercem retroação no Clock: Bmal1. As proteínas com Cry desaceleram a transcrição dos genes relógio (Pace-Schott & Hobson, 2002). Por isso, quando há aumento das proteínas Cry (no início da noite subjetiva na Figura 8 b), há também uma diminuição da transcrição dos genes, atingindo o mínimo durante a noite subjetiva (Figura 8 a), visto que o promotor se encontra inibido.

O fator Clock não oscila, no entanto a transcrição de Bmal1 é promovida pelos complexos com Per2, e como os níveis de Per2 estão aumentados durante a noite subjetiva, tal faz com que o *Bmal1* tenha o seu pico neste período. Isto favorece a formação do heterodímero Clock:Bmal1, recomeçando um novo ciclo (Pace-Schott & Hobson, 2002).

A precisão temporal deste mecanismo é exercitada pelos ciclos luz-escurecimento. A Luz é assim considerada o mais importante zeitgeber (Masri & Sassone-Corsi, 2013), do alemão “aquele que impõe o tempo”, visto que regula e sincroniza o relógio central com o ambiente envolvente, acertando assim os ritmos circadianos, inclusive o ciclo sono-vigília (LeGates, Fernandez, & Hattar, 2014) e provavelmente os outros ritmos fisiológicos do organismo (Pace-Schott & Hobson, 2002).

A retina contém fotorreceptores que transformam o sinal luminoso num sinal elétrico que é transportado ao cérebro através de células ganglionares da retina (CGRs) (LeGates *et al.*, 2014). Freedman *et al.* (1999) observaram que ratos cegos, ou seja com ausência destes fotorreceptores, eram capazes de detetar a luz, o que demonstrou ser um indício para a existência de outro tipo de pigmento sensível à luz na retina. Foi então

identificada a melanopsina, um fotopigmento expresso nas células da retina interna dos mamíferos, células denominadas células ganglionares da retina fotossensíveis intrínsecamente (CGRfi) (LeGates *et al.*, 2014), que fornecem a informação sobre a luz da ambiente implicada na sincronização do ritmo circadiano (Provencio *et al.*, 2000). Estas células enviam informação para o NSQ do hipotálamo, o marcapasso circadiano primário, através da via RHT (Moore, 2007).

O NSQ apresenta diversas conexões com outros núcleos hipotalâmicos, com maior intensidade na zona subparaventricular que envia informações ao hipotálamo dorsomedial, ao núcleo paraventricular do hipotálamo (PVH) que regula a libertação de cortisol, ao hipotálamo lateral que regula a vigília e o comportamento alimentar através das MCH e dos neurónios orexinérgicos, ao VLPO que regula o sono e à área pré-óptica medial que regula a temperatura corporal (Saper *et al.*, 2005). Para além destes ritmos, as acções do NSQ em outras estruturas neuronais, também modulam outros ritmos circadianos endócrinos, como a hormona estimuladora da tiróide e da paratiróide, hormona do crescimento, prolactina e melatonina, sendo por isso, a base da ritmicidade circadiana de muitos processos fisiológicos (Pace-Schott & Hobson, 2002).

A melatonina, uma hormona promotora do sono, é secretada pela glândula pineal, a partir do triptofano durante o período de escuridão. Nos humanos, o ritmo circadiano para a secreção de melatonina da glândula pineal é habitualmente sincronizada com as horas habituais do sono (Brzezinski, 1997).

O NSQ regula a o ritmo circadiano da melatonina e, como podemos ver na Figura 9, a informação é transmitida ao PVH, de seguida à coluna celular intermediolateral da medula espinhal (IML), daqui para as células do gânglio cervical superior (*Superior Cervical Ganglion*, SCG) e finalmente à glândula pineal (Fuller, Gooley, & Saper, 2006), onde a melatonina é produzida nos pinealócitos (Brzezinski, 1997).

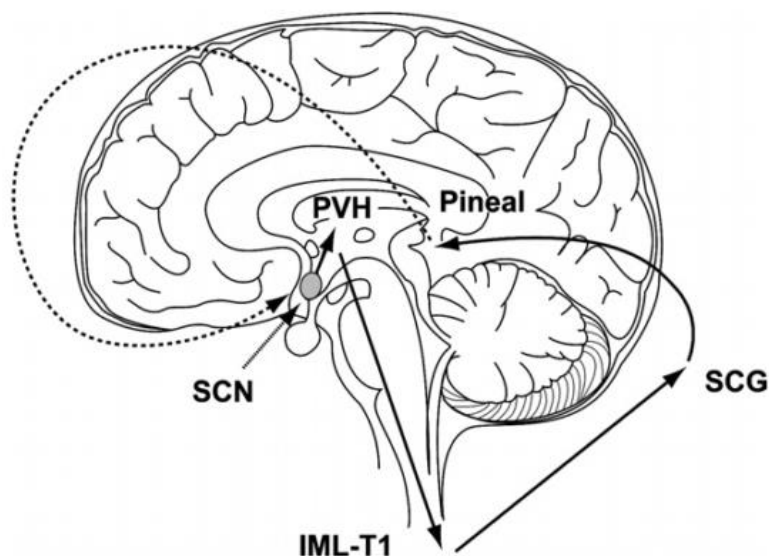


Figura 9- Vias de controle da secreção de melatonina. (Adaptado de Moore, 2007).

SNC (*suprachiasmatic nucleus*)- núcleo supraquiasmático; PVH- núcleo paraventricular do hipotálamo; IML-T1- coluna celular intermediolateral da medula espinhal; SCG- gânglio cervical superior

A informação neuronal é transmitida à glândula pineal pela noradrenalina via o sistema simpático. Durante o dia, as células fotorreceptoras da retina encontram-se hiperpolarizadas, o que diminui a ação da noradrenalina. No fim do dia, com a diminuição da intensidade luminosa, ocorre a ativação dos neurónios simpáticos (Brzezinski, 1997) e com a maior libertação de noradrenalina e o aumento dos receptores  $\beta$  adrenérgicos na glândula pineal, resulta numa maior produção de melatonina (Moore, 2007).

A melatonina é secretada e entra na corrente sanguínea, atingindo o seu pico no meio da noite, entre as 2 e 4 horas da manhã e diminui gradualmente durante a segunda parte da noite (Brzezinski, 1997). Esta atua nos receptores (MT1 e MT2), que podem ser encontrados com maior incidência no NSQ, inibindo a ativação dos neurónios do NSQ, o que diminui o estímulo circadiano para o despertar (Moore, 2007), e consolida o ritmo sono-vigília (Fuller et al., 2006).

É provável que existam muitas outras substâncias envolvidas no mecanismo do sono e da vigília, como por exemplo o óxido nítrico no sono REM (Pace-Schott & Hobson, 2002). Na tabela 2 abaixo encontram-se, resumidamente, os principais neurotransmissores envolvidos na regulação da vigília, sono NREM e REM.

Tabela 2- Principais neurotransmissores da vigília, sono NREM e REM

Vigília	NREM	REM
Acetilcolina	GABA	GABA
Serotonina	Galanina	Glutamato
Noradrenalina	Adenosina	Acetilcolina
Histamina		
Dopamina		
Orexinas		
Glutamato		



## CAPÍTULO III: PORQUE DORMIMOS?

Apesar de ser uma questão muito investigada, as funções fisiológicas do sono permanecem incertas, por isso, a questão fundamental do “porquê dormir?” continuam ainda por responder (Petit *et al.*, 2015). De acordo com Adolphs (2015), devemos ser capazes de responder a este problema nos próximos 50 anos.

Hobson (2005) afirma que o sono é do cérebro, pelo cérebro e para o cérebro, sendo certo que existem boas razões para crer que o sono é exclusivo para o cérebro.

Propõe-se que o sono tenha um carácter restaurativo, isto porque, muitas das teorias que vamos ver seguida tem como objectivo a recuperação e preparação do organismo para mais uma vigília. O sono também pode ser visto numa perspectiva de inatividade adaptativa, que serve para nos proteger de possíveis danos e predadores (Siegel, 2009).

### 3.1. O Sono e a clearance

Recentemente surgiu uma nova hipótese fisiológica do sono, sendo proposto que este se comportava como a “governanta da casa”, visto que melhorava a remoção de certos produtos residuais potencialmente neurotóxicos do cérebro. Xie *et al.* (2013) estudaram a clearance das proteínas  $\beta$ -amilóides, proteínas que são produtos da atividade neuronal, cuja acumulação leva à formação de placas amilóides, características da doença de Alzheimer. Observaram que a clearance destas proteínas no cérebro de ratos era duas vezes superior durante o sono do que quando acordados. Assim, a função reparadora do sono pode ser uma consequência da remoção de resíduos potencialmente neurotóxicos que se acumulam no sistema nervoso central durante a vigília.

Foi estabelecida também uma relação entre o sono e a produção de mielina. Esta atua como isolante das fibras nervosas, protegendo o circuito neuronal. Foram estudados os genes responsáveis pela produção de mielina dos oligodendrócitos no córtex cerebral, verificando-se que estes eram ativados durante o sono, estimulando a formação de mielina e que as células precursoras de oligodendrócitos apresentavam uma produção duplicada no sono, em especial durante a fase REM. Por outro lado, nos ratos que permaneceram acordados, os genes promoviam a morte celular (Bellesi *et al.*, 2013). Foi especulado que a perda de sono extrema ou crónica pode, possivelmente, agravar alguns sintomas da

esclerose múltipla, uma doença desmielinizante do sistema nervoso central, pelo que devem ser realizados mais estudos para verificar a relação entre o sono e a severidade dos sintomas de esclerose múltipla (Society for neuroscience, 2013).

### 3.2. O Sono e o metabolismo energético

O cérebro humano corresponde a cerca de 2% da massa corporal, mas consome cerca de 25% da glucose de todo o corpo (Tononi & Cirelli, 2014), sendo esta a principal fonte de energia do cérebro (Dash, Bellesi, Tononi, & Cirelli, 2013).

Benington e Heller (1995) formularam uma hipótese restaurativa do metabolismo energético cerebral como função do sono. Postularam que a reposição dos níveis de glicogénio dos astrócitos, depletados durante a vigília, constituía uma das funções do sono NREM, devido à redução de resposta neuronal e à perda de consciência característica deste sono.

A conservação energética é uma possível hipótese da função do sono, visto que durante o sono há uma diminuição do gasto energético comparativamente à vigília. O gasto energético é maior durante a privação de sono, o que indica as maiores exigências metabólicas da vigília prolongada. O sono de recuperação que se segue à privação do sono reduz o consumo energético comparado com o sono seguido de uma vigília normal, o que demonstra a capacidade de ajuste fisiológico em resposta ao gasto energético da privação de sono (Jung *et al.*, 2011).

Em 1994, foi proposto que o sono tinha uma função antioxidante para o cérebro, isto porque, os radicais livres resultantes do metabolismo celular, acumulados durante a vigília, eram removidos durante o sono. Esta remoção era possível devido à diminuição da sua taxa de formação e aumento da eficiência dos mecanismos antioxidantes endógenos, o que suporta a função restaurativa do sono (Reimund, 1994). Realmente, a evidência demonstra que mamíferos mais pequenos necessitam de dormir mais tempo que os mamíferos de maior tamanho, isto porque os mamíferos mais pequenos apresentam maiores taxas metabólicas, o que pode causar mais danos celulares e necessidade de maior tempo de reparação (Siegel, 2003).

### 3.3. O Sono e a plasticidade neuronal

A plasticidade neuronal é a base da adaptação comportamental, na aprendizagem e na memória. A evidência demonstra que o sono melhora a memória e aprendizagem, enquanto a vigília prolongada e pobre qualidade de sono comprometem a performance cognitiva (Porkka-Heiskanen *et al.*, 2013). Contudo estes mecanismos não estão ainda muito bem elucidados.

A aquisição de memória é dependente de três processos fundamentais: codificação, consolidação e recuperação. A codificação é referente à aquisição de informação, ou seja ao envolvimento com um objecto ou ação, que é armazenada como uma representação de memória neuronal. Segue-se a consolidação, alusiva à estabilização da memória que permite a retenção da memória a longo termo. A recuperação da informação armazenada refere-se à reativação da memória armazenada no contexto comportamental, isto é, quando precisamos de encontrar certa informação. O sono parece favorecer a consolidação de memória (Vorster & Born, 2014).

Foi demonstrado que o sono melhora a aprendizagem motora e sensorial. A aprendizagem de certas sequências de movimentos que requerem bastante destreza de dedos, dependem do sono, em especial da fase 2 do sono NREM, rica em fusos do sono. Em tarefas de discriminação visual, o sono melhorou o comportamento aprendido, apresentando uma forte correlação com o sono de ondas lentas, durante o início do sono, e com o sono REM na última parte da noite. A informação adquirida durante a vigília é assim modificada, reestruturada e fortalecida durante o período de sono subsequente (Stickgold, 2005).

Nem todas as memórias recentemente codificadas são consolidadas. A consolidação é resultante de um processo de triagem, no entanto, os mecanismos neuronais que controlam a seleção da informação a reter durante o sono ainda não se encontram perfeitamente caracterizados (Stickgold & Walker, 2013). O sono revê a informação codificada durante o dia e seleciona o que nos vamos lembrar e o que nos vamos esquecer, como esquematizado na Figura 10, em que ABC são selecionados para serem consolidados.

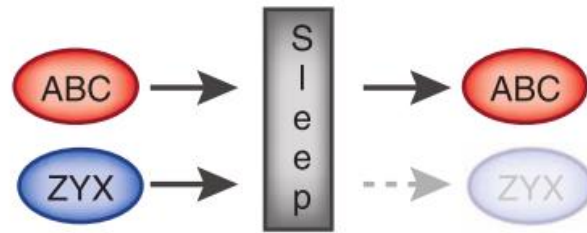


Figura 10- Consolidação de memória. (Adaptado de Stickgold & Walker, 2013).

De seguida, a integração de memória consiste em associar a redes de memória já existentes as novas memórias, e integrá-las nestas redes (Stickgold & Walker, 2013). Na Figura 11 podemos, de forma esquemática, observar a integração de um novo item de memória, ABC, numa rede pré-existente durante o sono.

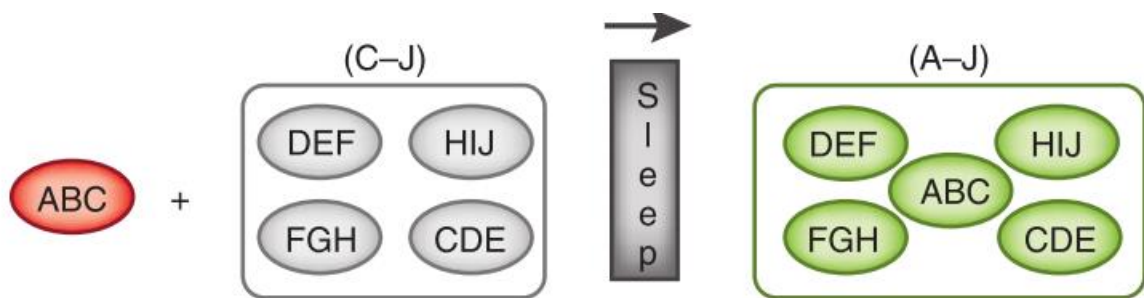


Figura 11- Integração de memória. (Adaptado de Stickgold & Walker, 2013).

Se muita informação relacionada for apreendida durante um curto período de tempo, ocorre uma generalização multi-item e é formada uma nova rede de memórias. No entanto, como exemplificado na Figura 12, este processo pode conduzir a uma memória falsa (triplete EFG que nunca foi apresentado), ou também se pode identificar a regra, neste caso tripletos alfabéticos, e extrapolá-la a itens nunca antes vistos (por exemplo, o triplete LMN) (Stickgold & Walker, 2013).

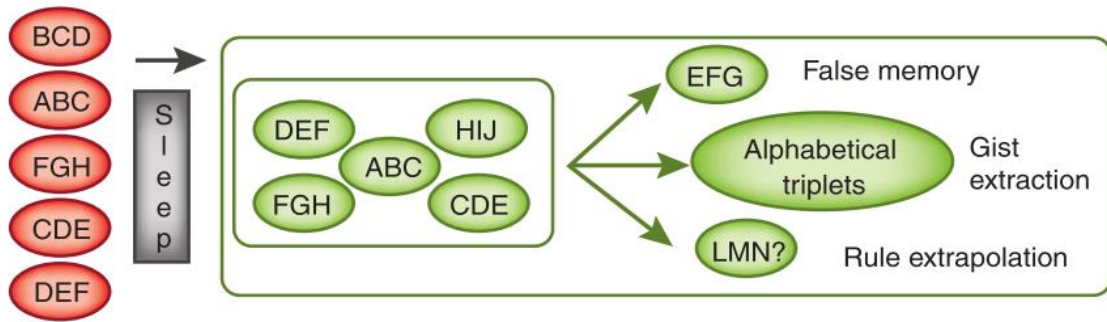


Figura 12-Generalização multi-item. (Adaptado de Stickgold & Walker , 2013).

Dumay (2015) afirma que o sono não protege apenas as memórias de serem esquecidas, como também facilita o seu acesso. Indivíduos que aprendiam palavras inventadas eram avaliados num primeiro teste (pouco tempo após a aprendizagem), e submetidos a um segundo teste (após vigília e sono) para verificar a memória das palavras. Constatou-se que após o sono não só as palavras lembradas no primeiro teste se mantinham, como ocorreu uma melhoria das palavras recuperadas em relação à vigília. Deprendendo-se que o sono também facilita o acesso à memória.

Tononi e Cirelli (2014) propõem uma hipótese da homeostase sináptica. Durante a vigília, o que aprendemos fortalece as conexões sinápticas do cérebro, o que aumenta as necessidades energéticas e satura o cérebro com novas informações. Se passarmos o dia a aprender, esses circuitos permanecem muito fortalecidos e, por isso têm de ser atenuados para que não interfiram com as novas informações do dia seguinte. Esta teoria propõe então que o sono ajuda a normalizar a força sináptica, principalmente durante o sono NREM, onde há diminuição do número de sinapses.

O sono REM influencia a consolidação de memórias não declarativas. Em relação à memória declarativa, a consolidação de memória demonstra maior complexidade, com o sono de ondas lentas e REM a serem implicados neste processo. (Dumay, 2015).

Diversos estudos demonstram que a privação do sono resulta em danos na memória e aprendizagem, particularmente nos processos que requerem o hipocampo (memória declarativa), o que demonstra a sensibilidade desta região cerebral à falta de sono. O hipocampo recebe informações sensoriais de várias fontes corticais e as suas funções incluem não só a aprendizagem e processos de memória, mas também a regulação de emoções e ansiedade (Kreutzmann, Havekes, Abel, & Meerlo, 2015).

Zhang *et al.* (2014) verificaram num estudo em ratos, que a vigília prolongada resulta na perda de neurónios do LC. Foi sugerido que ocorrências repetidas de vigília prolongada, como é o caso dos indivíduos que trabalham por turnos, pode resultar na perda cumulativa destes neurónios, o que pode ser suficiente para influenciar os processos cognitivos e neurodegenerativos (como a doença de Alzheimer e Parkinson).

### **3.4. Importância do sono e alterações no padrão de sono**

O sono insuficiente pode dever-se a diversos fatores, pode resultar da redução do tempo de sono total (menor quantidade de sono) ou de fragmentações durante o sono (menor qualidade do sono).

Uma forma de nos aproximarmos das funções do sono, é estudar as alterações fisiológicas e comportamentais resultantes do sono insuficiente. A redução da qualidade/quantidade do sono provoca mau humor, cansaço stress e falta de atenção (Dinges *et al.*, 1997). Um jovem que permaneceu 11 dias sem dormir, passados 2 dias tornou-se irritado e nauseado e apresentava dificuldades na memória a longo prazo, pelo dia 4 estava extremamente cansado, tinha tremores, a sua fala era lenta, e, por vezes tornava-se paranóico e alucinava. Bastou uma semana de sono de compensação para os sintomas desaparecerem (Bear *et al.*, 2016). Neste caso os sintomas desapareceram, no entanto em muitos outros casos pode levar a alterações como aumento de peso e hipertensão. De seguida, veremos algumas das consequências da falta de sono, relacionando-as com as funções do sono.

#### **3.4.1. Funções endócrinas e metabólicas**

O sono exerce efeitos modulatórios nas hormonas e no metabolismo, aumenta a secreção da hormona do crescimento (GH) e da prolactina (PRL), enquanto diminui a secreção de cortisol e de tirotrópina (TSH) (Van Cauter *et al.*, 2007). Assim, a privação do sono inibe a secreção de GH e de PRL, e está associado a um aumento da concentração de cortisol e de TSH. Indivíduos a quem, durante 6 dias, o sono era restrito a 4 horas, demonstraram uma menor tolerância à glucose, assim como aumento dos níveis de cortisol, da resistência à insulina e da actividade simpática (Spiegel, Leproult, & Van Cauter, 1999).

O aumento de cortisol pode refletir a diminuição no controlo da retroação negativa do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que se encontra relacionada com a resistência à insulina. Os efeitos observados são semelhantes aos que ocorrem no envelhecimento normal, o que sugere que a perda crónica do sono pode aumentar a severidade de doenças relacionadas com a idade, com a diabetes e hipertensão (Spiegel *et al.*, 1999).

A indução do tónus simpático e a diminuição da tolerância à glucose são fatores de risco conhecidos para a obesidade, desenvolvimento de resistência à insulina e hipertensão (Spiegel *et al.*, 1999). De facto, a evidência demonstra a relação entre a duração do sono e as patologias mencionadas.

A restrição do sono provoca um aumento do tónus simpático, que pode contribuir para a diminuição de tolerância à glucose, visto que este sistema exerce um efeito inibitório na secreção de insulina pelo pâncreas. O sistema simpático favorece a libertação de cortisol, que pode contribuir para a resistência à insulina e ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2, que apresentam uma maior prevalência nos *short-sleepers* (5-6 horas por noite), e nos *long sleepers* (> 8 horas por noite) comparativamente aos indivíduos com um sono normal (7-8 horas por noite) (Yaggi, Araujo, & McKinlay, 2006).

Outra consequência da restrição do sono é a diminuição da hormona da saciedade, a leptina, e o aumento da hormona do apetite, a grelina, esta duas hormonas possuem funções opostas no controlo da regulação do apetite (Taheri, Lin, Austin, Young, & Mignot, 2004). A leptina é produzida pelos adipócitos, fornece informações sobre as reservas energéticas do tecido adiposo ao centro regulatório do hipotálamo (Spiegel, Tasali, Penev, & Cauter, 2004), e inibe o apetite (Taheri *et al.*, 2004). Os seus níveis circulantes aumentam ou diminuem com o excesso calórico ou com a insuficiência calórica, respetivamente (Spiegel *et al.*, 2004). A grelina é um péptido predominantemente produzido pelo estômago que, ao contrário da leptina, estimula o apetite (Taheri *et al.*, 2004). Como resultado da diminuição da leptina e aumento da grelina, há uma intensificação da fome, aumento de consumo de alimentos e consequente aumento de peso (Markwald *et al.*, 2013). Um estudo com 1,024 voluntários confirma alterações nos níveis de leptina e grelina e consequente aumento do índice de massa corporal em indivíduos com um sono curto (menos de 7,7h) (Taheri *et al.*, 2004).

Markwald *et al.* (2013) demonstraram que cinco dias de sono insuficiente influenciam o gasto e balanço energético. Com o aumento do gasto energético total diário, há o aumento das necessidades energéticas e ocorre uma maior ingestão de calorias, no

entanto, esta ingestão é maior do que a energia que é efetivamente necessária, o que leva a um aumento de peso (Markwald *et al.*, 2013). Estas alterações na regulação do apetite podem refletir uma adaptação fisiológica ao aumento calórico necessário associado a uma vigília prolongada, no entanto a causa para a diminuição dos níveis de leptina e aumento de níveis de grelina permanece desconhecida (Spiegel *et al.*, 2004). O sono desempenha assim um importante papel no metabolismo energético, demonstrando mecanismos fisiológicos e comportamentais pelos quais a insuficiência de sono pode contribuir para o aumento de peso e obesidade (Markwald *et al.*, 2013).

#### 3.4.2. Sistema imunitário

As citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e o factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), acumulam-se durante a vigília e promovem o sono, enquanto moléculas anti-inflamatórias inibem o sono. O aumento do sono seguido de um desafio imunitário é mediado pelas citocinas pró-inflamatórias, em resposta ao reconhecimento do fator patológico e da subsequente via celular inflamatória (Porkka-Heiskanen *et al.*, 2013).

A falta de sono resulta na diminuição da imunidade, visto aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, reduzir a atividade de células natural killer e, diminuir a produção de interleucinas-2 (Cohen, Doyle, Alper, Janicki-Deverts, & Turner, 2009).

Spiegel *et al.* (2002) estudaram o efeito de privação do sono na resposta imunitária, ao administrarem vacinas do vírus *influenza* a indivíduos que ficaram com o seu sono restrito a quatro horas por noite, durante seis noites seguidas e a indivíduos com sono normal. Verificou-se que dez dias depois da vacinação, aqueles que estavam privados de sono tinham uma resposta imunitária mais baixa, comparada àqueles com sono adequado, produzindo menos de metade de anticorpos contra a gripe.

Cohen *et al.* (2009) realizaram um estudo para verificar também a importância do sono no sistema imunitário, em que os indivíduos eram expostos ao Rinovírus. A conclusão foi que os indivíduos que apresentavam um sono de curta duração e de baixa qualidade estavam mais susceptíveis a contrair uma constipação, apresentando uma menor resistência à doença.

### 3.4.3. Sistema cardiovascular

A evidência epidemiológica sugere uma relação entre a curta duração do sono e o risco cardiovascular, no entanto os mecanismos desta relação não se encontram ainda completamente estabelecidos (Calvin *et al.*, 2014).

Com a privação do sono há uma maior probabilidade de aumento de factores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como a obesidade, diabetes (Gangwisch *et al.*, 2006) e o aumento de marcadores inflamatórios (King *et al.*, 2008). Indivíduos que reportaram dormir uma média de 5 horas ou menos por noite, com idades entre 32 e 59 anos, apresentaram uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de hipertensão (Gangwisch *et al.*, 2006).

A pressão sanguínea e frequência cardíaca seguem padrões diurnos, com valores mínimos a ocorrer durante o sono (Gangwisch *et al.*, 2006). Durante o sono NREM há um declínio mais marcado da atividade simpática, o que conduz a uma diminuição progressiva da pressão sanguínea (PS), da frequência cardíaca (FC) e da resistência vascular periférica (Pepin *et al.*, 2014). A vigília prolongada e consequente privação de sono, aumenta assim a pressão sanguínea e frequência cardíaca (Gangwisch *et al.*, 2006).

Num estudo realizado por Dettoni *et al.* (2012), os participantes foram sujeitos a um período de controlo, 5 noites de sono prolongado (dormiam 8 horas, com um mínimo de 7 h e máximo 9 h), e 5 noites de privação parcial do sono (onde eram instruídos a dormir menos de 5 horas e sempre mais que 3 horas e 30 minutos). Duas noites de sono não restrito separavam estes dois períodos. Demonstrou-se que, a privação parcial do sono causa um aumento significativo na atividade simpática e da disfunção endotelial. Esta disfunção endotelial (menor vasodilatação) foi também confirmada num estudo numa população controlo com restrição moderada de sono durante 8 dias., semelhantes em indivíduos fumadores ou com patologias (doença coronária, diabetes) (Calvin *et al.*, 2014). A função endotelial está implicada na homeostase e tónus vascular, assim como controla a inflamação, por isso, a disfunção endotelial é considerada como um fator intensificador do risco cardiovascular. A privação do sono poderá ser um fator desencadeante destas patologias não só pelo seu efeito no endotélio mas também pelo aumento das citocinas pró-inflamatórias (Miller & Cappuccio, 2007) visto que o aumento destas também é considerado como um factor intensificador do risco cardiovascular e para o desenvolvimento e progressão de doenças cardiovasculares (Miller & Cappuccio, 2007).

Também foi demonstrado, num estudo epidemiológico, com um seguimento de 5 anos, que a calcificação das artérias coronárias, um preditor da doença cardíaca coronária é inversamente proporcional à menor duração do sono (King *et al.*, 2008).

Contudo, de acordo com Cappuccio *et al.* (2011), os *long sleepers* (indivíduos que habitualmente dormiam mais do que 8-9 horas por noite) também demonstraram um aumento acrescido para a ocorrência de eventos cardiovasculares. Estes resultados podem ser associados sobretudo à existência de co-morbilidades, em particular, sintomas depressivos, baixa condição económica e condições de saúde não diagnosticadas, levando a uma duração do sono mais prolongado (Cappuccio, Cooper, Delia, Strazzullo, & Miller, 2011).

### **3.5. Duração recomendada de sono**

Mas afinal, quantas horas devemos dormir? A duração de uma noite normal de sono depende de muitos factores, varia de indivíduo para indivíduo, de noite para noite e está dependente de fatores genéticos (Carskadon & Dement, 2011).

No entanto, para atingirmos um nível razoável de alerta durante a vigília seguinte, necessitamos de uma determinada quantidade de sono que, de acordo com as *guidelines* da *National Sleep Foundation* são, para indivíduos normais e saudáveis, as seguintes:

Tabela 3- Duração recomendada de sono. (Adaptado de Hirshkowitz *et al*, 2015)

Idade	Duração recomendada do sono
Recém-nascidos (0-3 meses)	14 a 17 horas
Bebés (4-11 meses)	12 a 15 horas
Crianças (1-2 anos)	11 a 14 horas
Crianças em idade pré-escolar (3-5 anos)	10 a 13 horas
Crianças em idade escolar (6-13 anos)	9 a 11 horas
Adolescentes (14-17 anos)	8 a 10 horas
Jovens adultos (18-25 anos)	7 a 9 horas
Adulto (26-64 anos)	7 a 9 horas
Idosos ( $\geq$ 65 anos)	7 a 8 horas

Nas crianças o sono tem um impacto no desenvolvimento físico e psicológico. O ciclo sono-vigília, assim como os ciclos circadianos demoram algum tempo a desenvolverem-se resultando num sono irregular nos recém-nascidos. Nestes, o sono apenas intercala com a amamentação, por isso o recém-nascido deve dormir cerca de 14 a 17 horas por dia. Para bebés dos 4 aos 11 meses a recomendação é de 12 a 15 horas por dia, geralmente dormem durante a noite toda, e fazem sestas de 30 minutos a 2 horas, 1 a 3 vezes ao dia (National Sleep Foundation, s.d.).

Durante o primeiro ano de vida, a transição da vigília para o sono faz-se através do sono REM, denominado de sono activo nos recém-nascidos. A alternância entre o sono NREM-REM está presente desde o nascimento, no entanto este período é de apenas 50 a 60 minutos comparativamente com os 90 minutos no adulto (Carskadon & Dement, 2011). As crianças adquirem a consolidação dos padrões do EEG das fases do sono NREM gradualmente, que surgem durante os 2 a 6 meses de vida. Quando a estrutura e função cerebral tem a capacidade de suportar a actividade de alta voltagem das ondas lentas é que a fase 3 se torna visível (Carskadon & Dement, 2011).

A duração do sono NREM é máximo nas crianças, e diminui com a idade (Carskadon & Dement, 2011) Para as crianças em idade pré-escolar a duração de sono recomendada é de 10 a 13 horas por dia, enquanto na idade escolar são cerca de 9 a 11 horas. Os adolescentes entre 8 a 10 horas, jovens adultos entre 7 a 9 horas, e os adultos cerca de 7 a 9 horas. Estas recomendações são importantes de modo a evitar o cansaço excessivo e alguns sintomas resultantes da privação de sono.

Como é possível observar na Tabela 3, há uma redução na necessidade de sono com o aumento da idade, sendo os indivíduos com mais de 65 anos com a menor tempo de sono recomendado (7 a 8 horas). Nesta idade o sono de ondas lentas pode já não estar presente, mas a percentagem do sono REM é mantida (Carskadon & Dement, 2011). Os idosos apresentam maior dificuldade a iniciar e a manter o sono, visto ocorrer um aumento de fragmentação do sono (despertares nocturnos). Os distúrbios de sono também aumentam com a idade, o que se pode dever ao aumento de doenças físicas e mentais e de medicações para as tratar (National Sleep Foundation, 2009)

## CAPÍTULO IV: DISTÚRBIOS DO SONO

Analisadas algumas das das consequências da falta de sono, neste capítulo, apresentamos os distúrbios de sono mais comuns caracterizados pela dificuldade em iniciar e ou manter e sono não restaurativo, que podem afectar a qualidade e quantidade do sono.

De acordo com a terceira edição da classificação internacional de distúrbios de sono (*International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3*), os distúrbios de sono encontram-se agrupados em 6 categorias principais: a insónia, as doenças respiratórias relacionadas com o sono, os distúrbios centrais da hipersonolência, distúrbios relacionados com o ritmo circadiano, parassonias e distúrbios de movimento relacionados com o sono (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Existem, no entanto outras classificações de distúrbios de sono. Por exemplo, a classificação da Associação Psiquiátrica Americana (APA), o manual de diagnóstico e estatística para distúrbios mentais (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5*). Esta distribui os distúrbios de sono-vigília em 10 condições (ou grupos de condições). São estas a insónia, distúrbio de hipersonolência, narcolepsia, distúrbios do sono relacionados com a respiração, distúrbios do sono relacionados com o ritmo circadiano, distúrbios comportamentais do sono REM, distúrbio de despertares noturnos no sono NREM, síndrome das pernas inquietas, e distúrbio do sono induzido por substâncias e medicação (American Psychiatric Association, 2013).

Os distúrbios de sono são comuns (Ferrie *et al.*, 2011) e muitas vezes relacionados com depressão, ansiedade e alterações cognitivas. Para além disso, distúrbios crónicos, são ainda factores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de doenças mentais, como a ansiedade e depressão (American Psychiatric Association, 2013) bem, como estão associados a erros e acidentes humanos, devido à falta de atenção provocados pela falta de sono (Ferrie *et al.*, 2011).

#### 4.1. Insónia

A insónia é o distúrbio de sono mais comum, com cerca de 30% dos adultos a referirem algum critério de insónia e 10% a sofrerem de insónia crónica (Ferrie et al., 2011).

Este distúrbio consiste na dificuldade em iniciar o sono (maior latência do sono) ou em manter o sono, devido a despertares nocturnos, dificuldade em adormecer depois destes, e/ou acordar muito cedo sem a capacidade de voltar a dormir. Estas queixas levam a uma pobre qualidade de sono e a um sono não restaurativo, o que acarreta consequências negativas durante o dia como a fadiga, a falta de concentração e de memória, alterações de humor, aumento de irritabilidade, maior propensão a erros e acidentes, tensão, dor de cabeça e preocupações com o sono (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Embora a insónia seja considerada um distúrbio do sono, a sua fisiopatologia sugere um estado de hipervigília (Buysse, 2013).

Classicamente, a insónia e a duração curta do sono encontram-se relacionadas, no entanto são identidades diferentes (Pepin et al., 2014). A insónia consiste na incapacidade em adormecer ou em manter o sono, mesmo quando a pessoa tem a oportunidade de o fazer, já os indivíduos com curta duração do sono (*short sleepers*) não sofrem necessariamente de insónia, porque são os próprios a restringir o sono.

A insónia tem sido categorizada como insónia primária e secundária, conforme seja uma condição por si só ou esteja relacionada com outro distúrbio mental, médico ou devido ao uso de medicamentos ou substâncias. Porém é muito difícil determinar se a insónia é uma causa de co-morbilidade (Buysse, 2013).

O ICSD-3 agrupa a insónia em três categorias a insónia de curto prazo, a insónia crónica, e outros tipos de insónia. A insónia de curto prazo tem uma duração de menos de três meses e a crónica de três meses ou mais, com uma frequência de pelo menos três vezes por semana, podendo ser uma causa isolada ou co-morbida. Nos outros tipos de insónia estão incluídas as queixas ao iniciar e manter o sono que não preenchem os critérios anteriormente referidos (Berry & Wagner, 2015).

A insónia crónica é a mais estudada, com uma maior incidência nas mulheres, em qualquer faixa etária, mas mais comum com o avanço da idade, devido ao aumento de co-morbilidades e medicação que pode elevar o risco da insónia. Pode ocorrer como causa independente ou pode ser uma co-morbilidade associada a outro distúrbio mental (ex.

depressão), condições médicas (ex.dor) ou a outro distúrbio de sono (ex. apneia do sono) (American Psychiatric Association, 2013). Caracteriza-se por um aumento de frequência cardíaca, aumento total da taxa metabólica, aumento de cortisol e da hormona adrenocorticotrópica (aumento da atividade do eixo hipotálamo-pituitario-adrenal), aumento da temperatura corporal, da atividade simpática e apresenta uma atividade de alta frequência presente na EEG durante o sono NREM (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Indivíduos com este distúrbio tendem a utilizar incorretamente medicamentos ou álcool para os ajudar no seu sono noturno, ansiolíticos para combater a tensão ou a ansiedade, e cafeína ou outros estimulantes para combater fadiga excessiva. Em alguns casos, além de agravar a insônia, o uso desse tipo de substâncias poderá evoluir para um transtorno relacionado ao uso de substâncias (American Psychiatric Association, 2013).

O tratamento para a insônia consiste em melhorar os apertos quantitativos e qualitativos do sono, de modo a reduzir o stress e ansiedade associado à falta de sono e melhorar a capacidade do individuo durante o dia. Inclui assim duas vertentes, o tratamento comportamental e o farmacológico (ver Capítulo V) (Buysse, 2013) .

Tabela 4- Componente comportamental no tratamento da insônia. (Adaptado de Buysse, 2013)

Tratamento Comportamental	Educação sobre a higiene do sono	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar estimulantes (cafeína, nicotina).</li> <li>• Evitar sestas.</li> <li>• Manter o quarto escuro e calmo.</li> <li>• Realizar exercício regular.</li> <li>• Manter um horário de sono regular.</li> </ul>
	Técnicas de controlo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ir para a cama apenas quando tiver sono.</li> <li>• Utilizar o quarto apenas para dormir.</li> <li>• Se não adormecer entre 10-20 minutos sair do quarto, retornar apenas quando sentir sono.</li> </ul>
	Técnicas de restrição do sono	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manter um horário de despertar regular.</li> <li>• Restringir um horário para ir para a cama.</li> </ul>
	Treino de relaxamento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relaxamento progressiva muscular.</li> <li>• Respiração abdominal.</li> </ul>

#### **4.2. Apneia obstrutiva do sono**

A apneia obstrutiva do sono é o distúrbio do sono mais comum relacionado com a respiração, afectando pelo menos 1%-2% das crianças, 2%-15% de adultos e mais de 20% de idosos (American Psychiatric Association, 2013).

A apneia obstrutiva do sono é causada pelo colapso transitório da faringe, impedindo o fluxo de ar entre o ambiente e os pulmões. Indivíduos com este distúrbio tendem a ressonar e a realizar pausas na respiração enquanto dormem. Durante o dia, encontram-se sonolentos e com a sensação de um sono não restaurativo. A obesidade e o sexo masculino são fatores de risco para esta doença. Este evento costuma causar redução da oxigenação do organismo e a fragmentação do sono. (American Psychiatric Association, 2013).

Existem dois tipos de interrupção respiratória característica desta síndrome: a apneia, em que os músculos e tecidos moles na garganta relaxam o que causa o bloqueio total da passagem de ar, e a hipopneia, onde a obstrução destas vias não é completa. As paragens respiratórias provocam a diminuição de oxigénio, conduzindo a um despertar transitório que se associa ao ressonar. Como consequência destes despertares, o sono torna-se fragmentado e superficial (Dempsey, Veasey, Morgan, & O'Donnell, 2010).

A importância clínica da apneia obstrutiva do sono advém das repercussões cardiovasculares visto ser um fator de risco para hipertensão arterial, sendo esse risco tanto maior, quanto maior a gravidade da doença. Tem sido descrito a associação entre a apneia obstrutiva do sono e diabetes *mellitus*, sugerindo que este distúrbio constitui um fator de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina, independentemente da obesidade, podendo estar implicado no desenvolvimento de síndrome metabólico (Rodrigues, Pinto, Nunes, & Bárbara, 2014).

#### **4.3. Narcolepsia**

A narcolepsia é um distúrbio crónico com efeitos negativos na qualidade de vida do doente. Caracteriza-se pela sonolência excessiva súbita durante o dia, alucinações hipnagógicas (durante a transição sono-vigília ocorrem alucinações intensas, visuais ou auditivas), cataplexia e/ou paralisia durante o sono (Kumar & Sagili, 2014), com uma ocorrência de pelo menos três vezes por semana durante os últimos 3 meses. (American

Psychiatric Association, 2013). Estes sintomas iniciam-se tipicamente na adolescência e persistem para a vida (Saper *et al.*, 2010).

Para os indivíduos que sofrem de narcolepsia, o sono tem início no sono REM e fragmentos deste sono intrometem-se com a vigília. Uma vez que, como vimos, durante o sono REM, os nossos músculos estão paralisados e os sonhos ocorrem, estes sintomas apresentados pela narcolepsia não são surpreendentes (National Sleep Foundation, s.d.).

A narcolepsia tem vindo a ser subdividida em 2 subgrupos: a narcolepsia com e sem cataplexia. A cataplexia consiste na perda súbita de tónus muscular, geralmente provocada por uma emoção forte (Kumar & Sagili, 2014). Esta classificação deve-se ao fato de muitos estudos demonstrarem que a diminuição dos níveis de orexinas é uma causa definitiva para a narcolepsia com cataplexia. No entanto observou-se que um número significativo de pacientes deficientes em orexinas não manifestava cataplexia, por isso, existe na ICSD-3 uma nova sub-divisão : Narcolepsia do tipo 1 e do tipo 2. A Narcolepsia do tipo 1 tem como características a cataplexia e deficiência em orexinas ou hipocretina, enquanto na do tipo 2 não se manifesta cataplexia (Sateia, 2014) .

Crê-se que a ausência de orexinas é o responsável pelos sintomas da doença. Esta deficiência leva a anormalidades no sistema do sono-vigília, com dificuldades em manter a vigília e a regular as transições entre o sono e a vigília. Os neurónios orexinérgicos, estimulam o sistema promotor da vigília e, para além disto, estão envolvidas na inibição do sono REM. Com a perda destes neurónios há uma diminuição do estado de vigília e desinibição das vias promotoras do sono, assim como transições inapropriadas do sono. Isto explica as transições frequentes entre a vigília e o sono REM (Kumar & Sagili, 2014).

Pensa-se que a perda destes neurónios tem por base mecanismos imunológicos, visto que mutações nos genes da orexina são raramente encontradas nestes indivíduos (Kumar & Sagili, 2014).

Neste distúrbio utilizam-se fármacos psico-estimulantes, de modo a promover a vigília (Sakurai, 2007). Em Portugal, o Modafinil, encontra-se autorizado para o tratamento da sonolência excessiva diurna associada a este distúrbio, visto que se considera que só neste caso os riscos compensam a sua utilização (Oswald *et al.*, 2013). O mecanismo de acção não é totalmente compreendido, no entanto pensa-se estar associado ao efeito inibidor sobre os transportadores da dopamina e noradrenalina (EMA, s.d.).

#### 4.4. *Jet lag* e trabalho por turnos

A incapacidade de sincronizar o relógio interno com o ambiente exterior, como ocorre em casos do *jet lag* e dos trabalhos por turnos, resulta numa dessincronização entre o ritmo interno biológico e o relógio solar o que resulta em consequências no sono e nos outros aspectos da saúde humana.(Zhu & Zee, 2013).

O *jet lag* encontra-se associado a viagens entre zonas com diferentes fusos horários, em que o ritmo biológico interno permanece no local de origem da viagem, sendo o ambiente externo do destino diferente, o que cria a dessincronização dos ritmos. Os sintomas do *jet-lag* incluem dificuldades em adormecer, acordar prematuramente e na altura errada do dia, sono não restaurativo e sonolência durante o dia-sintomas tendem a desaparecer assim que houver a ressincronização do indivíduo ao local onde se encontra (Porkka-Heiskanen et al., 2013). Pode levar a problemas a curto prazo, como questões de segurança relacionadas com a sonolência e défices cognitivos, bem como sintomas gastrointestinais (Kim, Lee, & Duffy, 2013).

O trabalho por turnos é muito comum em diversos serviços, com um grande número de indivíduos a trabalhar a horas à noite e com horários irregulares. Estes trabalhadores, geralmente, têm uma curta duração do sono, visto que dormem num tempo biológico inadequado e, como consequência, são incapazes de permanecer a dormir. Tendem a dormir depois do trabalho, ao contrário do que os trabalhadores diários, e assim iniciam o turno mais cansados, o que aumenta o risco a acidentes ocupacionais e motores. Se esta dessincronização for crónica podem verificar-se diversas consequências na saúde humana como o aumento de risco cardiovascular, distúrbios gastrointestinais e metabólicos, e até de alguns cancros (Kim *et al.*, 2013) . A OMS (Organização Mundial da Saúde) considera o trabalho por turnos como possível cancerígeno (World Health Organization International Agency for Research on Cancer, 2010), porque a incidência de diversos cancros, como o cancro da mama, do endométrio e da próstata aumenta nestes trabalhadores.

#### 4.5. Síndrome das pernas inquietas

A Síndrome das pernas inquietas, ou *Restless Legs Syndrome* (RLS) é um distúrbio neurológico, no qual há um desejo de movimentar as pernas ou braços, de modo a aliviar sensações desconfortáveis, como comichão ou sensação de queimadura. Os sintomas pioram quando o indivíduo se encontra em repouso, ao fim da tarde e à noite, e podem atrasar o início do sono, estando associados à fragmentação do sono e, por conseguinte, à sonolência durante o dia (American Psychiatric Association, 2013).

A causa exata do RLS ainda é desconhecida. Existe o RLS primário, que é o tipo mais comum, também é referido como RLS familiar, por ser hereditário, e RLS idiopático, por ser de causas desconhecidas. O RLS secundário encontra-se associado a certos fármacos (Santos, 2008). No entanto, em muitos pacientes, a falta de ferro parece contribuir para o RLS (Saper & Scammell, 2013).

O ferro está relacionado com sistema dopaminérgico, como co-factor da enzima tirosina-hidroxilase, de papel crucial na produção de dopamina. Foi sugerido que a redução do ferro, a nível da substância nigra, compromete a libertação da dopamina, pela reduzida expressão de uma molécula de adesão (Th1) envolvida na regulação da libertação desse neurotransmissor das vesículas sinápticas. Assim, a deficiência de ferro a nível cerebral causa uma perturbação do sistema dopaminérgico (Santos, 2008).

Os fármacos agonistas dopaminérgicos são considerados como tratamento de primeira linha (Santos, 2008) e são efetivos na diminuição dos movimentos periódicos das pernas durante o sono. Contudo, não reduzem os acordares noturnos, os quais foram associados ao aumento de ativação do sistema glutamatérgico talâmico, que provocam um aumento do estado de excitação e consequente despertar, afectando mais o sono NREM. Assim, este distúrbio pode ser a combinação entre anormalidades do sistema dopaminérgico e glutamatérgico, com o sistema dopaminérgico relacionado com os sintomas sensoriais e o glutamatérgico com a interrupção do sono (Allen, Barker, Horska, & Earley, 2013).



## CAPITULO V: FARMACOTERAPIA DO SONO

A insónia é o distúrbio de sono com maior incidência no mundo, e como consequência disso há uma maior procura de fármacos para tratamento deste distúrbio. No entanto, não devemos esquecer que o tratamento da insónia passa por 2 componentes: comportamental e farmacológica (Buysse, 2013). Abordaremos neste capítulo alguns fármacos com indicação no tratamento da insónia.

### 5.1. Fármacos Hipnóticos

Um fármaco hipnótico tem como função induzir o sono (Trevor & Way, 2008). Na escolha destes fármacos, é importante ter em conta aspetos relacionados com a segurança e, por isso exige-se uma avaliação sobre os efeitos residuais no dia seguinte, o potencial para o abuso, a tolerância e a dependência do medicamento (Lieberman, 2007).

O fármaco escolhido deve proporcionar um início do sono rápido e de duração suficiente, com efeitos de ressaca mínimos (sonolência, disforia, depressão mental ou motora no dia seguinte) (Trevor & Way, 2008).

#### 5.1.1. Benzodiazepinas e Fármacos Não Benzodiazepínicos

As benzodiazepinas foram consideradas como a base do tratamento da insónia antes da década de 1990, devido à sua segurança relativa no uso a curto prazo (comparativamente a outros agentes disponíveis na época). Atualmente, ainda são prescritos para o tratamento da insónia, contudo a sua utilização tem vindo a diminuir, devido a preocupações sobre o seu abuso e dependência, comprometimento a nível cognitivo e psicomotor e devido aos efeitos residuais no dia seguinte (ressaca) (Lieberman, 2007).

As benzodiazepinas são eficazes como ansiolíticos e hipnóticos e, algumas apresentam propriedades anticonvulsivantes (ex. diazepam) (Oswald et al., 2013). Podem ser classificadas de acordo com o seu perfil farmacocinético, baseado no seu tempo de semi-vida: ação curta (< 6 horas), ação intermédia (6-4 horas), e longa duração ( $\geq$  24 horas) (Mihic & Harris, 2011). Distinguem-se entre si, principalmente, pela diferente seletividade nos receptores GABA-A, recetor ionotrópico do GABA, que poderão

explicar o efeito mais sedativo ou mais hipnótico de algumas benzodiazepinas (Oswald et al., 2013).

Estes fármacos potenciam a efetividade da via GABAérgica promotora de sono, ligam-se a componentes moleculares do receptor ionotrópico GABA-A (Trevor & Way, 2008), promovendo a hiperpolarização das células onde atuam, favorecendo a abertura dos canais de cloro e inibindo a geração do potencial de ação (Szabadi, 2006). Estes receptores são constituído por 5 subunidades, existindo 19 subunidades diferentes das famílias  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ,  $\rho$  (Lieberman, 2007). O efeito hipnótico é mediado apenas pelos receptores que contêm a subunidade  $\alpha 1$ , que se encontram no córtex cerebral, hipotálamo e tálamo, portanto, áreas-alvo das vias promotoras do sono, como vimos no Capítulo II (Szabadi, 2006). Contudo, as benzodiazepinas podem ligar-se receptores que contenham outras sub-unidades como  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  e  $\alpha 5$  (Lieberman, 2007).

Indivíduos com dificuldades em adormecer beneficiam de hipnóticos de semi-vida curta, já os que apresentam dificuldade em manter o sono beneficiam de fármacos com uma semi-vida mais prolongada (Buysse, 2013). A dependência ocorre mais frequentemente com os compostos benzodiazepínicos de curta duração, a sensação de ressaca no dia seguinte ocorre maioritadamente com as benzodiazepinas de longa duração, embora também sejam observados com a administração de agentes de ação intermédia (Lieberman, 2007).

As Benzodiazepinas com indicação para tratamento a curto prazo da insónia, comercializadas em Portugal são: Brotizolam, Estazolam, Flurazepam, Loprazolam, Lorazepam, Midazolam, Temazepam e Triazolam (Direção-Geral da Saúde, 2015).

Tabela 5- Características das benzodiazepinas. (Adaptado de Buysse,2013; Infarmed, 2009; Infarmed, 2012; Infarmed,2013; Infarmed, 2014).

Princípio ativo	Nome Comercial	Tempo Semi-vida (horas)	Dose usual em adultos
Triazolam	Halcion®	1,5 a 5,5	0,125mg-0,25mg ao deitar Máximo por dia: 0,5mg
Brotizolam	Lendormin®	3 -8	0,25 mg ao deitar
Estazolam	Kainever®	10-24	1 mg ao deitar. 2 mg se necessário
Flurazepam	Dalmadorm® Morfex®	2,3	15 mg ao deitar Se necessário 30 mg
Loprazolam	Dormonoct®	8	1 mg ao deitar
Lorazepam	Ansilor® Lorsedal® Lorenin®	10-20	2-4 mg ao deitar
Midazolam	Dormicum ®	1,5-2,5	7,5 mg - 15 mg
Temazepam	Normison®	8-22	10-20 mg ao deitar

Foram desenvolvidos novos fármacos hipnóticos, não benzodiazepínicos, que actuam selectivamente na subunidade  $\alpha 1$  (Szabadi, 2006). São conhecidos como análogos das benzodiazepinas e tendo esta alta especificidade, apresentam um efeito mais hipnótico do que os anteriores (Buysse, 2013), razão pelo qual os mais prescritos como tratamento da insónia (Laudon & Frydman-Marom, 2014).

O Zolpidem é o hipnótico provavelmente mais prescrito em todo o mundo (Sukys-Claudino, Moraes, Tufik, & Poyares, 2010). Tem um tempo de semi-vida de 2,4 horas, sem metabolitos ativos. Existe com duas formulações, a de libertação imediata e de libertação prolongada, de modo a manter as concentrações plasmáticas ao longo da noite, para melhor manutenção do sono. Encontra-se indicado para a rápida indução do sono, com algum efeito na consolidação do sono (Sukys-Claudino *et al.*, 2010).

A Zaleplona tem uma semi-vida ultra-curta (0,9 horas) e a sua ligação ao recetor GABA-A é semelhante ao Zolpidem. Encontra-se indicada então, para a indução rápida do sono, mas tem pouco efeito na sua manutenção (Sukys-Claudino *et al.*, 2010)

Zolpiclona difere do zolpidem por apresentar uma semi-vida maior (5,3 horas) e ser menos seletiva, atuando nas sub-unidades  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  dos recetores GABA-A. Induz maior potencial de sonolência residual pela manhã e alterações semelhantes aos compostos benzodiazepínicos (Sukys-Claudino *et al.*, 2010)

Em Portugal só se encontra disponível o Zolpidem de libertação imediata (Cymeron® e Stilnox®), em que a posologia usual é de 10 mg ao deitar (Oswald et al., 2013).

De acordo com a Direção-Geral da Saúde, as benzodiazepinas e fármacos análogos têm indicação no tratamento da insónia quando esta assume caráter patológico, não devendo ser utilizadas no tratamento sintomático de insónias ligeiras a moderadas. O tratamento deve ser iniciado com a dose mínima eficaz e apenas com um destes fármacos. Preconiza-se um tratamento com duração máxima de 4 semanas, sendo que em certos casos este período pode-se prolongar, não sem antes ocorrer a reavaliação do caso em consulta especializada. Logo que seja evidente a remissão da sintomatologia clínica, deverá ser iniciada a descontinuação destes fármacos, a qual deverá ser realizada de forma lenta e progressiva, nunca subitamente, de modo a evitar a síndrome de privação (insónia rebound) (Direção-Geral de Saúde, 2015).

A prescrição destes fármacos não deve ocorrer caso existir abuso de álcool ou outras substâncias, Miastenia Gravis, insuficiência respiratória grave, apneia do sono e insuficiência hepática grave. A sua utilização pode estar associada a défices cognitivos, nomeadamente a a amésia retrógrada, diminuição da vigília e confusão mental. Deve-se ter em atenção o risco de interferir com funções psico-motoras e risco de quedas (especialmente nos idosos) (Direção-Geral de Saúde, 2015).

### 5.1.2. Melatonina e Agonistas

A melatonina é considerada um suplemento nutricional, no entanto a administração de melatonina em doses específicas e em altura adequada melhora a qualidade e quantidade do sono dos trabalhadores nocturnos, reduz sintomas de jet lag e melhora o sono depois das viagens (Morgenthaler *et al.*, 2007).

Como vimos no Capítulo II, a melatonina aumenta no período de escuridão e regula o ciclo sono-vigília. O seu nível endógeno diminui com o avançar da idade, o que constitui uma causa para a queixa de má qualidade de sono nos idosos (Laudon & Frydman-Marom, 2014). A semi-vida ultra-curta da melatonina (0,5-0,8 horas) limita o seu uso no tratamento da insónia (Sukys-Claudino *et al.*, 2010). Contudo o Circadin®, melatonina de libertação prolongada foi licenciado na União Europeia, em 2007, sendo aprovado pela *European Medicines Agency* (EMA) (Laudon & Frydman-Marom, 2014)

e consta no Prontuário Terapêutico (2013), sendo portanto utilizado em Portugal. É utilizado em monoterapia, no tratamento a curto prazo da insónia caracterizada pela má qualidade do sono, em doentes com idade igual ou superior a 55 anos. Recomenda-se uma dosagem de 2 mg, uma vez ao dia durante três semanas (Oswald *et al.*, 2013). O Circadin® foi concebido para mimetizar o padrão de libertação da melatonina endógena, ao libertar melatonina de forma gradual durante 8-10 horas e tem sido demonstrada uma melhoria não só na latência do sono mas também na qualidade do sono e qualidade de vida, sem sintomas de abstinência após a sua descontinuação (Laudon & Frydman-Marom, 2014).

O Ramelteon, é outro agente hipnótico (Trevor & Way, 2008), um agonista selectivo do recetores de melatonina MT1 e MT2. É considerado uma boa alternativa a induzirem o sono fisiológico na insónia e nos distúrbios relacionados com o ritmo circadiano (Laudon & Frydman-Marom, 2014). Foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA, 2008) em 2005, sendo utilizado nos EUA e no Japão no tratamento da insónia por dificuldade em iniciar o sono. O Ramelteon não desencadeia efeitos residuais no dia seguinte, em termos de efeitos psicomotores, memória, humor, sentimentos, estado de alerta e concentração, nem causa dependência (Laudon & Frydman-Marom, 2014). Por isso, parece ser uma boa opção para pacientes com história prévia de abuso e em pacientes idosos (Sukys-Claudino *et al.*, 2010). Contudo, não se encontra disponível em Portugal.

### 5.1.3. Antagonista dos Recetores de Orexina

As orexinas (ver Capítulo II) são importantes em promover a vigília e o sono. A sua falta é causa para a narcolepsia (caracterizada pelo desejo incontrolável em dormir). Por esse motivo, os fármacos antagonistas dos recetores de orexinas são uma nova classe em desenvolvimento para o tratamento da insónia.

Em 2014 (13 de Agosto) foi aprovado pela FDA o Suvorexant (Belsomra®), um fármaco antagonista duplo dos recetores de orexina 1 e 2 (*dual orexin receptor antagonist*, DORA). É recomendado na dificuldade em adormecer e permanecer no sono, o efeito adverso mais comum é a sonolência durante o dia (Food and Drug Administration, 2014). Contudo, pode provocar pensamentos e comportamentos anormais, como alucinação e agitação, perda de memória, ansiedade, paralisia do sono ou

fraqueza temporária das pernas que pode acontecer de dia ou à noite (Merck Sharp & Dohme, 2015) .

#### 5.1.4. Outros Fármacos

A libertação de histamina do TMN promove a vigília através dos recetores H1 (Yu *et al.*, 2014). Os anti-histamínicos de primeira geração bloqueiam os receptores de histamina H1, presentes no cérebro, provocando sedação e, alguns deles são utilizados como indutores do sono (Szabadi, 2006). Os fármacos anti-histamínicos mais recentes, não apresentam este efeito visto não atravessarem a barreira hematoencefálica. (Carlson, 2009). A FDA aprovou 2 anti-histamínicos, não sujeitos a receita médica, para serem utilizados como hipnóticos, são eles a difenidramina e a doxilamina . (Food and Drug Administration, 2015).

A FDA aprovou também um fármaco antidepressivo, a Doxepina, em doses de 3-6 mg por dia para tratamento da insónia. Este fármaco é um antidepressivo tricíclico, e, nestas doses apresenta um efeito selectivo no recetor de histamina H1 (Buysse, 2013). Tem demonstrando ser eficaz e seguro e bem tolerado, produzindo uma melhora significativa do sono, sem efeitos residuais ou comprometimento da memória no dia seguinte (Sukys-Claudino *et al.*, 2010). No entanto, este medicamento encontra-se revogado em Portugal (Infarmed, 2015).

Em Portugal existem formulações de valeriana licenciadas como medicamentos, e outras comercializadas sem qualquer licença. As formulações existentes no Prontuário terapêutico (2013) são os Valdisperts, Valeriana Arko, Xonkor e Livetan, tudo medicamentos não sujeitos a receita médica (Oswald *et al.*, 2013) A raiz da valeriana é nativa da Europa, América do Norte e Ásia, e possui propriedades sedativas, hipnóticas e ansiolíticas. Os extratos desta planta parecem ter afinidade para o recetor GABA-A (Nunes & Sousa, 2011), no entanto o mecanismo de acção não se encontra bem elucidado (Oswald *et al.*, 2013). A valeriana parece ter algum efeito na insónia ligeira a moderada (Nunes & Sousa, 2011). No entanto foram reportados casos de hepatotoxicidade nos medicamentos com esta base (Lieberman, 2007).

A farmacoterapia é um método frequentemente utilizado para tratar a insónia, no entanto pode conduzir a uma insónia iatrogénica, visto que o seu uso crónico condiciona

o indivíduo em desenvolver capacidades adequadas para lidar com esta patologia (Serra, 2006).

Alguns fármacos como barbitúricos, hidrato de cloral embora aprovados não são recomendados devido ao seu elevado risco de toxicidade (Buysse, 2013). Para além destes, os médicos prescrevem outros antidepressivos, antipsicóticos e anticonvulsivos *off-label* em indivíduos com comorbilidades (Buysse, 2013).



## CONCLUSÃO

O sono é dependente de múltiplas conexões neuronais, envolvendo diversos neurotransmissores. Esta complexidade torna difícil a sua compreensão e, por isso ainda estamos longe de entender todas as suas funções e mecanismos.

As obrigações familiares, sociais e laborais ocupam grande parte das nossas vidas, motivo pelo qual tendemos a ter cada vez menos disponibilidade para o sono. O stress decorrente destas obrigações, bem como as tecnologias presentes no nosso dia-a-dia também têm um impacto negativo no sono.

O sono insuficiente a curto prazo provoca consequências negativas durante o dia, como a falta de atenção, mau humor e sonolência, assim como um aumento da propensão a erros, pelo que se reflete negativamente na qualidade de vida. Acresce ao exposto que a curta duração do sono por longos períodos, pode ainda causar sérios problemas a nível cognitivo, endócrino e metabólico, cardiovascular, e imunitário, tendo sido relacionado também como possível causa para distúrbios neurológicos (doença de Alzheimer) e fator de agravamento de outros (esclerose múltipla) e a uma diminuição da longevidade.

Face à tendência mundial para o aumento da prevalência da população idosa e obesa, tudo leva a crer que se verificará um aumento das perturbações do sono (Ferrie *et al.*, 2011).

Por isso, ao nível dos cuidados de saúde é preciso saber identificar as patologias do sono, assim como as possíveis causas da falta deste (como depressão, ou toma de um medicamento causador de insónia) com vista ao seu tratamento correcto. É também preciso ter em atenção que a falta de sono, pode igualmente ser causadora de outros problemas, como a hipertensão e diabetes, devendo por isso questionar-se sobre os hábitos de sono do indivíduo.

É preciso sensibilizar as pessoas para os bons hábitos do sono. Por outro lado a adoção dos bons comportamentos do sono pode não se afigurar suficiente para resolver a insónia, tendo por isso de se recorrer a um tratamento farmacológico. A este propósito, é de sublinhar que uma maior compreensão dos mecanismos complexos do sono permitem desenvolver outras terapêuticas, como é o caso recente da nova classe de fármacos antagonistas dos recetores de orexinas.

Concluindo, podemos considerar que a principal função do sono é permitir um estado saudável de vigília, sendo para isso necessária uma maior sensibilização para a sua importância e consequências negativas da sua falta. É necessário continuar as investigações para uma melhor compreensão da sua regulação e funções.

..

**BIBLIOGRAFIA**

- Adolphs, R. (2015). The unsolved problems of neuroscience. *Trends in Cognitive Sciences*, 1–3. doi: 10.1016/j.tics.2015.01.007.
- Allen, R., Barker, P., Horska, A., & Earley, C. (2013). Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome increased and related to disturbed sleep. *Neurology*, 80(22), 2028–2034. doi: 10.1212/WNL.0b013e318294b3f6.
- American Academy of Sleep Medicine. (2014). *International Classification of Sleep Disorders* (3<sup>a</sup> Edição). Darien: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Arlington (5<sup>a</sup> Edição). Washington: American Psychiatric Publishing.
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. (2016). Brain Rhythms and Sleep. In *Neuroscience: Exploring the Brain* (4<sup>a</sup> Edição, pp. 645–681). Wolters Kluwer.
- Bellesi, M., Pfister-Genskow, M., Maret, S., Keles, S., Tononi, G., & Cirelli, C. (2013). Effects of sleep and wake on oligodendrocytes and their precursors. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(36), 14288–300. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5102-12.2013.
- Benington, J. H., & Heller, H. C. (1995). Restoration of Brain Energy Metabolism as the Function of Sleep. *Progress in Neurobiology*, 45, 347–360. doi: 10.1016/0301-0082(94)00057-O.
- Berry, R., & Wagner, M. (2015). Evaluation of Insomnia. In *Sleep Medicine Pearls* (3<sup>a</sup> Edição, pp. 584–598). Elsevier Saunders.
- Borbély, A. A. (1982). A two process model of sleep regulation. *Hum. Neurobiol.*, 1, 195–204.
- Borbély, A. A., & Achermann, P. (1999). Sleep Homeostasis and Models of Sleep Regulation. *Journal of Biological Rhythms*, 559–568. doi: 10.1016/B0-72-160797-7/50040-9.
- Brzezinski, A. (1997). Melatonin in humans. *The New England Journal of Medicine*.
- Buysse, D. J. (2013). Insomnia. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 309(7), 706–716. doi: 10.1001/jama.2013.193.Insomnia.

- Calvin, A. D., Covassin, N., Kremers, W. K., Adachi, T., Macedo, P., Albuquerque, F. N., Somers, V. K. (2014). Experimental Sleep Restriction Causes Endothelial Dysfunction in Healthy Humans. *Journal of the American Heart Association*, 3(6), 1–7. doi: 10.1161/JAHA.114.001143.
- Cappuccio, F. P., Cooper, D., Delia, L., Strazzullo, P., & Miller, M. A. (2011). Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *European Heart Journal*, 32(12), 1484–1492. doi: 10.1093/eurheartj/ehr007.
- Carlson, N. (2009). *Physiology of Behavior* (10ª Edição). Allyn & Bacon.
- Carskadon, M. a., & Dement, W. C. (2011). Monitoring and staging human sleep. In *Principles and practice of sleep medicine* (5ª Edição). M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement. doi: 10.1016/B978-1-4160-6645-3.00002-5.
- Cohen, S., Doyle, W. J., Alper, C. M., Janicki-Deverts, D., & Turner, R. B. (2009). Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Archives of Internal Medicine*, 169(1), 62–67. doi: 10.1001/archinternmed.2008.505.
- Dash, M. B., Bellesi, M., Tononi, G., & Cirelli, C. (2013). Sleep /wake dependent changes in cortical glucose concentrations. *Journal of Neurochemistry*, (124), 79–89.
- Dempsey, J., Veasey, S., Morgan, B., & O'Donnell, C. (2010). Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol. Rev.*, 90(1), 47–112.
- Dettoni, J. L., Consolim-Colombo, F. M., Drager, L. F., Rubira, M. C., Cavasin de Souza, S. B. P., Irigoyen, M. C., Lorenzi-Filho, G. (2012). Cardiovascular effects of partial sleep deprivation in healthy volunteers. *Journal of Applied Physiology*, 113(2), 232–236. doi: 10.1152/jappphysiol.01604.2011.
- Dinges, D. F., Pack, F., Williams, K., Gillen, K. a, Powell, J. W., Ott, G. E., Pack, a I. (1997). Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*, 20(4), 267–277.
- Direção-Geral da Saúde. (2011). *Norma 055/2011*. Lisboa. Atualizada a 21/01/2015.
- Dumay, N. (2015). Sleep not just protects memories against forgetting, it also makes them more accessible. *Cortex*, 4–11. doi: 10.1016/j.cortex.2015.06.007.

- EMA. (n.d.). *Anexo II- Conclusões Científicas e Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo apresentados pela EMA*. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/Referrals\\_document/Modafinil\\_31/WC500096080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500096080.pdf).
- Ferrie, J. E., Kumari, M., Salo, P., Singh-Manoux, a., & Kivimaki, M. (2011). Sleep epidemiology--a rapidly growing field. *International Journal of Epidemiology*, 40(6), 1431–1437. doi: org/10.1093/ije/dyr203.
- Freedman, M., Lucas, R., Soni, B., Schantz, M., Muñoz, M., Gray, Z., & Foster, R. (1999). Regulation of mammalian circadian behaviour by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors, 284(April), 502–504.
- Food and Drug Administration. (2005). *NDA 21-782 ROZEREM (ramelteon) - Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)*. Deerfield. Atualizado em outubro de 2008.
- Food and Drug Administration. (2014). FDA approves new type of sleep drug, Belsomra. [Consultado a 20 de outubro de 2015]. Disponível em <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm409950.htm>.
- Food and Drug Administration. (2015). Sleep Disorder (Sedative-Hypnotic) Drug Information. [Consultado a 20 de outubro de 2015]. Disponível em <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm101557.htm>.
- Froy, O. (2010). Metabolism and circadian rhythms - Implications for obesity. *Endocrine Reviews*, 31(1), 1–24. doi: 10.1210/er.2009-0014.
- Fuller, P. M., Gooley, J. J., & Saper, C. B. (2006). Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback. *Journal of Biological Rhythms*, 21(6), 482–493. doi: 10.1177/0748730406294627.
- Gangwisch, J. E., Heymsfield, S. B., Boden-Albala, B., Buijs, R. M., Kreier, F., Pickering, T. G., ... Malaspina, D. (2006). Short sleep duration as a risk factor for hypertension: Analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension*, 47(5), 833–839. doi: 10.1161/01.HYP.0000217362.34748.e0.

- Gomes, M., Quinhones, M. S., & Engelhardt, E. (2010). Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos Neurophysiology of sleep and pharmacotherapeutic aspects of their disorders. *Rev Bras Neurol*, 46(1), 5–15.
- Grandner, M. a., Hale, L., Moore, M., & Patel, N. P. (2010). Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Medicine Reviews*, 14(3), 191–203. doi: org/10.1016/j.smr.2009.07.006.
- Hobson, J. A. (2005). Sleep is of the brain, by the brain and for the brain. *Nature*, 437(7063), 1254–1256. doi: 10.1038/nature04283.
- Hirshkowitz, M., Whiton, K., Albert, S. M., Alessi, C., Bruni, O., DonCarlos, L., ... Adams Hillard, P. J. (2015). National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*, 1(1), 40–43. doi: 10.1016/j.sleh.2014.12.010.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. F. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules Terminology and Technical Specifications*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine.
- Infarmed (2015). Infomed - Base de Dados de Medicamentos de Uso humano: Doxepina. [Consultado a 10 de outubro de 2015]. Disponível em <https://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>.
- Infarmed (2009). Resumo das características do medicamento (RCM)-Dormonoct. Disponível no Infomed em [www.infarmed.com](http://www.infarmed.com).
- Infarmed (2012). Resumo das Características do Medicamento (RCM)- Lendormin. Disponível no Infomed em [www.infarmed.com](http://www.infarmed.com).
- Infarmed. (2013). Resumo das características do medicamento (RCM)- Halcion. Disponível no Infomed em [www.infarmed.com](http://www.infarmed.com).
- Infarmed. (2014). Resumo das características do medicamento (RCM) - Dormicum. Disponível no Infomed em [www.infarmed.com](http://www.infarmed.com).
- Jones, B. E. (2005). From waking to sleeping: Neuronal and chemical substrates. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(11), 578–586. doi: 10.1016/j.tips.2005.09.009.

- Jung, C., Melanson, E., Frydendall, E., Perreault, L., Eckel, R., & Wright, K. (2011). Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans. *The Journal of Physiology*, *1*(589), 235–244.
- Kim, M. J., Lee, J. H., & Duffy, J. F. (2013). Circadian Rhythm Sleep Disorders. *J Clin Outcomes Manag.*, *20*(11), 513–528.
- King, C. R., Knutson, K. L., Rathouz, P. J., Sidney, S., Liu, K., & Lauderdale, D. S. (2008). Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *300*(24), 2859–2866. doi: 10.1001/jama.2008.867.
- Konadhode, R. R., Pelluru, D., & Shiromani, P. J. (2015). Neurons containing orexin or melanin concentrating hormone reciprocally regulate wake and sleep. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *8*(January), 1–9. doi: 10.3389/fnsys.2014.00244.
- Kreutzmann, J., Havekes, R., Abel, T., & Meerlo, P. (2015). Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function. *Neuroscience*. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.053.
- Kumar, S., & Sagili, H. (2014). Etiopathogenesis and Neurobiology of Narcolepsy : A Review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, *8*(2), 190–195.
- Laposky, A., Bass, J., Kohsaka, A., & Turek, F. W. (2008). Sleep and circadian rhythms: Key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS Letters*, *582*(1), 142–151. doi: 10.1016/j.febslet.2007.06.079.
- Laudon, M., & Frydman-Marom, A. (2014). Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(9), 15924–15950. doi: 10.3390/ijms150915924.
- LeGates, T., Fernandez, D., & Hattar, S. (2014). Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nature Reviews. Neuroscience*, *15*(7), 443–54. doi: 10.1038/nrn3743.
- Lieberman, J. (2007). Update on the safety considerations in the management of insomnia with hypnotics: incorporating modified-release formulations into primary care. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, *9*(1), 25–31.

- Lin, J. S., Anaclet, C., Sergeeva, O. a., & Haas, H. L. (2011). The waking brain: An update. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68(15), 2499–2512. doi: 10.1007/s00018-011-0631-8.
- Lu, J., Sherman, D., Devor, M., & Saper, C. B. (2006). A putative flip–flop switch for control of REM sleep. *Nature*, 441(7093), 589–594. doi: 10.1038/nature04767.
- Markwald, R. R., Melanson, E. L., Smith, M. R., Higgins, J., Perreault, L., Eckel, R. H., & Wright, K. P. (2013). Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(14), 5695–700. doi: 10.1073/pnas.1216951110.
- Masri, S., & Sassone-Corsi, P. (2013). The circadian clock: a framework linking metabolism, epigenetics and neuronal function. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(1), 69–75. doi: org/10.1038/nrn3393.
- Mastin, L. (2013). Sleep Cycles. [Consultado a 9 de Outubro de 2015]. Disponível em [http://www.howsleepworks.com/types\\_cycles.html](http://www.howsleepworks.com/types_cycles.html)
- McCarley, R., & Sinton, C. (2008). Neurobiology of sleep and wakefulness. *Scholarpedia*, 3(4), 3313. doi: 10.4249/scholarpedia.3313.
- Merck Sharp & Dohme. (2015). About BELSOMRA. [Consultado a 20 de outubro de 2015]. Disponível em <http://www.belsomra.com/how-belsomra-works/>
- Mihic, S., & Harris, R. (2011). Hypnotics and Sedatives. In *The pharmacologic basis of therapeutics* (12<sup>a</sup> Edição, pp. 401–428). McGraw Hill.
- Miller, M. A, & Cappuccio, F. P. (2007). Inflammation, sleep, obesity and cardiovascular disease. *Current Vascular Pharmacology*, 5(2), 93–102. doi: 10.2174/157016107780368280.
- Moore, R. Y. (2007). Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Medicine*, 8(SUPPL. 3), 27–33. doi: 10.1016/j.sleep.2007.10.003.
- Morgenthaler, T., Lee-Chiong, T., Alessi, C., Friedman, L., Aurora, R., Boehlecke, B., Zak, R. (2007). Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*, 30(11), 1445–1459.

- Moruzzi, G., & Magoun, H.. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EGG. *Electroencephalogr.Clin.Neur.*, (50), 455–73.
- National Sleep Foundation. (2009). Aging and Sleep.[Consultado a 25 de outubro de 2015]. Disponível em <https://sleepfoundation.org/sleep-topics/aging-and-sleep>.
- National Sleep Foundation. (n.d.). Children and Sleep. [Consultado a 22 de outubro de 2015]. Disponível em <https://sleepfoundation.org/sleep-topics/children-and-sleep>.
- National Sleep Foundation. (n.d.). Narcolepsy and Sleep. [Consultado a 10 de outubro de 2015]. Disponível em <https://sleepfoundation.org/sleep-disorders-problems/narcolepsy-and-sleep>
- Nohara, K., Yoo, S.-H., & Chen, Z. (Jake). (2015). Manipulating the Circadian and Sleep Cycles to Protect Against Metabolic Disease. *Frontiers in Endocrinology*, 6(March), 1–12. doi: 10.3389/fendo.2015.00035.
- Nunes, A., & Sousa, M. (2011). Utilização da Valeriana nas Perturbações de Ansiedade e do Sono: Qual a melhor evidência? *Acta Medica Portuguesa*, 24, 961–966.
- Oswald, W., Caramona, M., Afonso, E., Gonçalves, J., Macedo, T., Pinheiro, R., ... Teixeira, A. (2013). *Prontuário Terapeutico - 11*. INFARMED.
- Pace-Schott, E. F., & Hobson, J. A. (2002). The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(8), 591–605. doi: 10.1038/nrn895.
- Pepin, J. L., Borel, A. L., Tamisier, R., Baguet, J. P., Levy, P., & Dauvilliers, Y. (2014). Hypertension and sleep: Overview of a tight relationship. *Sleep Medicine Reviews*, 18(6), 509–519. doi: 10.1016/j.smrv.2014.03.003.
- Petit, J.-M., Burlet-Godinot, S., Magistretti, P. J., & Allaman, I. (2015). Glycogen metabolism and the homeostatic regulation of sleep. *Metabolic Brain Disease*, 30(1), 263–279. doi: 10.1007/s11011-014-9629-x.
- Porkka-Heiskanen, T., & Kalinchuk, A. V. (2011). Adenosine, energy metabolism and sleep homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 15(2), 123–135. doi: 10.1016/j.smrv.2010.06.005.

- Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R. E., Thakkar, M., Bjorkum, A. A., Greene, W., & Mccarley, R. W. (1997). Adenosine : A Mediator of the Sleep-Inducing. *Science*, 276, 1265–1268.
- Porkka-Heiskanen, T., Zitting, K.-M., & Wigren, H.-K. (2013). Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiologica*, 208(4), 311–328. doi: 10.1111/apha.12134.
- Provencio, I., Rodriguez, I. R., Jiang, G., Hayes, W. P., Moreira, E. F., & Rollag, M. D. (2000). A novel human opsin in the inner retina. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(2), 600–605.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W., LaMantia, A., & White, L. (2011). *Neuroscience* (5ª Edição). Sinauer Associates.
- Rechtschaffen, a. (1998). Current perspectives on the function of sleep. *Perspectives in Biology and Medicine*, 41(3), 359–390. doi: 10.1353/pbm.1998.0051.
- Reimund, E. (1994). The free radical flux theory of sleep. *Medical Hypotheses*, 43(4), 231–233. doi: 10.1016/0306-9877(94)90071-X.
- Rodrigues, A., Pinto, P., Nunes, B., & Bárbara, C. (2014). *Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. Um estudo da Rede Médicos-Sentinela*. Lisboa.
- Rodrigues, M., Nina, S., & Matos, L. (2014). Como dormimos?-Avaliação da qualidade do sono em cuidados de saúde primários. *Rev Port Med Geral Fam*, 30, 16–22.
- Sakurai, T. (2007). The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(3), 171–181. doi: 10.1038/nrn2092.
- Santos, B. (2008). Síndrome das pernas inquietas. *Acta Médica Portuguesa*, 21(4), 359–366. doi: 10.4181/RNC.2004.12.18.
- Saper, C. B., Chou, T. C., & Scammell, T. E. (2001). The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends in Neurosciences*, 24(12), 726–731. doi : 10.1016/S0166-2236(00)02002-6.
- Saper, C. B., Fuller, P. M., Pedersen, N. P., Lu, J., & Scammell, T. E. (2010). Sleep State Switching. *Neuron*, 68(6), 1023–1042. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.032.

- Saper, C. B., & Scammell, T. E. (2013). Emerging therapeutics in sleep. *Annals of Neurology*, *74*(3), 435–40. doi: 10.1002/ana.24000.
- Saper, C. B., Scammell, T. E., & Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, *437*(7063), 1257–1263. doi: 10.1038/nature04284.
- Sateia, M. J. (2014). *International Classification of Sleep Disorders-Third Edition*. *CHEST Journal*, *146*(5), 1387. doi: 10.1378/chest.14-0970.
- Scammell, T. E., Gerashchenko, D. Y., Mochizuki, T., McCarthy, M. T., Estabrooke, I. V., Sears, C. a., ... Hayaishi, O. (2001). An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience*, *107*(4), 653–663. doi: 10.1016/S0306-4522(01)00383-9.
- Sejnowski, T. J., & Destexhe, A. (2000). *Why do we sleep? Brain Research* (Vol. 886).
- Serra, J. (2006). Terapêutica farmacológica da insónia. *Revista Portuguesa de Clinica Geral*, 625–632.
- Sexton-Radek, K. (2013). A Look at Worldwide Sleep Disturbance. *Journal of Sleep Disorders & Therapy*, *02*(03), 2–4. doi: 10.4172/2167-0277.1000115.
- Sherin, J. E., Shiromani, P. J., McCarley, R. W., & Saper, C. B. (1996). Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science (New York, N.Y.)*, *271*(5246), 216–219. doi: 10.1126/science.271.5246.216.
- Siegel, J. M. (2003). Why we sleep: The reasons that we sleep are gradually becoming less enigmatic. *Scientific American*, *289*(November), 92–97.
- Siegel, J. M. (2009). Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nature Reviews. Neuroscience*, *10*(10), 747–53. doi: 10.1038/nrn2697.
- Society for Neuroscience. (2013). Sleep Boosts Production of Brain Support Cells.[Consultado a 20 de setembro de 2015]. Disponível em <http://www.sfn.org/Press-Room/News-Release-Archives/2013/SLEEP-BOOSTS-PRODUCTION-OF-BRAIN-SUPPORT-CELLS>
- Spiegel, K., Leproult, R., & Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, *354*(9188), 1435–1439. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.

- Spiegel, K., Sheridan, J. F., & Cauter, E. Van. (2002). Effect of sleep deprivation on response to immunization. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*.
- Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P., & Cauter, E. Van. (2004). Brief Communication : Sleep Curtailment in Healthy Young Men Is Associated with Decreased Leptin Levels , Elevated Ghrelin Levels , and Increased Hunger Appetite. *Annals of Internal Medicine*, *141*, 846–851.
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, *437*(7063), 1272–1278. doi: 10.1038/nature04286.
- Stickgold, R., & Walker, M. P. (2013). Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. *Nature Neuroscience*, *16*(2), 139–45. doi: 10.1038/nn.3303.
- Sukys-Claudino, L., Dos Santos Moraes, W. A., Tufik, S., & Poyares, D. (2010, Setembro). Novos sedativos hipnóticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *32*, 288–293. doi: 10.1590/S1516-44462010000300014.
- Szabadi, E. (2006). Drugs for sleep disorders: mechanisms and therapeutic prospects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(6), 761–766. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02680.x.
- Taheri, S., Lin, L., Austin, D., Young, T., & Mignot, E. (2004). Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Medicine*, *1*(3), 210–217. doi: 10.1371/journal.pmed.0010062.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the Price of Plasticity : From Synaptic and Cellular Homeostasis and Integration. *Neuron* *81*. Elsevier.
- Trevor, A., & Way, W. (2008). Fármacos sedativo-hipnóticos. In *Farmacologia básica e clínica* (10ª Edição., pp. 309–322). Mc Graw Hill.
- Van Cauter, E., Holmbäck, U., Knutson, K., Leproult, R., Miller, A., Nedeltcheva, A., ... Spiegel, K. (2007). Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Hormone Research*, *67*(SUPPL. 1), 2–9. doi: 10.1159/000097543.
- Von Economo, C. (1930). Sleep as a problem of localization. *J.Nerv.Ment. Dis.*, (71), 249–259.

- Vorster, A. P., & Born, J. (2014). Sleep and memory in mammals, birds and invertebrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *50*, 103–119.
- World Health Organization International Agency for Research on Cancer. (2010). Painting, firefighting and shiftwork. In *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, vol. 98 (pp. 561–764). Geneva, Switzerland.
- Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M.,...Nedergaard, M. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, N.Y.)*, *342*(6156), 373–7. doi: 10.1126/science.1241224.
- Yaggi, H. K., Araujo, A. B., & McKinlay, J. B. (2006). Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *29*(3), 657–661. doi: 10.1016/j.sleep.2008.09.016.
- Yu, X., Zecharia, A., Zhang, Z., Yang, Q., Yustos, R., Jager, P., ... Wisden, W. (2014). Circadian Factor BMAL1 in Histaminergic Neurons Regulates Sleep Architecture. *Current Biology*, *24*(23), 2838–2844. doi: 10.1016/j.cub.2014.10.019.
- Zhang, J., Zhu, Y., Zhan, G., Fenik, P., Panossian, L., Wang, M. M., ... Veasey, S. (2014). Extended wakefulness: compromised metabolics in and degeneration of locus ceruleus neurons. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *34*(12), 4418–31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5025-12.2014.
- Zhu, L., & Zee, P. (2013). Circadian rhythm sleep disorders, *30*(4), 1167–1191. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.08.021.Secreted.