

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Abordagem terapêutica dos distúrbios do
sono: recentes avanços farmacológicos**

Inês Margarida Simões Vaz

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Abordagem terapêutica dos distúrbios do sono: recentes avanços farmacológicos

Inês Margarida Simões Vaz

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Doutora Cristina Sampayo, Professora auxiliar

2017

Resumo

Os distúrbios do sono estão entre os problemas de saúde pública mais comuns, sendo responsáveis por uma diminuição significativa da qualidade de vida dos indivíduos afetados. Existe uma enorme diversidade de distúrbios do sono, sendo a insónia o mais frequente, e caracterizado por dificuldade em dormir ou total ausência de sono. Por outro lado, a narcolepsia, caracterizada por um excesso de sono patológico, é uma patologia rara, podendo tornar-se altamente incapacitante. A terapêutica farmacológica atual para ambas as patologias tem-se revelado eficaz; porém, os seus efeitos adversos podem, por vezes, ser muito graves. Desta forma, o desenvolvimento de fármacos com um melhor perfil de segurança tem-se tornado uma preocupação crescente. Deste modo, têm vindo a ser investigados e desenvolvidos novos fármacos, capazes de atuar de forma mais seletiva, aliados a um conhecimento mais profundo da fisiologia associada aos ciclos de sono e vigília.

Palavras-chave: sono; insónia; narcolepsia; terapêutica farmacológica

Abstract

Sleep disorders are one of the most common public health problems, which are responsible for decreasing greatly the quality of life of the affected ones. There is a huge diversity of sleep disorders, being insomnia the most frequent among them and characterized by inability to sleep or a total lack of sleep. On the other hand, narcolepsy, which is characterized by a pathologic excess of sleep, is a rare disease and might become highly disabling. The current pharmacological treatments, for both disorders, seem to be effective; however, their side effects can, sometimes, be very severe. Thus, the development of drugs with a better safety profile has become a growing concern. Therefore, new drugs have been researched and developed, to aim more selective targets, allied to a more deepened knowledge of the sleep and wakefulness cycle physiology.

Keywords: sleep; insomnia; narcolepsy; pharmacological treatment

Agradecimentos

A realização desta monografia corresponde ao culminar de 5 anos intensos, preenchidos de momentos inesquecíveis, muita aprendizagem, esforço, dedicação e autossuperação. Desta forma, a presença de alguns elementos foi essencial para alcançar o sucesso, ao longo deste percurso.

Aos meus pais, o meu pilar, agradeço por todo o carinho, apoio incondicional e por serem a minha maior fonte de inspiração, mostrando-me que com dedicação, esforço e disciplina, é possível alcançar tudo a que nos propomos. A eles, o meu mais sincero obrigado, por tudo.

À minha restante família agradeço pelo incentivo constante, contribuindo para a conclusão desta etapa.

Agradeço ao meu namorado pelo apoio, motivação e compreensão constantes. A sua generosidade, perseverança e positividade perante a vida, fazem dele uma pessoa fantástica, que admiro muito.

Aos meus amigos e colegas, agradeço por todas as palavras amigas, pelo ânimo constante e por me impelirem a dar o melhor de mim, em todos os momentos.

Por último, mas, definitivamente, não menos importante, um agradecimento especial à Professora Doutora Cristina Sampayo. Os seus conhecimentos sobre a área que me propus desenvolver ao longo desta monografia foram essenciais; no entanto a preocupação, disponibilidade e apoio constantes foram preponderantes ao longo deste processo de orientação.

Abreviaturas

5-HT: serotonina

ACh: acetilcolina

ADN: ácido desoxirribonucleico

BF: prosencéfalo basal

cAMP: monofosfato cíclico de adenosina

CYP: citocromo

DA: dopamina

DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica

DR: núcleo dorsal da rafe

EDS: sonolência diurna excessiva

EEG: eletroencefalograma

eVLPO: área circundante do núcleo pré-ótico ventrolateral

FDA: *Food and Drug Administration*

GABA: ácido gama-aminobutírico

Gal: galanina

GHB: gama-hidroxitirato

His: histamina

HLA: antígeno humano leucocitário

ICSD: classificação internacional dos distúrbios do sono

LC: *locus coeruleus*

LCR: líquido cefalorraquidiano

LDT: núcleos tegmentais laterodorsais

LH: hipotálamo lateral

MHC: hormona concentradora de melatonina

MSLT: teste de latência de sono múltiplo

MWT: teste de manutenção da vigília

NA: noradrenalina

NREM: movimento não rápido dos olhos

ORX: orexina

PeF: perifornical

PPT: pedunculopontina

PRM: melatonina de libertação prolongada

PSG: polisomnografia

REM: movimento rápido dos olhos

SCN: núcleo supraquiasmático

SLD: área dorsal sublateral

SNC: sistema nervoso central

SNRI: inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina

SSRI: inibidores seletivos da recaptção da serotonina

SWS: sono de ondas lentas

TCA: antidepressivos tricíclicos

TMN: núcleo tuberomamilar

TRH: hormona libertadora de tirotropina

VLPO: núcleo pré-ótico ventrolateral

vPAG: substância cinzenta periaquedutal

Índice:

1	Introdução.....	10
2	Objetivos	11
3	Materiais e métodos	12
4	Resultados	13
4.1	Fisiologia do sono.....	13
4.1.1	Arquitetura do sono	13
4.1.2	Alterações fisiológicas durante o sono	17
4.1.3	Regulação sono-vigília	18
4.1.4	Ritmos circadianos	24
4.1.5	Interações homeostáticas e circadianas do sistema sono-vigília	26
4.2	Distúrbios do sono	27
4.2.1	Dissonias.....	28
4.2.2	Parassonias	29
4.2.3	Distúrbios do sono associados a doenças mentais, neurológicas ou outras doenças médicas.....	30
4.2.4	Problemas de sono propostos	30
5	Discussão.....	31
5.1	Insónia.....	31
5.1.1	Terapêutica farmacológica	32
5.1.2	Novas abordagens terapêuticas.....	39
5.2	Narcolepsia	44
5.2.1	Terapêutica farmacológica	47
5.2.2	Novas abordagens terapêuticas.....	51
6	Conclusão.....	56
	Referências Bibliográficas.....	57

Índice de Figuras:

Figura 4.1	Progressão das fases do sono, durante uma noite, num jovem adulto	14
Figura 4.2	Atividade EEG característica de cada um dos 4 estadios do sono NREM ..	15
Figura 4.3	Sistemas geradores de sono (A) e de vigília (B) no tronco encefálico	20
Figura 4.4	Demonstração dos mecanismos que influenciam o sono e a vigília	24
Figura 4.5	Mecanismos moleculares subjacentes à atividade do relógio circadiano	26

Índice de Tabelas:

Tabela 4.1 Alterações fisiológicas durante o sono NREM e REM 16
Tabela 5.1 Benzodiazepinas utilizadas no tratamento da insónia 33

1 Introdução

Os seres humanos gastam cerca de um terço de suas vidas a dormir, mas a maioria dos indivíduos sabe pouco sobre o sono. Embora permaneça por elucidar completamente a sua função, o sono é uma necessidade universal de todas as formas de vida superiores, incluindo os seres humanos e a sua ausência tem sérias consequências fisiológicas (1).

Os distúrbios do sono estão entre os problemas de saúde mais comuns e, ainda assim, frequentemente negligenciados. Estima-se que milhões de pessoas sofram cronicamente de um distúrbio do sono ou de vigília, dificultando as funções diárias e prejudicando a saúde e longevidade. Raramente os doentes são questionados sobre o seu sono, pelo que a incapacidade de reconhecer problemas de sono não impossibilita apenas o diagnóstico e o tratamento, mas também exclui a possibilidade de prevenir as suas graves consequências para a saúde pública (1).

A insónia é o distúrbio do sono mais frequente no adulto, estando associada a importantes consequências médicas e sociais. Apesar de afetar milhões de pessoas em todo o mundo, esta patologia continua a ser sub-diagnosticada e muitos doentes não recebem o tratamento adequado (2). Os avanços na compreensão da neurobiologia básica do sono e da vigília tem originado um número crescente de potenciais fármacos para o tratamento da insónia. Embora a terapêutica farmacológica atualmente disponível tenha um perfil de risco e benefício razoável para a maioria dos doentes, existe uma contínua necessidade de investigação de novos tratamentos que promovam uma diminuição dos efeitos adversos e, deste modo, melhorem a qualidade de vida destes doentes (3).

A narcolepsia é uma doença crónica, mas não progressiva, que tem o seu início, tipicamente, durante a adolescência, com uma prevalência de cerca de 0,5% nos Estados Unidos da América. Acredita-se, no entanto, que este distúrbio é frequentemente sub-diagnosticado (3). A terapêutica farmacológica é limitada para indivíduos narcoléticos e os fármacos disponíveis têm efeitos adversos que podem ser intoleráveis (4). Uma vez que a narcolepsia é uma doença relativamente rara, é difícil o recrutamento de indivíduos que não estejam eficazmente medicados. No entanto, o mercado de novos fármacos no tratamento desta patologia tem vindo a crescer nos últimos anos (3).

2 Objetivos

Esta monografia tem como objetivo abordar os distúrbios do sono do ponto de vista farmacológico, tendo em conta os novos avanços terapêuticos e perspectivas futuras nesta área. É, ainda, feita uma abordagem inicial sobre a estrutura e fisiologia do sono, de modo a haver uma melhor compreensão sobre o complexo funcionamento associado aos fenómenos de sono e vigília. Assim, ao longo da monografia, especificam-se a insónia e a narcolepsia como distúrbios exemplificativos da terapêutica atualmente utilizada e as suas mais recentes vertentes farmacológicas.

3 Materiais e métodos

Foi realizada uma pesquisa inicial, utilizando o motor de busca google, de modo a obter informação preliminar sobre os temas a abordar. Desta pesquisa, realizada tanto em português como em inglês, resultaram alguns artigos e um livro. Para tal, utilizaram-se algumas combinações de palavras: *sleep physiology; sleep disorders; insomnia; treatment*; insónia; tratamento. Nos resultados, apenas se deu relevância aos documentos datados a partir do ano de 2005.

Seguidamente, realizou-se uma pesquisa mais aprofundada, utilizando a plataforma PubMed, obtendo-se vários artigos, incluindo apenas os datados entre os anos 2000 e 2017. Para tal, utilizaram-se as seguintes combinações de palavras: *sleep neurology; sleep physiology; sleep neurotransmitters; insomnia; insomnia treatment; insomnia management; insomnia new drugs; insomnia new approaches; narcolepsy; narcolepsy treatment; narcolepsy management; narcolepsy new drugs; narcolepsy new approaches; sleep disorders new approaches; investigational therapies in sleep disorders*.

Por fim, recorreu-se a alguma da bibliografia que se encontrava nas referências bibliográficas utilizadas, de modo a aprofundar o conhecimento sobre algumas áreas menos exploradas.

4 Resultados

4.1 Fisiologia do sono

O sono pode ser definido como um estado comportamental reversível, associado a uma falta de resposta a estímulos ambientais, e caracterizado por um conjunto complexo de processos fisiológicos e comportamentais. O sono é, tipicamente, mas não necessariamente, acompanhado por decúbito postural, quiescência comportamental, olhos fechados, bem como outros indicadores frequentemente associados a este processo, ainda que, em circunstâncias incomuns, outros comportamentos possam ocorrer (5).

4.1.1 Arquitetura do sono

A arquitetura do sono refere-se à sua organização estrutural básica. Existem dois tipos de sono, sono com movimento não-rápido dos olhos (NREM), que se divide em 4 fases, e sono com movimento rápido dos olhos (REM). Cada fase do sono NREM tem características únicas, incluindo variações nos padrões das ondas cerebrais, dos movimentos oculares e do tônus muscular. Os ciclos e fases do sono foram descobertos através da utilização de encefalogramas (EEG), que registam os padrões elétricos da atividade cerebral (1).

Ao longo de um período de sono, os sonos NREM e REM alternam-se de forma cíclica (figura 4.1). A função da alternância entre estes dois tipos de sono ainda não é compreendida, mas ciclos irregulares e /ou ausência de fases do sono estão associados a distúrbios do sono (1).

Um episódio de sono começa com um curto período de sono NREM em fase 1, progredindo para a fase 2, seguido pelas fases 3 e 4 e, finalmente, segue-se o sono REM. Contudo, os indivíduos não permanecem no sono REM durante a restante noite, alternando entre as fases de NREM e REM durante esse período (figura 4.1) (1).

O sono NREM constitui cerca de 75 a 80% do tempo total gasto no sono e o sono REM constitui os restantes 20 a 25%. A duração média do primeiro ciclo de sono NREM-REM é de 70 a 100 minutos. O segundo e restantes ciclos são mais duradouros, demorando cerca de 90 a 120 minutos (1). Em adultos saudáveis, o sono REM aumenta à medida que a noite progride e é mais longo no último terço do episódio de sono. À

medida que o episódio de sono avança, a fase 2 começa a constituir a maioria do sono NREM e as fases 3 e 4 podem, por vezes, desaparecer completamente (1).

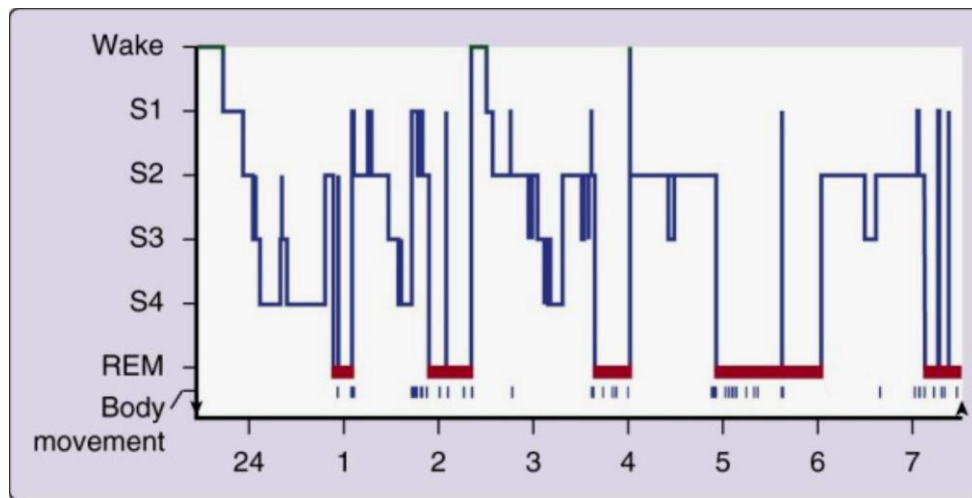


Figura 4.1 Progressão das fases do sono, durante uma noite, num jovem adulto (5).

4.1.1.1 Sono NREM

Cada uma das 4 fases do sono NREM estão associadas a atividade cerebral e fisiologia distintas, como demonstrado na figura 4.2 (1).

A fase 1 do sono NREM tem como função estabelecer uma transição nos ciclos das fases do sono. Esta fase dura cerca de 1 a 7 minutos no ciclo inicial, constituindo 2 a 5% do sono total, e é facilmente interrompido por um ruído. A atividade cerebral no EEG, na fase 1, transita de vigília (marcadas por ondas alfa rítmicas) para ondas de baixa voltagem e de frequência mista. As ondas alfa estão associadas a um estado de relaxamento durante o período de vigília e são caracterizadas por uma frequência de 8 a 13 ciclos por segundo (1).

A fase 2 do sono dura aproximadamente 10 a 25 minutos, no ciclo inicial, e alonga-se em cada ciclo sucessivo, eventualmente constituindo entre 45 a 55% do episódio de sono total. Um indivíduo no estágio 2 de sono requer estímulos mais intensos do que na fase 1 para despertar. A atividade cerebral num EEG mostra atividade de frequência mista e de voltagem relativamente baixa, caracterizado pela presença de fusos de sono e complexos K (figura 4.2), que se pensa serem importantes para a consolidação de memória (1).

Os estádios de sono 3 e 4 são coletivamente referidos como sono de ondas lentas (SWS), ocorrendo maioritariamente durante o primeiro terço da noite. Cada um tem características distintas. A fase 3 dura apenas alguns minutos e constitui cerca de 3 a 8% do sono. O EEG mostra aumento da alta voltagem e atividade de ondas lentas (figura 4.2). A última fase do sono NREM é o estágio 4, que dura aproximadamente 20 a 40 minutos, no primeiro ciclo, e representa cerca de 10 a 15% do sono. O limiar de excitação é mais alto para todos os estádios do sono NREM, no estágio 4. Esta fase é caracterizada por um aumento da atividade de alta voltagem e de ondas lentas, no EEG (1).

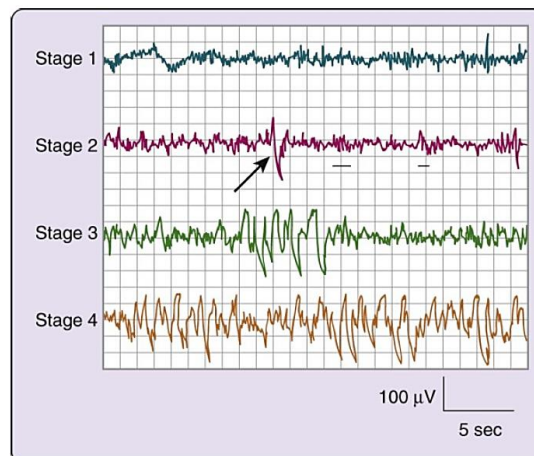


Figura 4.2 Atividade EEG característica de cada um dos 4 estádios do sono NREM. Nota: na fase 2, a seta indica um complexo K e o sublinhado mostra 2 fusos de sono (5)

4.1.1.2 Sono REM

O sono REM é definido pela presença de atividade dessincronizada de ondas cerebrais (baixa voltagem, frequência mista), atonia muscular, movimentos oculares abruptos, bem como formas de onda *Sawtooth*, atividade teta e atividade alfa lenta. Durante o ciclo inicial, o período REM pode durar apenas 1 a 5 minutos. No entanto, prolonga-se progressivamente, à medida que o episódio de sono avança (1). O sonho está mais frequentemente associado ao sono REM. A perda de tónus muscular e reflexos têm uma função importante, pois impedem o indivíduo de agir fora dos seus sonhos ou pesadelos durante o sono. Também se considera que o sono REM é importante para a consolidação da memória (1).

Existem inúmeras diferenças fisiológicas entre o sono NREM e REM, como se encontra descrito na tabela 4.1 (1).

Tabela 4.1 Alterações fisiológicas durante o sono NREM e REM (1).

Processo fisiológico	Sono NREM	Sono REM
Atividade cerebral	Diminui comparativamente à vigília	Aumenta em áreas motoras e sensoriais; porém, outras áreas são similares ao sono NREM
Ritmo cardíaco	Torna-se mais demorado em comparação à vigília	Aumenta e varia em comparação ao sono NREM
Pressão arterial	Diminui comparativamente à vigília	Aumenta (até 30%) e varia relativamente ao sono NREM
Atividade dos nervos simpáticos	Diminui comparativamente à vigília	Aumenta significativamente em comparação à vigília
Tónus muscular	Semelhante à vigília	Ausente
Fluxo sanguíneo cerebral	Diminui comparativamente à vigília	Aumenta em comparação ao sono NREM, dependendo da região cerebral
Respiração	Diminui comparativamente à vigília	Aumenta e varia em relação ao sono NREM, podendo sofrer breves interrupções; a tosse está suprimida
Resistência das vias aéreas	Aumenta comparativamente à vigília	Aumenta e varia relativamente à vigília
Temperatura corporal	É regulada num ponto de ajuste mais baixo do que na vigília; tremores iniciam-se a uma temperatura inferior em comparação à vigília	Não é regulado; sem tremores ou suores; temperatura tende a desviar-se para a temperatura ambiente
Excitação sexual	Ocorre com pouca frequência	Ocorre mais frequentemente do que no sono NREM

4.1.2 Alterações fisiológicas durante o sono

Além das alterações fisiológicas descritas na tabela 4.1, outras alterações ocorrem no organismo durante o sono. Geralmente, essas mudanças são bem toleradas em indivíduos saudáveis, mas podem comprometer a homeostasia de indivíduos mais vulneráveis. Alterações fisiológicas também ocorrem nos seguintes sistemas (1):

- **Cardiovascular:** Ocorrem pequenos aumentos na pressão sanguínea e na frequência cardíaca associados à formação de complexos K, episódios de excitação e grandes movimentos corporais. Assim, verifica-se um risco aumentado de enfarte do miocárdio, de manhã, devido ao aumento acentuado da frequência cardíaca e da pressão arterial que acompanham o despertar (1).
- **Sistema nervoso simpático:** A atividade nervosa simpática diminui à medida que o sono NREM se torna mais profundo. Contudo, há um aumento da atividade dos nervos simpáticos durante o sono NREM, devido ao breve aumento da pressão arterial e do ritmo cardíaco, que acompanha os complexos K. Comparativamente à vigília, há um aumento da atividade simpática durante o sono REM (1).
- **Respiratório:** Os dados obtidos sobre a ventilação durante o sono REM são pouco claros, mas sugerem que a hipoventilação (ventilação deficiente dos pulmões que resulta na redução do teor em oxigênio ou aumento no teor de dióxido de carbono no sangue, ou ambos) ocorre de forma semelhante à do sono NREM. Vários fatores podem contribuir para a hipoventilação durante o sono NREM, e possivelmente durante o sono REM, tais como a redução do tônus da faringe, redução do movimento da caixa torácica e aumento da resistência das vias aéreas superiores devido à perda de tonicidade dos músculos intercostais e das vias aéreas superiores. De forma mais geral, a ventilação e fluxo respiratório apresentam respostas adaptativas menos eficazes durante o sono. O reflexo da tosse, que normalmente atua contra agentes irritantes nas vias aéreas, está suprimido durante o sono REM e NREM. A ventilação hipóxica, como resposta, também é menor no sono NREM do que durante a vigília e diminui durante o sono REM. Da mesma forma, a resposta excitatória à resistência respiratória é mais baixa no estágio 3 e 4 do sono (1).

- Fluxo sanguíneo cerebral: O sono NREM está associado a uma redução significativa no fluxo sanguíneo e no metabolismo, enquanto estes parâmetros, no sono REM, são comparáveis aos da vigília. No entanto, o metabolismo e o fluxo sanguíneo aumentam em certas regiões do cérebro, durante o sono REM, comparativamente ao estado de vigília, como no sistema límbico (que está envolvido nas emoções) e em áreas de associação visual (1).
- Renal: As alterações que ocorrem na função renal, durante o sono, são complexas e incluem alterações no fluxo sanguíneo renal, na filtração glomerular, na secreção hormonal e na estimulação neural simpática. Verifica-se uma diminuição da excreção de sódio, potássio, cloro e cálcio durante o sono, que permite uma maior concentração e redução do fluxo urinário (1).
- Endócrino: A hormona do crescimento e da tiróide e a secreção de melatonina são influenciadas pelo sono. A secreção da hormona do crescimento, normalmente, ocorre durante as primeiras horas após o início do sono e, geralmente, ocorre durante o SWS, enquanto que a secreção da hormona da tiróide ocorre no fim da noite. A melatonina, que induz sonolência, provavelmente, por redução do efeito de alerta do núcleo supraquiasmático, é influenciada pelo ciclo claro-escuro e é suprimida pela luz (1).

4.1.3 Regulação sono-vigília

Pensa-se que o sistema sono-vigília é regulado pela interação de dois processos principais, um que promove o sono (processo S) e um que mantém a vigília (processo C) (6).

O processo S resulta do processo homeostático do sono, sendo que a necessidade de dormir se acumula ao longo do dia, tendo o seu pico pouco antes da hora de deitar e dissipa-se ao longo da noite (6).

O processo C promove a vigília e é regulado pelo sistema circadiano. Constrói-se ao longo do dia, servindo para neutralizar o processo S e promover o estado de vigília e alerta. No entanto, este sistema de promoção de vigília começa a diminuir à hora de deitar, servindo para melhorar a consolidação do sono, uma vez que a necessidade de dormir se dissipa durante a noite. Com um descanso noturno adequado, a necessidade homeostática de sono é reduzida, e a de vigília começa a aumentar, e o ciclo começa de novo. Na

ausência do processo C, o tempo total de sono permanece o mesmo, mas está aleatoriamente distribuído ao longo do dia e da noite. Assim, através da sincronização do sistema circadiano, o processo C tem um papel fulcral, pois ajuda a manter os ciclos de sono-vigília coordenados com os ciclos claro-escuro (6).

4.1.3.1 Sistemas geradores de sono no tronco encefálico

O processo de sono S é regulado por neurónios que desligam os sistemas de excitação, permitindo ao cérebro que adormeça. Muitos desses neurónios encontram-se na área pré-ótica do hipotálamo (figura 4.3A) (7). Estes neurónios, que contêm moléculas que inibem a comunicação neuronal, desligam os sistemas de excitação durante o sono. A perda destas células nervosas resulta em insónia profunda (8). Informações a partir de outras regiões do cérebro também influenciam o sistema do sono, como zonas do tronco encefálico inferior, que transmitem informações sobre o estado do corpo, assim como áreas emocionais e cognitivas do prosencéfalo. Além disso, informações provenientes do sistema circadiano permitem que o sistema vigília-sono se sincronize com o ciclo externo de dia-noite ou ultrapassar este ciclo, quando necessário, por necessidades ambientais (1).

O sistema gerador de sono também inclui neurónios situados na ponte, que alternam intermitentemente entre o sono NREM e REM durante a noite. Estes neurónios enviam informações para o tronco encefálico inferior e medula espinhal, causando atonia muscular e atividade autónoma caótica, característicos do sono REM. Outras informações são enviadas para o prosencéfalo, incluindo ativação das vias colinérgicas ao tálamo (2).

4.1.3.2 Sistemas geradores de vigília no tronco encefálico

O despertar é gerado por um sistema de excitação ascendente a partir do tronco encefálico que ativa as estruturas do prosencéfalo para manter a vigília (figura 4.3B). A principal fonte para a influência da excitação ascendente inclui duas vias principais que se originam no tronco encefálico superior. A primeira via, denominada via dorsal, que tem origem a partir de neurónios colinérgicos na ponte superior, ativa partes do tálamo que são responsáveis pela manutenção da transmissão de informação sensorial ao córtex cerebral. A segunda via, denominada via ventral, que se origina em grupos celulares, no tronco cerebral superior, contendo noradrenalina, serotonina, dopamina e histamina, entra no hipotálamo, ao invés do tálamo, onde recolhe informações de células nervosas que contêm orexina e hormona concentradora de melatonina. Estas informações atravessam, então, o prosencéfalo basal, onde recolhem dados adicionais de células que contêm

acetilcolina e ácido gama-aminobutírico (GABA). Por fim, todas estas informações entram no córtex cerebral, onde ativam difusamente as células nervosas e as preparam para a interpretação e análise de informação sensorial em formação (7,8).

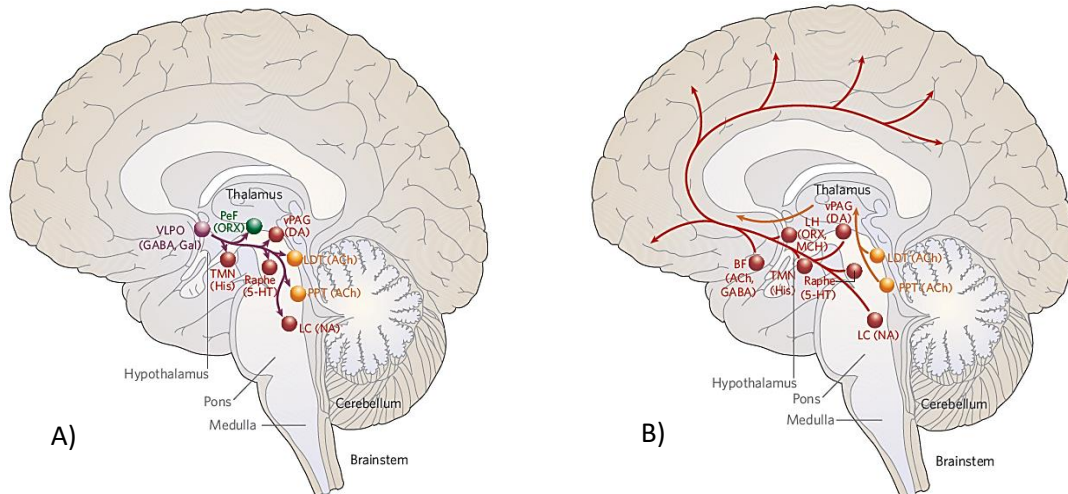


Figura 4.3 Sistemas geradores de sono (A) e de vigília (B) no tronco encefálico. Nota: Acetilcolina (ACh); prosencéfalo basal (BF); dopamina (DA); ácido gama-aminobutírico (GABA); galanina (Gal), histamina (His); serotonina (5-HT); locus coeruleus (LC); núcleos tegmentais laterodorsais (LDT); hipotálamo lateral (LH); hormona concentradora de melatonina (MCH); noradrenalina (NA); orexina (ORX); perifornical (PeF); pedunculopontina (PPT); núcleo tuberomamilar (TMN); núcleo pré-ótico ventrolateral (VLPO); substância cinzenta periaqueductal (vPAG) (7).

4.1.3.3 Neuroquímica do sono

O sono NREM, o sono REM e a vigília são regulados por vários neurotransmissores e outros fatores circulantes (9).

Os neurónios que contêm acetilcolina atuam na via dorsal. Quando estão ativas, as projeções colinérgicas permitem um fluxo de informação através do tálamo, a partir de para o córtex cerebral e promovem uma dessincronização cortical (ativação tálamo-cortical). A atividade destes neurónios varia consoante os estados de sono ou de vigília. Durante a vigília, os neurónios disparam rapidamente. Com o início da fase 1 e 2 do sono NREM, estes neurónios diminuem a sua taxa de disparo e, no SWS, tornam-se silenciosos. Durante o sono REM, tornam-se repentinamente ativos, devido a uma inibição mediada por monoaminas. Também existem neurónios colinérgicos no prosencéfalo basal (BF), que enviam projeções ao longo do córtex, hipocampo e amígdala (9).

O segundo ramo do sistema de ativação reticular é o ramo que inerva o hipotálamo, pela via ventral. Os neurónios que constituem estas fibras são monoaminérgicos e incluem a noradrenalina, a serotonina e a dopamina. A estas fibras juntam-se neurónios que contêm histamina, orexina e melatonina. Estes, então, enviam fibras de volta ao BF, núcleo pré-ótico ventrolateral (VLPO) e, subsequentemente, a todo o córtex cerebral (9).

A noradrenalina é libertada durante o estado de vigília e, por isso, os fármacos agonistas deste neurotransmissor promovem o estado de alerta e inibição do sono. Da mesma forma, acredita-se que a histamina seja, também, um dos principais neurotransmissores associados à vigília e diminuição da atividade durante o sono NREM, até atingir os seus níveis mais baixos durante o sono REM (9).

Os efeitos fisiológicos da serotonina sobre o comportamento do sono são controversos, existindo relatos de que promove o sono e induz a vigília. Evidências mais recentes, no entanto, demonstraram que a serotonina está realmente envolvida na promoção da vigília. Clinicamente, a regulação negativa da sinalização da serotonina pode ser a causa de hipersonia quando os inibidores seletivos da recaptção de serotonina são iniciados em pacientes em estado depressivo (9).

A dopamina e seu papel na regulação do sono-vigília permanecem por esclarecer. Do ponto de vista farmacológico, a libertação de dopamina e a inibição da sua recaptção por potentes estimulantes, como as anfetaminas, mostra as suas propriedades promotoras de vigília, já que os bloqueadores da dopamina são conhecidos, há muito tempo, pelos seus efeitos na indução de sono. Relatos recentes de doentes com doença de Parkinson (onde existe uma deficiência de dopamina na substância *nigra* e na área tegmental ventral), relativamente ao seu sono, apresentam semelhanças com doentes narcoléticos, com períodos REM de início precoce e distúrbios de comportamento associados ao sono REM. Todavia, alguns desses doentes, ocasionalmente, sofrem ataques de sono repentino. Uma possível explicação para esta divergência é que baixas doses de agonistas dos recetores da dopamina se ligam a recetores autoinibitórios em neurónios da dopamina, diminuindo ainda mais os níveis deste neurotransmissor e, assim, provocando o decréscimo do estado de vigília (9).

A recente descoberta de neuropéptidos excitatórios associados ao sono-vigília, como a hipocretina, também conhecida como orexina, tem auxiliado significativamente

na compreensão sobre a regulação do estado de sono-vigília. Estes neuropéptidos são produzidos por um pequeno aglomerado de neurónios nas regiões lateral, posterior e perifornical do hipotálamo, que têm projeções difusas por todo o sistema nervoso central (SNC). Estas áreas do hipotálamo recebem uma densa quantidade de informação dos núcleos monoaminérgico e colinérgico do tronco encefálico. Os neurónios dos grupos celulares produtores de orexinas são mais ativos durante a vigília, particularmente durante períodos de aumento da atividade psicomotora, e diminuem significativamente a sua atividade durante o sono NREM e REM (9).

Os neurónios de orexina são ativados pelo glutamato que, por sua vez, aumenta a quantidade de glutamato nas células circundantes do hipotálamo, criando um mecanismo de feedback positivo para suportar o aumento da atividade dos neurónios de orexina. Estudos recentes sugerem que as 2 porções de orexina, ORX-A e ORX-B, desempenham funções distintas relativamente à modulação do sono e dos seus componentes. Embora ambas mediem respostas excitatórias, ORX-A liga-se a proteínas G específicas, enquanto que ORX-B se liga a proteínas específicas e não específicas. ORX-A parece ser responsável pela manutenção dos episódios de sono e vigília e ORX-B está envolvida na manutenção do tónus do músculo esquelético durante a vigília. Acredita-se que a deficiência neste neuropéptido leva a instabilidade do estado de sono com o aumento do número de transições entre sono e vigília e entre fenómenos de sono REM e vigília (9).

Como foi descrito anteriormente, foi proposta a hipótese de que no hipotálamo existem dois locais distintos, um que promove a vigília e um segundo que promove o sono. Constatações recentes confirmam esta teoria, mas permitem uma melhor compreensão dos mecanismos de início e manutenção do sono (6).

Através da identificação de moduladores dos neurónios histaminérgicos do núcleo tubermamilar (TMN), demonstrou-se que a informação gerada pelo GABA, que se origina no VLPO e se estende à área circundante, inibe o TMN. Há também geração de impulsos inibitórios para o TMN a partir de fibras difusamente espalhadas pelo hipotálamo lateral. Para além do GABA, estes neurónios contêm, também, a galanina, um neuropéptido inibitório. Assim, o VLPO promove o início do sono por inibição da vigília, por ação destas aminas. Da mesma forma, estes grupos celulares monoaminérgicos também fornecem eferentes de volta para o VLPO. Há, ainda, geração de impulsos de células que contêm orexina, no hipotálamo dorsolateral. Esta inervação recíproca permite

o controlo do interruptor sono-vigília. Além disso, substâncias indutoras do sono, como a adenosina, aumentam a atividade no VLPO, promovendo o sono e permitindo maior modulação na geração de impulsos para o controle sono-vigília. Este cenário levou à hipótese de que há um interruptor bi-estável sono-vigília, onde o VLPO e o sistema de despertar se inibem reciprocamente (9).

As taxas de geração de impulsos dos neurónios do VLPO aumentam durante o sono e tornam-se progressivamente mais rápidas à medida que o sono se aprofunda. Este aumento origina uma maior inibição dos centros de excitação e, conseqüentemente, um sono mais profundo. Por outro lado, a vigília causa inibição do VLPO que garante a vigília plena, sem deixar a sonolência causar diminuição das capacidades cognitivas. Saper e colegas descrevem este fenómeno, como um interruptor "flip-flop" de sono-vigília, com cada metade do mecanismo inibindo fortemente a outra metade. Este modelo pode explicar como os estados comportamentais de vigília e de sono podem transitar de um para o outro e manter esse estado, independentemente da constante mudança das forças homeostáticas que se acumulam e se dissipam ao longo de um dia, permitindo que as influências circadianas assegurem um ritmo de 24 horas (9).

Com o início do sono, ocorre um segundo conjunto de interações neuronais responsáveis pelo ciclo do sono NREM e REM. A geração de impulsos de neurónios do VLPO aumenta, à medida que o sono se aprofunda. Ocorre uma transição durante o sono NREM, quando os neurónios que contêm GABA desinibem os neurónios ativadores do sono REM, localizados no interior e perto de grupos neurais colinérgicos. A acetilcolina é libertada para o tálamo, produzindo dessincronização cortical e os neurónios aminérgicos do TMN, da rafe e do *locus coeruleus* (LC) ficam silenciados (figura 4.4) (9).

O sono REM pode ser dissociado nos seus diferentes componentes, incluindo atonia muscular, dessincronização no EEG e REM. Cada uma destas manifestações estão sob o controlo de grupos de células no interior da formação reticular pontina e da formação reticular do mesencéfalo, que inclui a área dorsal sublaterai (SLD). Estes grupos celulares são denominados neurónios efetores e permanecem silenciados durante o sono NREM, começando a despolarizar 30 a 60 segundos antes do primeiro sinal de sono REM ocorrer. A formação reticular pontina/formação reticular do mesencéfalo sofre, então, mais despolarização neuronal, levando à geração de potenciais de ação nestes grupos

celulares. Os potenciais de ação aumentam à medida que o sono REM se inicia e esta alta taxa de despolarização é mantida ao longo do episódio de sono REM (9).

Os neurónios SLD projetam-se para a medula ventrolateral e da medula espinhal, onde ocorrem sinapses nos neurónios contendo GABA e glicina, para produzir hiperpolarização e inibição de neurónios motores no tronco encefálico e medula espinhal, responsáveis pela atonia muscular do sono REM. A medula medial inibe ainda mais os neurónios motores, por redução dos impulsos excitatórios que saem do LC e do núcleo vermelho. Lesões no SLD causam sono REM sem atonia (9).

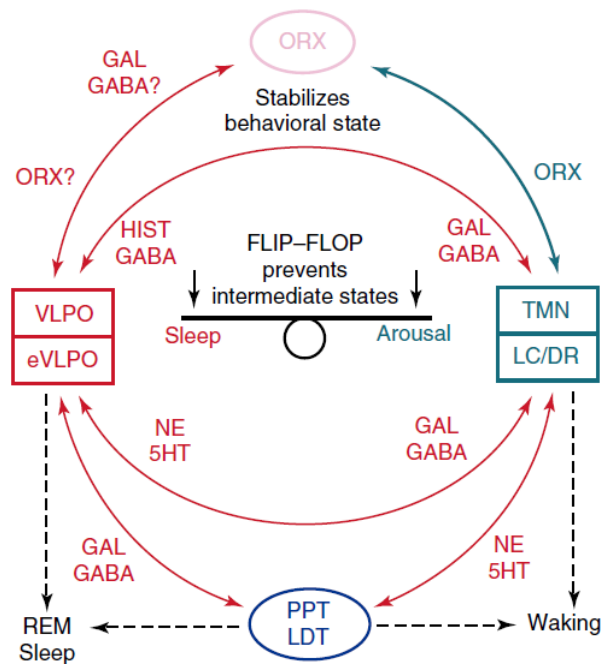


Figura 4.4 Demonstração dos mecanismos que influenciam o sono e a vigília. O VLPO e a sua área circundante (eVLPO) são os centros que mantêm o sono, enquanto o TMN, o LC e a rafe dorsal (DR) são os grupos neurais monoaminérgicos promotores de vigília. As vias inibitórias estão assinaladas a vermelho e as vias excitatórias estão assinaladas a verde. A orexina/hipocretina no topo do esquema estabiliza os dois estados e previne os ciclos rápidos. Durante a vigília, ocorre inibição do VLPO e do eVLPO e, durante o sono, há inibição dos grupos celulares monoaminérgicos estimulantes (33).

4.1.4 Ritmos circadianos

Os ritmos circadianos englobam os ritmos fisiológicos e comportamentais diários e são gerados por estruturas neurais no hipotálamo, que funcionam como um relógio biológico. Controlam o ciclo sono-vigília, modulam a atividade física e consumo de alimentos e, ao longo do dia, regulam a temperatura corporal, frequência cardíaca, tónus

muscular e secreção hormonal. Os animais e as plantas possuem relógios endógenos que regulam os ritmos comportamentais e fisiológicos diários de acordo com o ciclo externo dia-noite, acreditando-se ter por base uma série de vias moleculares envolvendo genes "relógio" que são expressos num ritmo de cerca de 24 horas (1).

4.1.4.1 Núcleo Supraquiasmático (SCN)

O SCN é responsável pela regulação dos ritmos circadianos em todos os órgãos. Nos mamíferos, o principal estímulo que atua na regulação do ritmo circadiano é a luminosidade. Assim, o SCN recebe informações diretas provenientes de células nervosas na retina, através do trato retino-hipotalâmico, que atuam como detetores de luminosidade, influenciando os genes "relógio" no SCN, diariamente. O SCN transmite, então, para o resto do cérebro e organismo, sinais que sincronizam os ciclos diários com o ciclo externo dia-noite (1).

A principal influência do SCN no sono deve-se a uma série de transmissões ao longo do núcleo dorso-medial do hipotálamo, que envia sinais para os sistemas vigília-sono para coordenar sua atividade com os ciclos dia-noite. O SCN também coordena os ciclos de alimentação, atividade locomotora e hormonas (1).

Nos mamíferos, duas proteínas, *Clock* e *Bmal1*, ligam-se e movem-se para o interior do núcleo da célula, onde se ligam a locais específicos no ADN, que ativam genes, como *Period* e *Cryptochrome* (figura 4.5). Os produtos desses genes também se movimentam para o interior do núcleo, levando à interrupção da ligação de *Clock* e *Bmal1* ao ADN, inibindo assim a sua própria síntese. Isto resulta num aumento e diminuição do padrão de expressão dos produtos dos genes *Period* e *Cryptochrome* com uma periodicidade de cerca de 24 horas. Muitos outros genes são, também, regulados por *Clock* e *Bmal1*, uma vez que atuam desta forma noutros tecidos do organismo, dando origem a padrões de atividade. Estes genes expressos de forma rítmica contribuem, ainda, para muitos aspetos fulcrais da função celular, incluindo o metabolismo de glucose e lípidos, transdução de sinais, secreção, metabolismo oxidativo, entre outros (1).

Outra informação importante proveniente do SCN é para uma via que controla a secreção de melatonina, uma hormona produzida pela glândula pineal. A melatonina, que é principalmente secretada à noite, atua para consolidar ainda mais o ciclo circadiano, mas tem efeitos limitados diretamente no sono (10).

A melatonina é sintetizada a partir do triptofano circulante, transformada em serotonina e, em seguida, convertida em melatonina na glândula pineal. Assim, não há qualquer armazenamento pineal de melatonina pois, uma vez produzida, é distribuída através da circulação. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre as 3 e as 4 horas da manhã e, durante o dia, os níveis são praticamente indetectáveis (9). A melatonina exógena exerce efeitos de mudança de fase sobre a sua produção endógena, em seres humanos. A sua administração de manhã (tempo de paragem da produção natural de melatonina) provoca uma mudança de fase por atraso do ritmo endógeno, e os avanços de fase ocorrem quando é administrada antes do início da produção endógena. Pensa-se que o ciclo endógeno da secreção de melatonina está envolvido na regulação do ciclo sono-vigília, não por promover o sono ativamente, mas por inibir o mecanismo de produção de vigília do SCN. Assim, o início noturno da secreção de melatonina, coincidente com o pico do ciclo de excitação conduzido pelo SCN, inibe o fenómeno circadiano para acordar, permitindo que as estruturas promotoras do início do sono sejam ativadas (9).

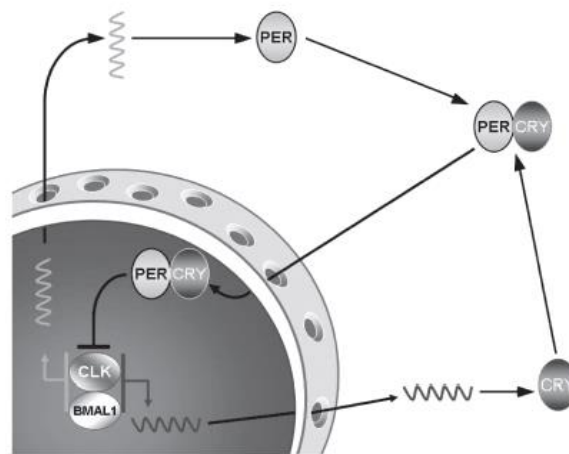


Figura 4.5 Mecanismos moleculares subjacentes à atividade do relógio circadiano (1).

4.1.5 Interações homeostáticas e circadianas do sistema sono-vigília

Estudos experimentais mostraram que, além do sistema circadiano, existe uma segunda força que também regula o ciclo sono-vigília, conhecido como o processo de sono homeostático. Antes do SCN ser identificado como o "relógio mestre", as principais teorias para a necessidade de dormir dos seres humanos, estavam relacionadas com a manutenção do equilíbrio fisiológico (homeostase). Assim, estabeleceu-se a ideia de que

existia uma toxina ou outro fator relacionado com o sono que se acumulava quando havia perda de sono ou se acumulava após repetidas crises de sono insuficiente (9).

Existem evidências de que a adenosina pode ser o fator indutor do sono. Os níveis de adenosina no prosencéfalo basal aumentam com a privação de sono e decrescem rapidamente durante o período de sono subsequente, o que pode explicar por que a cafeína, um bloqueador do recetor A1 da adenosina, é capaz de manter um estado de alerta. Pensa-se que a adenosina promove o sono pela inibição direta de grupos neurais promotores de vigília e desinibindo os neurónios do VLPO, responsáveis pela promoção do sono. Parecem, ainda, existir outros fatores indutores de sono, como processos infecciosos e citocinas, tais como a interleucina-1 β , o fator de necrose tumoral α e o interferon- α . As citocinas também induzem a produção de prostaglandina D2, que promove o sono REM e NREM (9).

4.2 Distúrbios do sono

As consequências para a saúde pública dos distúrbios relacionados com o sono estão longe de serem benignas, estando associados a diversas consequências, que prejudicam os principais indicadores de saúde pública: mortalidade, morbidade, acidentes e lesões, qualidade de vida, bem-estar familiar e utilização de cuidados de saúde. Algumas dessas consequências, tais como acidentes de automóvel, ocorrem de forma aguda, pouco tempo após ocorrer o distúrbio do sono e, portanto, são relativamente fáceis de vincular aos problemas de sono. Outros, como obesidade e hipertensão, desenvolvem-se mais insidiosamente durante meses e anos de problemas crónicos do sono. Depois de décadas de investigação, é possível afirmar que os distúrbios do sono têm efeitos profundos e generalizados na saúde humana (1).

Embora existam cerca de 90 distúrbios do sono distintos, de acordo com a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD), a maioria são marcados por um destes sintomas: sonolência diurna excessiva, dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou movimentos, comportamentos e sensações anormais, que ocorrem durante o sono. Os efeitos cumulativos da perda de sono e distúrbios do sono têm sido associados a várias patologias, incluindo um aumento do risco de hipertensão, diabetes, obesidade, depressão, ataque cardíaco e acidente vascular cerebral (1).

Segundo a versão 3 da ICSD, a classificação dos distúrbios do sono é feita em 4 categorias: dissonias, parassonias, distúrbios do sono associados a distúrbios mentais, neurológicos ou outros distúrbios clínicos e distúrbios do sono propostos (11).

4.2.1 Dissonias

As dissonias são os distúrbios que provocam tanto dificuldade em iniciar ou manter o sono, como excesso de sonolência. As dissonias são os distúrbios do sono major ou primários, que estão associados a perturbações de sono à noite ou a uma vigília debilitada. Esta categoria está dividida em 3 grupos de distúrbios: distúrbios do sono intrínsecos, distúrbios do sono extrínsecos e distúrbios do sono do ritmo circadiano (11).

Distúrbios do sono intrínsecos tanto se originam ou desenvolvem no interior do organismo, como surgem de causas provenientes do organismo, o que implica que a causa primária do transtorno é uma anomalia na fisiologia ou patologia no interior do organismo. No entanto, para alguns distúrbios, fatores externos podem ser importantes, quer precipitando, quer exacerbando o distúrbio. A lista de perturbações intrínsecas do sono inclui um variado grupo de distúrbios, alguns dos quais capazes de originar insónia. A narcolepsia, a hipersónia recorrente, a hipersónia idiopática e a hipersónia pós-traumática são essencialmente distúrbios de sonolência excessiva. O síndrome da apneia obstrutiva do sono, o síndrome da apneia central do sono, o síndrome de hipoventilação central alveolar e o distúrbio do movimento periódico dos membros são distúrbios que podem originar queixas de insónia ou de sonolência excessiva (11).

Distúrbios do sono extrínsecos originam-se ou desenvolvem-se a partir de fatores externos ao organismo e a sua remoção está, normalmente, associada à resolução do distúrbio do sono. São exemplos deste tipo de distúrbios uma higiene do sono inadequada, por ingestão de cafeína, por exemplo, e insónia associada à altitude (11).

Os distúrbios do sono do ritmo circadiano estão relacionados com o tempo do período de sono durante as 24 horas de um dia, estando associado a um desalinhamento entre o padrão de sono do indivíduo e o padrão de sono que é desejado ou considerado como a norma na sociedade, podendo algumas perturbações ser influenciadas pelo tempo do período de sono que está sob o controlo do indivíduo (por exemplo, trabalho por turnos ou mudança de fuso horário), enquanto outros são distúrbios associados a mecanismos neurológicos. Na maioria dos distúrbios do sono do ritmo circadiano, o problema subjacente consiste em não conseguir dormir quando seria desejado, necessário ou

esperado. Como resultado de episódios de sono que ocorrem em horários inadequados, os períodos de vigília correspondentes também podem ocorrer em momentos indesejados, pelo que o doente se queixa de insónia ou de sonolência excessiva (11).

4.2.2 Parassonias

As parassonias são distúrbios que interferem no processo do sono, mas não são considerados distúrbios primários dos estados de sono e vigília. Estes distúrbios são manifestações da ativação do SNC, sendo que as suas principais características assentam em alterações do sistema nervoso autónomo e atividade do músculo esquelético. Estão divididos em 4 grupos: distúrbios no despertar, transtornos de transição sono-vigília, parassonias geralmente associadas a sono REM e outras parassonias (11).

Distúrbios no despertar são manifestações de excitação parcial que ocorrem durante o sono. Estes são considerados os distúrbios no despertar "clássicos" que parecem ser, primariamente, distúrbios dos mecanismos de excitação normais. O aparecimento destes distúrbios tem como característica principal o sono de ondas lentas (11).

Distúrbios de transição sono-vigília ocorrem, principalmente, durante a transição da vigília para o sono ou, mais raramente, de uma fase do sono para outra. Embora, sob determinadas circunstâncias, possam ocorrer em fases específicas do sono, isto é, geralmente, a exceção e não a regra. Todos estes distúrbios podem ocorrer em pessoas saudáveis, estando associados a uma fisiologia alterada em vez de fisiopatologia. Cada um pode ocorrer com uma frequência ou gravidade excepcionalmente alta, podendo levar a desconforto, dor, constrangimento ou ansiedade (11).

As parassonias associadas ao sono REM têm seu início na fase de sono REM, ao qual está associado um mecanismo fisiopatológico subjacente comum. Algumas destas parassonias do sono REM podem ocorrer noutras fases do sono, mas esta ocorrência é rara. Neste grupo estão englobados episódios de ataque de ansiedade nos sonhos, a que denominados comunmente de pesadelos (11).

Outras parassonias são as parassonias que não se enquadram nas categorias de perturbações no despertar, transtornos de transição sono-vigília ou parassonias associadas ao sono REM (11).

4.2.3 Distúrbios do sono associados a doenças mentais, neurológicas ou outras doenças médicas

Esta secção engloba os transtornos mentais, neurológicos ou outras doenças médicas associados a perturbações do sono ou sonolência excessiva, tornando-as uma característica importante da doença. Esta divisão não se destina a incluir todos os distúrbios clínicos que afetam o sono ou vigília, mas sim, os distúrbios mais comumente associados aos sintomas do sono (11).

4.2.4 Problemas de sono propostos

Esta secção lista os distúrbios para os quais não existe informação suficiente disponível para confirmar a existência inequívoca do distúrbio. A maioria dos distúrbios do sono descritos recentemente enquadram-se nesta categoria até que mais informação esteja disponível na literatura (11).

5 Discussão

5.1 Insônia

A palavra “insônia” é originária do latim “in” (não) e “somnus” (sono) e caracteriza-se por dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, acordar antes do desejado, resistência em ir dormir a horas adequadas e dificuldade em dormir sem progenitor/cuidador, originando uma diminuição da qualidade de vida (12,13).

Pode ser considerado um distúrbio agudo se se verificar um dos problemas anteriores pelo menos 3 vezes por semana, num período inferior a 3 meses, ou crônico se se verificar um dos problemas anteriores pelo menos 3 vezes por semana, durante, pelo menos, 3 meses (11). As causas mais frequentes de insônia aguda são stress situacional (laboral, interpessoal, financeiro, académico, médico), stress ambiental (nomeadamente o ruído no quarto de dormir) e morte ou doença de uma pessoa próxima. Quanto à etiologia pode ser dividida em primária quando não se identifica qualquer distúrbio patológico que resulte na perturbação do sono ou em secundária, quando é causada por outras patologias (2).

As principais causas de insônia secundária são distúrbios psiquiátricos; dor de qualquer etiologia; dispneia de qualquer etiologia; doença cardiovascular, gastrointestinal, neurológica e respiratória; doenças reumáticas, do tubo digestivo, génito-urinárias e endócrinas; apneia obstrutiva do sono; má higiene do sono; causas ambientais; álcool, cafeína, abuso de substâncias; *jet lag*; medicação, como antidepressivos, anti-hipertensores, anti-epiléticos, anticolinérgicos, estimulantes do SNC, entre outros (2).

Uma situação de insônia persistente resulta numa diminuição da qualidade de vida, tendo consequências no quotidiano como a fadiga, sonolência excessiva, dificuldades de concentração, que podem resultar numa diminuição da produtividade no trabalho e em casa e absentismo. Demonstrou-se, ainda, que a insônia está associada ao descontrolo dos níveis de glucose, ao aparecimento de doenças cardíacas, de doenças mentais e de obesidade e ao aumento dos custos em saúde (3).

Existem fatores de risco que predis põem para a ocorrência de insônia, como o aumento da idade, género feminino, co-morbilidades (doença médica, psiquiátrica, abuso

de substâncias), escassas relações sociais, baixo nível socioeconómico, separação matrimonial ou de um parceiro, desemprego e trabalho por turnos (2).

O tratamento da insónia é recomendado quando existe um impacto negativo significativo na qualidade do sono do doente, na sua saúde, em patologias concomitantes ou nas funções do quotidiano. É, também, essencial reconhecer e tratar as co-morbilidades comumente associadas à insónia e identificar e modificar comportamentos e fármacos ou substâncias que prejudicam o sono. Desta forma, o tratamento da insónia pode ser farmacológico e não farmacológico (14).

Estudos comprovam que o tratamento não farmacológico provoca um efeito mais duradouro que a terapêutica farmacológica, mantendo a melhoria do sono, pelo menos, por um período de 12 a 24 meses. Assim, o tratamento não farmacológico inclui terapias e técnicas que permitem ao doente adquirir hábitos de sono corretos, que otimizem a qualidade do sono (2).

Por outro lado, a terapêutica farmacológica deve ser utilizada quando a insónia é aguda e se pretende uma redução imediata da sintomatologia. A decisão sobre o tratamento farmacológico a usar, deve ser baseada no componente específico da insónia que é mais problemático para o doente, nomeadamente a latência do sono (tempo necessário para adormecer), manutenção do sono, qualidade do sono, ou funcionamento do doente no dia seguinte. Assim, deve-se iniciar o tratamento com a menor dose eficaz, no menor tempo possível, e descontinuar gradualmente a medicação, estando atento ao aparecimento de insónia de *rebound*. Se houver necessidade de administrações durante um longo período de tempo, a administração dos fármacos deve ser intermitente, (por exemplo, três noites por semana), ou conforme necessário (2).

5.1.1 Terapêutica farmacológica

5.1.1.1 Benzodiazepinas

As benzodiazepinas são frequentemente prescritas para o tratamento da insónia. Esses hipnóticos reduzem a latência do início do sono e o número de episódios de despertar, aumentando a duração total do sono. Este grupo de fármacos promove o efeito do neurotransmissor inibitório GABA, através do aumento da afinidade de GABA para o seu recetor. As benzodiazepinas ligam-se de forma não seletiva a um sítio alostérico e

afetam o complexo recetor GABA_A, permitindo que um maior número de iões cloreto entre na célula quando o GABA interage com o recetor e, desta maneira, promove a ação inibitória do GABA. Assim, o influxo de iões cloreto para o interior da célula resulta numa hiperpolarização do neurónio, inibindo a sua capacidade de criar um potencial de ação, o que explica as suas propriedades sedativa, ansiolítica, mio-relaxante e anticonvulsivante (13,15).

Para o tratamento da insónia estão disponíveis algumas benzodiazepinas (tabela 5.1), mas nenhuma mostrou ser substancialmente superior à outra (2).

Tabela 5.1 Benzodiazepinas utilizadas no tratamento da insónia (2).

Substância ativa	Marcas comercializadas em Portugal	Dose diária (mg)	Início de ação	Duração de ação
Brotizolam	LENDORMIN [®]	0,125 a 0,25	Rápido	Curta
Triazolam	HALCION [®]	0,125 a 0,5	Rápido	Curta
Estazolam	KAINEVER [®]	1 a 2	Rápido	Intermédio
Flunitrazepam	ROHYPNOL [®]	0,5 a 2	Rápido	Intermédio
Loprazolam	DORMONCT [®]	1 a 2	Rápido	Intermédio
Lormetazepam	NOCTAMID [®]	1 a 2	Rápido	Intermédio
Flurazepam	MORFEX [®] DALMADORM [®]	15 a 30	Rápido	Longo
Lorazepam	ANSILOR [®] LORAZEPAM MG LORENIN [®] LORSEDAL [®]	2 a 4	Intermédio	Intermédio
Temazepam	NORMISON [®]	7,5 a 30	Intermédio	Intermédio

Devido à sua diferente duração de ação, podem ser usadas diferentes formulações para situações clínicas particulares. Os fármacos de curta duração são prescritos para a dificuldade em adormecer, os de ação intermédia para as queixas de manutenção do sono, e os de longa ação para a ansiedade diurna (2).

As benzodiazepinas de curta ação e os agonistas dos recetores das benzodiazepinas estão associados a efeitos adversos graves (compromisso nos desempenhos cognitivo e psicomotor, amnésia anterógrada, episódios de abuso, tolerância e síndrome de abstinência), especialmente quando são usadas em doses superiores às recomendadas, períodos longos, ou em combinação com álcool e outros agentes psicoativos. Podem, ainda, produzir lentidão cognitiva e psicomotora, sendo necessário educar os doentes que os tomam (2,16).

Um dos principais efeitos adversos das benzodiazepinas é a alteração da arquitetura do sono. Os efeitos mais comuns associados a este grupo de fármacos são sedação matinal, perturbações mnésicas, sonolência excessiva, desatenção e atraso no tempo de reação, aumento do número de pesadelos, sonhos vívidos, desinibição comportamental e redução da libido (2).

Todas as benzodiazepinas podem causar depressão respiratória. Contudo, a maioria é segura e efetiva quando usada em doses baixas e por curtos períodos de tempo. Assim, usar benzodiazepinas por mais de 4 semanas aumenta o limiar de dependência (necessidade compulsiva de benzodiazepinas) e fenómenos de privação (caracterizados por ansiedade, depressão, náuseas, alterações perceptuais, insónia de *rebound*, pesadelos e má memória) (2).

As benzodiazepinas pertencem à categoria X, pelo que a sua utilização está contraindicada nas grávidas. A sua utilização também não está recomendada no tratamento de insónia em crianças, devendo, também, ser utilizadas com precaução em doentes com historial de abuso de substâncias, em idosos, em doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), apneia do sono não tratada e em doentes com graves falências hepáticas ou renais (15).

5.1.1.2 Agonistas dos recetores das benzodiazepinas

Os agonistas dos recetores das benzodiazepinas foram desenvolvidos para se ligarem exclusivamente aos recetores benzodiazepínicos ω -1 ou BZ-1, relacionados com

o sono, minimizando o efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular das benzodiazepinas. Assim, produzem um efeito hipnótico semelhante ao das benzodiazepinas, mas apresentam um melhor perfil de efeitos adversos (2).

Estes fármacos têm um rápido início de ação com aumento do tempo total de sono e diminuição dos despertares, sendo que a alteração da estrutura do sono é mínima. Não se verifica sedação diurna nem potencial de habituação, mas podem condicionar comprometimento da memória e lentidão psicomotora. No entanto, a evidência atualmente disponível é limitada quanto à segurança e eficácia dos agonistas dos recetores das benzodiazepinas para além dos 6 meses de utilização (2).

5.1.1.2.1 Zolpidem

O zolpidem é um hipnótico não benzodiazepínico do grupo das imidazopiridinas. Tem efeitos hipnóticos com propriedades miorelaxantes, anticonvulsivantes e ansiolíticas mínimas, sendo eficaz na redução da latência do sono, de despertares noturnos e no aumento do tempo total de sono. Os efeitos de insónia de *rebound* são mínimos e os efeitos adversos mais comuns incluem sonolência, tonturas e cefaleias (13).

O zolpidem tem uma semivida de 2,5 horas e os seus efeitos podem durar até 8 horas. O zolpidem é extensivamente metabolizado por um conjunto de isoenzimas do citocromo P450 (CYP450), predominantemente o CYP3A4 (aproximadamente 60%), originando três metabolitos inativos. A eliminação está reduzida nos idosos e nos doentes com insuficiência hepática ou insuficiência renal crónica. Para além disso, os inibidores da protease antirretroviral podem inibir o metabolismo do zolpidem, resultando em sedação excessiva. O álcool e outros depressores do SNC podem, ainda, ter efeitos aditivos sobre o desempenho psicomotor quando utilizados em combinação (15).

Não existem ainda estudos que evidenciem a utilização inócua em mulheres grávidas. Embora não existam contraindicações absolutas, deve ser utilizado com precaução em indivíduos com DPOC, insuficiência hepática ou depressão. As doses recomendadas são de 10 mg, ao deitar, em adultos saudáveis, e 5 mg em doentes idosos ou com disfunção hepática. No caso de formulação de libertação prolongada, recomendam-se doses de 12,5 ou 6,25 mg, respetivamente (15).

5.1.1.2.2 *Zaleplon*

Zaleplon, tal como o zolpidem, pertence à classe das imidazopiridinas, pelo que a farmacologia destes dois fármacos é semelhante, atuando como um agonista seletivo no recetor benzodiazepínico no recetor GABA_A. Todavia, o zaleplon tem uma duração de ação mais breve relativamente ao zolpidem. É eficaz na redução da latência do sono e é útil em doentes que têm episódios de despertar noturno frequente porque pode ser tomado a meio da noite sem efeitos negativos no dia seguinte (uso *off-label*), desde que tomado 4 horas antes do tempo necessário para despertar. Não existe efeito de sedação no dia seguinte ou insónia de *rebound* com este fármaco nas doses recomendadas (13,15).

A segurança e a eficácia do zaleplon em doentes idosos tem sido estudada em tratamentos de curto e longo prazo, verificando-se que não se desenvolveu tolerância durante o tratamento e nem se observou insónia após a descontinuação. Este fármaco deve ser utilizado com precaução em doentes com depressão ou insuficiência respiratória, não sendo recomendado a indivíduos com doença hepática grave. A dose recomendada é 10 mg ao deitar, embora se recomende 5 mg no caso dos idosos. Novamente, não foram realizados estudos em mulheres grávidas ou em crianças (15).

5.1.1.2.3 *Zopiclona*

A zopiclona é um hipnótico não-benzodiazepínico da classe das ciclopirrolonas. É eficaz na redução da latência do sono, nos despertares noturnos e no aumento do tempo total de sono. Este fármaco atrasa o início do sono REM, mas não reduz a sua duração total. Foram reportados efeitos *rebound* mínimos, sendo que a incidência de efeitos adversos é baixa nas doses recomendadas (3,75 a 7,5 mg) (13).

5.1.1.2.4 *Eszopiclona*

A eszopiclona é o estereoisómero ativo da zopiclona, exercendo seletividade funcional para as subunidades $\alpha 3$ dos recetores GABA_A (13,17). As suas propriedades farmacológicas são semelhantes às das benzodiazepinas, incluindo propriedades ansiolítica, hipnótica e sedativa. Este fármaco tem uma semivida (5 a 6 horas) superior aos outros hipnóticos não-benzodiazepínicos e, por isso, deve ser prescrito para doentes que esperam passar pelo menos 8 horas na cama. A dose inicial é, tipicamente, de 2 mg ao deitar, embora a dose possa ser ajustada para 3 mg conforme necessário. Pacientes idosos ou com insuficiência hepática grave devem iniciar com 1 mg. A eszopiclona pertence à categoria C, no entanto, os seus efeitos não se encontram devidamente

estudados em mulheres grávidas. Deve também ser utilizado com precaução em doentes com depressão respiratória preexistente (15).

Embora aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da insónia crónica, houve vários relatos de efeitos adversos como cefaleias, sonolência diurna, perda de coordenação, efeitos gastrointestinais e diminuição do desejo sexual. Como tal, considerou-se ser necessária uma avaliação cautelosa do risco-benefício na utilização deste fármaco (13).

5.1.1.3 Melatonina e agonista dos recetores da melatonina

5.1.1.3.1 Melatonina

A melatonina é uma neuro-hormona da glândula pineal, para a qual se identificaram 3 recetores, MT1, MT2 e MT3. Pensa-se que os agonistas de MT1 induzem sonolência, enquanto que os recetores MT2 são responsáveis pela regulação dos ritmos circadianos. A ativação destes recetores pela melatonina está associada à inibição da adenilciclase e consequente diminuição dos níveis de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) intracelular (15). A melatonina tem uma semivida muito curta que varia de 45 a 60 minutos. Aproximadamente 90% da melatonina é eliminada através de uma passagem única pelo fígado, sendo uma pequena porção de melatonina não metabolizada também excretada na urina (15).

Verificou-se a eficácia da melatonina na indução do sono, ao atenuar os impulsos de promoção da vigília, no SCN do hipotálamo. Têm sido utilizadas variadas doses de melatonina, em ensaios clínicos, até um máximo de 75 mg (15).

5.1.1.3.2 Agonista dos recetores da melatonina

Ramelteon é um exemplo de um agonista seletivo dos recetores da melatonina, que atua a nível cerebral, seletivamente, nos recetores MT1 e MT2 (com pouca afinidade para o recetor MT3) do SCN (13,15).

Ramelteon é rapidamente absorvido, com uma semivida de 1,2 horas. Após uma dose oral, 84% do fármaco é eliminado por via renal, enquanto 4% é eliminado por via fecal. Dados de farmacocinética revelaram que nem dose única ou múltipla deste fármaco foram significativamente afetadas pela disfunção renal, à exceção do grupo com uma disfunção mais severa, que mostrou um aumento dos níveis de ramelteon. Assim,

ramelteon não necessitará de ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Da mesma forma, não são recomendados ajustes de dose em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. A principal isoenzima envolvida no processo metabólico de ramelteon é o CYP1A2, com CYP2C e CYP3A4 também envolvidos, em menor grau. Assim, fármacos que sejam potentes inibidores de CYP1A2 devem ser evitados. Aumentos substanciais nos níveis de ramelteon foram também observados quando foi administrado com o inibidor do CYP2C9, fluconazol, e o inibidor do CYP3A4, cetoconazol, enquanto que os compostos que afetam outras isoenzimas do CYP450 não produziram alterações significativas. A rifampicina, indutor do CYP450 originou uma diminuição considerável dos níveis de ramelteon. Para evitar a perda de eficácia, este e outros indutores de enzimas relevantes do CYP450 devem também ser evitados (15).

Esta substância reduz a latência do sono e aumenta os períodos de sono, na dose recomendada de 8 mg (14). O ramelteon não parece ter potencial para abuso ou dependência. Os efeitos adversos graves são raros, os efeitos secundários comuns incluem sonolência, cefaleias, fadiga, náuseas e tonturas. A sua utilização está contraindicada em crianças, grávidas (categoria C) e indivíduos com disfunção hepática grave (15). No entanto, esta substância não se encontra disponível em Portugal (2).

5.1.1.4 Antidepressivos sedativos

Os antidepressivos são uma opção eficaz em doentes com depressão e insónia (2).

A trazodona é o antidepressivo mais frequentemente prescrito como hipnótico, contudo não há evidência suficiente que apoie a sua utilização, na ausência de depressão (2). Este fármaco é um antagonista dos recetores da serotonina (5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}), dos recetores adrenérgicos α_1 e α_2 e de histamina tipo 1, bem como um fraco inibidor de recaptação da serotonina, tendo-se verificado que melhora a continuidade do sono, nas doses recomendadas de 50 a 150 mg, e é uma boa opção terapêutica em pessoas propensas a abuso de substâncias, pois não está associado a fenómenos de dependência ou tolerância. É, também, utilizada em combinação com antidepressivos estimulantes como alguns inibidores seletivos da recaptação da serotonina e bupropiona em pacientes deprimidos, com insónia. O bloqueio adrenérgico pode resultar numa sedação excessiva e hipotensão ortostática, especialmente em pacientes idosos (13,16).

São, ainda, frequentemente utilizados a amitriptilina (inibidor da recaptção da serotonina e noradrenalina), numa dose diária de 25 a 100 mg, e a mirtazapina (antagonista dos recetores α_1 e α_2 -adrenérgicos, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} e 5-HT₃ e de histamina tipo 1), na dose recomendada de 15 a 45 mg (15,16). Estes fármacos reduzem a latência do sono e aumentam a sua duração e eficiência, devendo ser utilizados na dose mínima eficaz para minimizar os efeitos anticolinérgicos e minimizar o prolongamento da condução cardíaca, especialmente em idosos. O seu potencial de sobredosagem é maior do que para outros agentes hipnóticos, podendo, ainda, provocar sedação diurna significativa (13). Esta é uma classe de fármacos particularmente importante nos doentes com historial de abuso de substâncias, nos quais os hipnóticos são contraindicados (2).

5.1.1.5 Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são apenas minimamente eficazes na indução do sono, podendo reduzir a qualidade do sono, e causar sonolência residual. Não está comprovado que melhorem o sono, podendo produzir episódios de delírio, retenção urinária, diminuição cognitiva e excitação paradoxal, entre outros efeitos adversos (2).

A difenidramina bloqueia os recetores da histamina do tipo 1 e é um dos fármacos aprovados para o tratamento da insónia ocasional, para uso a curto prazo. As doses em adultos variam de 50-100 mg ao deitar e a dosagem pediátrica varia de 1 mg/kg até 50 mg por dia. A absorção é rápida, e o pico do efeito sedativo ocorre 1 a 3 horas após a administração da dose, e sedação dura 4 a 7 horas. Os efeitos adversos podem incluir sonolência diurna, efeitos colinérgicos e excitação paradoxal (16).

5.1.2 Novas abordagens terapêuticas

Uma das duas maiores necessidades clínicas não atendidas no tratamento da insónia reside na quantidade de fármacos capazes de melhorar a manutenção do sono e, simultaneamente, melhorar o funcionamento diurno e a qualidade de vida. Assim, pretende-se que o tratamento da insónia em pacientes com comorbidades deva ser capaz de aliviar a exacerbação da condição clínica a que se deve a má qualidade do sono. Além disso, estes fármacos devem promover a manutenção de uma estrutura do sono fisiológica, enquanto reduzem a sedação diurna residual, não devendo estar associados a potencial de tolerância ou de dependência. Outra necessidade que permanece insatisfeita

é o tratamento eficaz e seguro da insónia em crianças com distúrbios neurológicos, que frequentemente sofrem de problemas de iniciação, manutenção e qualidade do sono (18).

A tendência nos novos fármacos para o tratamento da insónia é reduzir a utilização dos fármacos que têm como alvo os recetores GABA e histamínicos, privilegiando outras vias neurológicas endógenas do ciclo sono-vigília, no sentido de melhorar a fisiologia do sono. A compreensão da genética, dos relógios biológicos moleculares e dos recetores de sinalização envolvidos no sono aumentou substancialmente nas últimas 2 décadas. Assim, várias intervenções farmacológicas, com alvos moleculares específicos, começaram a entrar no mercado (melatonina, serotonina e recetores de orexina), contribuindo significativamente para responder às necessidades não atendidas (18).

5.1.2.1 Suvorexant

Suvorexant é um dos novos fármacos existentes no mercado, para o tratamento da insónia. Este fármaco é um antagonista duplo reversível do recetor das orexinas (ORX-A e ORX-B), ligando-se, desta forma, a ambos os recetores e inibindo a ativação do sistema responsável pelo fenómeno de despertar. Os antagonistas dos recetores de orexina são, atualmente, considerados um dos mais inovadores e promissores candidatos para o tratamento da insónia (18). Pensa-se ser eficaz em doentes com dificuldade em iniciar ou manter o sono, quando utilizado nas doses recomendadas de 5, 10, 15 ou 20 mg sendo, geralmente, bem tolerado. Os efeitos adversos mais comuns são sonolência diurna, cefaleias, tonturas e sonhos atípicos, sendo todos eles dependentes da dose (12).

Este fármaco é metabolizado pelo CYP450, pelo que a administração de inibidores deste citocromo (como antifúngicos azoicos, antibióticos macrólidos, fluvoxamina e sumo de toranja), levará ao seu aumento nos níveis séricos (12).

Suvorexant oferece uma alternativa aos fármacos já existentes para o tratamento da insónia, com um novo mecanismo de ação que não aparenta ter os mesmos efeitos adversos que os restantes fármacos. No entanto, é importante notar que suvorexant é um novo fármaco, pelo que ainda não é extensamente utilizado e, como tal, é necessário obter mais dados que comprovem a sua eficácia, segurança e tolerabilidade (12).

5.1.2.2 Doxepina

A doxepina é um antagonista seletivo do recetor de histamina. Em doses superiores a 25 mg, a doxepina tem efeitos anticolinérgicos e anti-adrenérgicos

desagradáveis, mas em doses de 6 mg ou inferiores, o seu mecanismo de ação predominante é o bloqueio da vigília, promovida pela histamina, através do antagonismo do recetor H1 da histamina. Baixas doses de doxepina (3 ou 6 mg) estão associadas a uma melhoria na manutenção do sono. Este fármaco apresenta poucos efeitos adversos, tendo sido reportados apenas alguns casos de tonturas e de sonolência diurna (12).

5.1.2.3 Zolpidem de libertação imediata

O zolpidem é um agonista dos recetores das benzodiazepinas, eficaz no tratamento da insónia. Verificou-se que uma formulação sublingual, nas doses de 5 e 10 mg era capaz de reduzir a latência do sono de forma mais eficaz do que a formulação convencional de zolpidem oral (12).

Doses mais baixas desta formulação (1,75 e 3,5 mg) têm, também, sido estudadas em doentes com dificuldade em manter o sono. A formulação sublingual é mais rapidamente absorvida durante os primeiros 15-20 minutos do que o comprimido normal, embora a biodisponibilidade total não seja alterada, e sua atividade hipnótica dura 2,5 a 4 horas. Verificou-se, então, que nestas doses, esta formulação reduzia significativamente a latência do sono e melhorava a qualidade subjetiva do sono, bem como a sonolência matinal e nível de alerta. Estudos comprovaram que esta formulação era bem tolerada, sendo os efeitos adversos mais comuns, cefaleias, náuseas e fadiga (12).

O zolpidem sublingual é uma opção terapêutica para doentes que experienciam um período de vigília prolongada, durante episódios de despertares noturnos. Apenas deverá ser tomado se faltarem mais de 4 horas para o doente ter de se levantar, devido ao risco de sedação matinal. A dose para mulheres adultas e pessoas de ambos os sexos com mais de 65 anos são 1,75 mg (metade da dose padrão aprovada para homens mais jovens) (12).

5.1.2.4 Moduladores do recetor GABA_A

5.1.2.4.1 Zaleplon de libertação controlada (SKP-1041)

O zaleplon de libertação controlada, incluído no grupo químico das pirazolopirimidinas, foi pensado para evitar os despertares noturnos. Ensaios clínicos de fase II avaliaram este fármaco nas doses de 10, 15 e 20 mg, verificando-se uma redução significativa no tempo dos episódios noturnos de vigília (12,19).

5.1.2.4.2 Lorediplon

Estudos de fase II estudaram a farmacodinâmica do lorediplon (doses de 1, 5 e 10 mg), que atua como um modulador do recetor GABA_A, seletivo para a subunidade $\alpha 1$. Verificou-se que, nas doses de 5 e 10 mg, diminuía os despertares noturnos e aumentava o tempo de sono total, tendo demonstrado resultados semelhantes ao zolpidem (12,20).

5.1.2.4.3 EVT-201

EVT-201 é uma benzodiazepina que atua como um modulador alostérico positivo parcial do recetor GABA_A, com uma semivida de eliminação de 3 a 4 horas e um metabolito ativo com características semelhantes de afinidade e eliminação, mas com menor atividade intrínseca. É considerado um agonista parcial do recetor GABA_A uma vez que produz uma potenciação máxima mais baixa dos recetores GABA_A do que um agonista total, o que pode resultar num menor potencial para a ocorrência de efeitos indesejados (21). Foi avaliado em ensaios clínicos de fase II, nas doses de 1,5 e 2,5 mg, tendo-se verificado que ambas as doses melhoravam significativamente a manutenção, duração e latência do sono. Demonstrou-se que, também, melhorou várias medidas de qualidade de sono subjetiva, incluindo o tempo total de sono e número de despertares noturnos (12,21).

5.1.2.4.4 Indiplon

Indiplon é um novo fármaco hipnótico do grupo das pirazolopirimidinas, que atua por aumento da ação dos recetores GABA_A. É metabolizado pelo CYP3A4 hepático e pela carboxiesterase, originando dois metabolitos farmacologicamente inativos. Estudos realizados com este fármaco revelaram melhorias na latência do sono, sono total, número de despertares noturnos e qualidade subjetiva do sono, sem evidência de fenómenos de tolerância ou abstinência (15).

5.1.2.5 Antagonistas das orexinas

5.1.2.5.1 MIN-202

As propriedades farmacológicas de MIN-202 têm sido estudadas, pois atua como antagonista seletivo do recetor das orexinas-B, aguardando-se os resultados dos ensaios clínicos de fase II (12).

5.1.2.5.2 *Filorexant (MK-6096)*

Este antagonista duplo do recetor das orexinas encontra-se em fase II dos ensaios clínicos, verificando-se que todas as doses estudadas (2,5, 5, 10 e 20 mg) melhoravam significativamente a qualidade do sono (12).

5.1.2.6 Antagonista dos recetores da serotonina 5-HT_{2A}

5.1.2.6.1 *Lumateperone (ITI-007)*

Em doses baixas, este fármaco exibe antagonismo de alta afinidade para o recetor 5-HT_{2A} e inibe a recaptação da serotonina, encontrando-se a ser avaliado em estudos de fase II que demonstraram a sua eficácia na manutenção do sono em doentes com insónia e comorbilidades psiquiátricas (12,22,23).

5.1.2.7 Agonistas dos recetores da melatonina

5.1.2.7.1 *Piromelatina*

Este fármaco é um agonista dos recetores da melatonina (MT1 e MT2) e da serotonina 5-HT_{1A} e 5-HT_{1D}, que se encontra em fase II dos ensaios clínicos, estando associado a uma melhoria da manutenção e da qualidade do sono (12,24).

5.1.2.7.2 *Melatonina de libertação prolongada (PRM)*

PRM foi projetado para mimetizar o padrão de libertação de melatonina endógena, libertando-a gradualmente ao longo de 8 a 10 horas para restabelecer o declínio na produção de melatonina, associada à idade. PRM induz o sono fisiológico e melhora significativamente a latência e qualidade do sono, a qualidade e vida e o estado de alerta de manhã, em doentes com insónia primária, promovendo um sono mais restaurador, sem sintomas de abstinência após a descontinuação (18).

5.1.2.7.3 *Agomelatina*

A agomelatina é um agonista dos recetores da melatonina MT1 e MT2 e um fraco antagonista do recetor 5-HT_{2C}. Foi desenvolvido para o tratamento da depressão, mas verificou-se que tem efeitos favoráveis ao sono nos doentes, melhorando a qualidade do sono e diminuindo o despertar após o início do sono em doentes que sofrem de depressão. Em doses terapêuticas, verificou-se que preservava o estado de vigília e a memória em voluntários saudáveis, sem sedação na manhã após a ingestão do fármaco. Todavia,

recomenda-se a monitorização periódica da função hepática, durante o tratamento, devido ao risco de elevação das enzimas hepáticas e possíveis reações hepáticas graves e raras (18).

5.1.2.7.4 *Tasimelton*

Tasimelton é um agonista específico dos recetores MT1 e MT2, desenvolvido para o tratamento de distúrbios do sono do ritmo circadiano. Foi aprovado para o tratamento do distúrbio de sono-vigília das “não-24 horas”, um distúrbio raro, que tipicamente ocorre em doentes totalmente cegos que não são capazes de se ajustar ao ciclo dia-noite e, portanto, regem-se de acordo com seu pacemaker endógeno (18).

5.2 Narcolepsia

A narcolepsia caracteriza-se por um conjunto de sintomas, que incluem sonolência diurna excessiva (EDS), ataques de sono e episódios de cataplexia, que envolvem a perda súbita da tonicidade muscular bilateral, normalmente, provocada por uma emoção intensa (1). A cataplexia é experienciada por, pelo menos, dois terços dos doentes com narcolepsia, podendo envolver uma distribuição difusa ou localizada da atonia muscular, sendo que a consciência permanece intacta, bem como a memória e a respiração (3,11).

Embora a presença de EDS e cataplexia sejam as características mais predominantes da narcolepsia, também pode ocorrer paralisia do sono, isto é, uma incapacidade transitória de mover os músculos ao despertar. Podem, ainda, ocorrer alucinações hipnagógicas, ao iniciar ou despertar do sono, que assumem a forma de percepções visuais incomuns e perturbadoras. Embora a paralisia do sono e as alucinações hipnagógicas possam ocasionalmente ser experienciadas por indivíduos que não têm narcolepsia, ocorrem concomitantemente e com maior frequência em narcolépticos, correspondendo, quase sempre, ao início de um período de sono REM (3,11).

Um dos sintomas mais frequentemente associados é a insónia. Normalmente, os pacientes narcolépticos adormecem facilmente, acordando após um curto período de tempo e são incapazes de adormecer novamente durante algum tempo. Os pacientes narcolépticos, geralmente, não dormem mais do que indivíduos normais ao longo do ciclo de 24 horas, mas apresentam disrupções no sono noturno. Podem, ainda, estar associados

a esta patologia outros sintomas como movimentos periódicos das pernas, distúrbios de REM, outras parassonias e apneia obstrutiva do sono (25).

O desenvolvimento dos sintomas inicia-se, normalmente, durante a adolescência, não existindo diferença entre géneros. Existe uma tendência para que a narcolepsia seja familiar, sendo que a sua presença num parente de primeiro grau aumenta o risco de desenvolver o distúrbio em cerca de 10 a 40 vezes. Mas, na maioria das vezes, a narcolepsia é esporádica, sem uma base familiar clara, sugerindo que existem outras variáveis, além de fatores estritamente genéticos, responsáveis pelo seu desenvolvimento, nomeadamente exposições ambientais e disfunções do sistema imunológico. Embora seja tipicamente designada como um distúrbio de EDS, o sono noturno de doentes narcoléticos é, geralmente, caracterizado por interrupções na continuidade do sono (3,26).

O desenvolvimento de narcolepsia pode, ainda, estar associado a outros fatores etiológicos, que incluem consumo excessivo de álcool, obesidade, diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e associações genéticas ou imunológicas (4).

O diagnóstico de narcolepsia é baseado em dados clínicos suportados por testes laboratoriais objetivos, nomeadamente uma polisomnografia (PSG) durante a noite. Embora esta avaliação não estabeleça um diagnóstico de narcolepsia, é muitas vezes usada, para excluir a presença de outros distúrbios do sono primários que possam ser responsáveis pela EDS. A avaliação da PSG pode ajudar a documentar a presença de perturbações do sono e originar uma descoberta característica de latência curta na aparição do primeiro episódio de sono REM, o qual dura, geralmente, 60 a 90 minutos em indivíduos normais, mas apenas 15 minutos naqueles com narcolepsia (3).

Após a PSG noturna, é levado a cabo um segundo estudo para ajudar a documentar objetivamente o diagnóstico de narcolepsia, o teste de latência de sono múltiplo (MSLT). O MSLT consiste em 5 sestas diurnas, com a duração de 20 minutos, em intervalos de 2 horas. A latência de sono em cada sesta é determinada por uma análise da gravação do sono. Se o doente não adormecer durante uma oportunidade de sono, é atribuída uma pontuação de 20 minutos para o valor de latência do sono. O tempo médio para adormecer durante as cinco oportunidades de sono são calculadas para identificar o valor médio de latência do sono para o MSLT. Um valor médio de latência de sono inferior a 8 minutos representa uma EDS significativa e é usado como uma medida objetiva para suportar um diagnóstico de narcolepsia. Para cada uma das oportunidades de sono em que um doente

adormece, é feita uma avaliação para verificar se o doente entrou em sono REM, sendo que o registo de dois episódios de sono REM durante as cinco oportunidades de sono é mais um suporte para o posterior diagnóstico. Uma variação do MSLT, o teste de manutenção de vigília (MWT), é usado para documentar a eficácia de fármacos para tratamento da narcolepsia. No MWT, o doente é novamente sujeito a cinco sessões de teste de 20 minutos durante o dia, em intervalos de 2 horas, após uma PSG, realizada na noite anterior. No entanto, no MWT, o paciente é colocado numa posição ereta, confortavelmente sentado e instruído a permanecer acordado. Neste teste, calcula-se o tempo médio antes de adormecer, avaliando a capacidade do doente de permanecer acordado. A mudança no tempo base de duração da vigília é determinado após a administração de uma substância de teste para determinar a sua eficácia como tratamento para a narcolepsia (1,3).

Outro parâmetro laboratorial que permite diagnosticar narcolepsia é o antigénio humano leucocitário (HLA classe II), localizado no braço curto do cromossoma 6, sendo conhecido por desempenhar um papel importante no reconhecimento e processamento de anticorpos externos. Em 1984, foi relatado que 100% dos doentes com narcolepsia eram positivos para HLA DR2. Estudos mais recentes demonstraram que DR15-DQ6 (subtipo DR2-DQw1) está, também, fortemente associado a narcolepsia. A associação do HLA positivo com fenómenos de cataplexia foi repetidamente demonstrada, sendo que a ICSD indica que uma tipagem positiva para o HLA DBQI*0602 ou os subtipos DR2 são frequentemente encontrados em doentes narcolépticos (3,11).

Do ponto de vista fisiopatológico, a narcolepsia com cataplexia está associada à perda de neurónios produtores de orexina com níveis baixos ou indetectáveis de ORX-A no líquido cefalorraquidiano (LCR), considerando-se como narcolepsia tipo 1. A narcolepsia sem cataplexia, ou narcolepsia tipo 2, está associada a níveis normais de ORX-A no LCR, sendo o diagnóstico feito apenas quando o tipo 1 de narcolepsia é descartado. Para além disso, a narcolepsia está, ainda, associada a níveis baixos de histamina no LCR (4).

Na descoberta da fisiopatologia da narcolepsia, foram realizados estudos inovadores baseados em modelos caninos, com cataplexia, identificando-se o gene *canacr-1* como responsável pela transmissão de características narcolépticas nestes animais, sendo este gene uma forma mutada do gene recetor das ORX-B. Assim, ficou

demonstrado o possível papel das orexinas na fisiopatologia da narcolepsia. Apesar de anormalidades genéticas humanas relacionadas com o sistema das orexinas parecer ser raro, aproximadamente 85 a 90% dos narcolépticos com cataplexia têm níveis baixos ou indetetáveis de ORX-A no seu LCR. Além disso, estudos cerebrais pós-morte revelaram uma diminuição nos níveis de ORX-A e ORX-B nos tecidos obtidos de indivíduos com diagnóstico de narcolepsia (3).

Estudos em animais de laboratório indicam que os neurónios que contêm orexina estão localizados no hipotálamo lateral, demonstrando-se a sua capacidade de ativar uma série de sistemas transmissores no SNC, incluindo aqueles associados às vias contendo noradrenalina, dopamina, serotonina, histamina e acetilcolina. Assim, a diminuição recentemente demonstrada ORX-A em doentes com narcolepsia pode fornecer uma pista importante quanto ao motivo das profundas mudanças no estado de alerta e padrões de sono-vigília característicos deste distúrbio (3).

5.2.1 Terapêutica farmacológica

O tratamento da narcolepsia concentra-se em melhorar três sintomas principais: EDS, cataplexia e sono noturno fragmentado (26). Além das abordagens farmacológicas para o tratamento da narcolepsia, também se recorre a terapêuticas comportamentais no tratamento deste distúrbio. Estas incluem medidas para regular o ciclo de sono-vigília, de modo a melhorar a consolidação do sono noturno, bem como o uso de sesta diurnas para reduzir o potencial impacto e os problemas funcionais causados por ataques de sono. Além disso, intervenções de aconselhamento, dieta, exercício e instruções para uma condução cautelosa são componentes importantes na gestão deste distúrbio (3).

O tratamento da narcolepsia em mulheres grávidas é, ainda, um desafio, pelo que é necessário ter em conta os riscos para o feto relativamente ao benefício concedido à mãe. As diretrizes atuais de segurança não recomendam nenhum medicamento seguro, para o tratamento da narcolepsia, durante a gravidez. Se a mãe escolher renunciar ao tratamento durante a gravidez, devem ser tomadas precauções de segurança para proteger a mãe e o bebé. Existe, ainda, a possibilidade de cataplexia induzida pelo trabalho de parto, especialmente em doentes com cataplexia clinicamente significativa ou grave (26).

5.2.1.1 Estimulantes

Durante várias décadas, estimulantes do SNC, como a dextroanfetamina e o metilfenidato, foram os principais agentes farmacológicos usados no tratamento da

narcolepsia. Estes fármacos eram, muitas vezes, eficazes na redução da sonolência diurna e ainda são frequentemente utilizados para tratar este sintoma, mas são menos fiáveis no controlo de ataques catapléticos. Contudo, originam efeitos adversos graves, nomeadamente eventos cardiovasculares. Outros aspetos negativos destes fármacos incluem ansiedade, insónia e potencial de abuso (3). As anfetaminas bloqueiam a recaptção de dopamina no terminal nervoso e alteram o transportador de dopamina na fenda sináptica. No entanto, seu principal mecanismo estimulante é por libertação direta de catecolaminas. Estes fármacos são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, atingindo o pico de plasma dentro de 1 a 3 horas e metabolizados através de enzimas hepáticas, com uma semivida de 10 a 12 horas. A dextroanfetamina possui propriedades semelhantes ao metilfenidato, cuja dose recomendada é de 5 a 60 mg. Aumentam os níveis de noradrenalina e dopamina no cérebro, com um mecanismo de ação semelhante ao das anfetaminas. A dextroanfetamina é quase totalmente absorvida após administração oral, atingindo concentração plasmática máxima dentro de 2 horas e a sua dose recomendada é de 10 a 60 mg. Além disso, tem uma curta duração de ação, com uma semivida de cerca de 3 horas (25–27).

5.2.1.2 Novos estimulantes

5.2.1.2.1 *Modafinil*

Nos últimos anos, modafinil tornou-se o tratamento de primeira linha para sintomas de EDS, sendo muito eficaz na redução da sonolência diurna em doentes com narcolepsia e está, também, aprovado para tratar EDS secundária à apneia obstrutiva do sono e para tratar EDS induzida pelo trabalho por turnos. Este fármaco estimula o sistema de promoção do sono do cérebro, ativando indiretamente o sistema histaminérgico, por remoção da informação de GABA nesses neurónios (4).

Embora para alguns doentes o modafinil seja menos eficaz do que os estimulantes, é considerado um fármaco seguro, bem tolerado e com baixo potencial de abuso, tornando-se a medicação preferida para a maioria. Apesar de reduzir a EDS, ainda não demonstrou ser eficaz no tratamento da cataplexia. A sua dose recomendada é de 100 a 400 mg mas, uma vez que a sua semivida é relativamente curta (9 a 14 horas), muitos doentes tomam uma segunda dose, no final do dia, para manter a eficácia (3,25,26).

5.2.1.2.2 Armodafinil

Armodafinil, o enantiómero-R de modafinil, foi aprovado recentemente para as mesmas indicações que o modafinil. Apresenta uma semivida mais longa (10 a 15 horas) do que o modafinil, podendo ser tomado apenas uma vez por dia (3). A sua dose recomendada é de 100 a 300 mg, e apresenta efeitos adversos semelhantes aos do modafinil (25,26).

5.2.1.3 Antidepressivos tricíclicos (TCA)

Esta classe de fármacos inclui imipramina e clomipramina. O principal efeito farmacológico dos TCA é resultado do aumento da serotonina e da noradrenalina na fenda pré-sináptica devido à inibição da recaptção nos recetores pré-sinápticos (26).

Imipramina e clomipramina são potentes fármacos anticataplexia. Imipramina foi o primeiro a ser utilizado para o tratamento de cataplexia, sendo capaz de bloquear a recaptção de noradrenalina e de serotonina, com menos efeito sobre a recaptção da dopamina, mas o seu uso tem vindo a diminuir em narcoléticos devido à sua elevada atividade sedativa. A sua dose recomendada é de 100 a 200 mg diários. Clomipramina, um inibidor da recaptção da serotonina é o TCA mais comumente usado para o tratamento da cataplexia no Japão e na Europa. A sua dose recomendada é de 25 a 75 mg por dia. No entanto, doses mais baixas, de 10 a 20 mg diários também se mostraram efetivas e são as mais recomendadas, devido aos potenciais efeitos secundários (26).

Cataplexia *rebound*, um aumento acentuado na frequência e gravidade dos ataques catapléticos pode ocorrer depois de uma paragem abrupta na toma de um TCA (26).

5.2.1.4 Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (SSRI)

Os SSRI são, por vezes, utilizados no tratamento da cataplexia, embora sejam menos eficazes do que os TCA, pelo que são necessárias doses mais elevadas. Apesar de os SSRI serem mais seletivos para o transportador da serotonina, têm alguma afinidade para transportadores de outras monoaminas. Os efeitos adversos incluem cefaleias, náuseas, aumento de peso, boca seca, disfunção erétil e diminuição da libido, embora sejam menos pronunciados do que com TCA. Fluoxetina e fluvoxamina são os dois SSRI mais utilizados para tratamento da cataplexia. Fluoxetina é essencialmente eficaz para cataplexia, através do seu metabolito adrenérgico norfluoxetina, sendo a dose efetiva habitual de 60 mg. A fluvoxamina tem a semivida mais curta (15,6 horas) de todos os

SSRI, enquanto a fluoxetina e seu metabolito ativo, norfluoxetina, têm a semivida mais longa (2 a 4 dias e 5 a 7 dias, respetivamente) (26).

5.2.1.5 Inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SRNI)

Os SNRI são uma classe preferida de medicamentos para o tratamento de cataplexia pois não possuem os efeitos anticolinérgicos mais significativos e os fatores de risco cardíaco dos TCA, embora tenham o benefício de afetar a libertação de noradrenalina. No entanto, nenhuma destas substâncias está aprovada pelas entidades competentes para o tratamento da cataplexia (26).

A venlafaxina é o SRNI mais utilizado no tratamento da cataplexia. É um antidepressivo bicíclico, que inibe a recaptção de serotonina e noradrenalina, com menor efeito nos sistemas de dopamina. Tem uma semivida muito curta de 5 horas, pelo que o esquecimento da toma de uma única dose pode levar a graves efeitos de abstinência. A dose recomendada é de 75 a 375 mg por dia. Embora os efeitos colaterais sejam mínimos e similares aos dos SSRI, existe um elevado risco dose-dependente de hipertensão (26).

A duloxetina é outro SRNI que tem sido utilizado para tratamento da cataplexia. Existem relatos de casos que indicam que a duloxetina pode ser eficaz para o tratamento da cataplexia. No entanto, ainda não foram realizados ensaios clínicos contra placebo. Os efeitos secundários são semelhantes aos da venlafaxina e incluem cefaleias, náuseas e boca seca. A duloxetina foi associado ao aumento das enzimas hepáticas e, como tal, deve ser usado com precaução em doentes hepáticos. A dose habitualmente recomendada é de 60 a 120 mg por dia (26).

5.2.1.6 Inibidor da recaptção da noradrenalina: atomoxetina

A atomoxetina é um inibidor da recaptção da noradrenalina, altamente específico, indicado para o tratamento do défice de atenção e utilizado *off-label* para o tratamento de cataplexia devido aos seus potentes efeitos noradrenérgicos. Assim, é capaz de melhorar tanto a sonolência diurna quanto a cataplexia, sendo a sua dose eficaz de 40 a 60 mg por dia. Os efeitos adversos mais comuns são dor abdominal, náuseas, vómitos, diminuição do apetite e cefaleias. A hepatotoxicidade também foi relatada (26).

5.2.1.7 Oxibato de sódio

O oxibato de sódio, a forma sódica do gama-hidroxitirato (GHB), foi aprovado pela FDA para o tratamento da cataplexia e de EDS. O GHB é um metabolito natural de

gama-aminobutirato e é um neurotransmissor do SNC, que funciona como um agonista no recetor GHB, que é excitatório, e um agonista fraco no recetor GABA_B, que é inibitório. Uma vez que o GHB começou a ser utilizado para práticas ilícitas, tornou-se altamente regulamentado e as suas únicas aplicações médicas comuns, atualmente, são no tratamento da narcolepsia e, menos comumente, no alcoolismo (26).

O oxibato de sódio foi testado em vários ensaios clínicos, que demonstraram redução da sonolência diurna e dos ataques de sono, numa dose recomendada entre os 3 e os 9 g diários, com uma redução significativa dos sintomas em 4 semanas, bem como diminuição significativa da cataplexia (26). Demonstrou-se, ainda que tinha propriedades indutoras de sono REM e SWS (25).

Os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleias, náuseas, tonturas, nasofaringite, sonolência, vômitos e incontinência urinária. Embora menos comuns, foram relatados efeitos adversos em doentes psiquiátricos, incluindo ansiedade, confusão, depressão, ideação suicida e sonhos anormais. Pode, ainda, ocorrer depressão respiratória quando o oxibato de sódio é usado em doses acima das recomendadas (26).

O oxibato de sódio é, geralmente, administrado em duas doses divididas. Tem uma semivida curta de 30 minutos a 1 hora, pelo que os pacientes devem administrar uma segunda dose, durante a noite. A dose inicial habitual é 4,5 g por noite, divididos em duas doses iguais de 2,25 g cada. A dose inicial pode, então, ser aumentada para um máximo de 9 g por noite, em incrementos de 1,5 g por noite (0,75 g por dose). Recomenda-se um intervalo de 1 a 2 semanas entre os ajustes de dose, de modo a avaliar a resposta clínica e os efeitos adversos. Embora a maioria dos pacientes comece a sentir uma resposta nos primeiros dias, a resposta ideal pode demorar 8 a 12 semanas (26).

5.2.2 Novas abordagens terapêuticas

Uma vez que a narcolepsia é uma doença relativamente incomum, torna-se difícil recrutar indivíduos adequados para ensaios clínicos, que não estejam a ser eficazmente medicados com os fármacos usados atualmente. Além disso, o mercado para fármacos para o tratamento da narcolepsia é limitado (3).

Existem várias opções farmacológicas disponíveis para o tratamento dos principais sintomas da narcolepsia, incluindo EDS e cataplexia. No entanto, o tratamento desta patologia não é otimista do ponto de vista da eficácia e da segurança, pois não existem

medicamentos seguros e convenientes que reduzam tanto a sonolência excessiva como a cataplexia. Essas questões estão a ser abordadas experimentalmente, com o desenvolvimento de antagonistas dos recetores H3 da histamina e de agentes que ativam as vias das orexinas, catecolaminas e análogos da hormona libertadora de tirotropina. Para além disso, existem obstáculos que levam ao abrandamento do desenvolvimento de fármacos para o tratamento da narcolepsia, incluindo o tamanho do mercado e uma população limitada de doentes para ensaios clínicos (3).

5.2.2.1 Antagonistas dos recetores H3 da histamina

A histamina é um neurotransmissor conhecido por promover a vigília e o estado de alerta. O sistema histamínico do cérebro inerva o TMN do hipotálamo e projeta-se de forma difusa para várias regiões do córtex cerebral onde interage com os recetores H1 da histamina. Desta forma, os anti-histamínicos clássicos são sedativos, uma vez que são antagonistas dos recetores H1 da histamina (3).

O recetor H3 da histamina está localizado pré-sinápticamente, sendo que a sua ativação inibe a libertação de histamina e outros neurotransmissores. Consequentemente, o bloqueio deste local promove a libertação de um conjunto de substâncias conhecidas por manter o estado de alerta e a vigília. Por esta razão, encontram-se em desenvolvimento antagonistas do recetor H3 de histamina como tratamentos para uma série de distúrbios do SNC, incluindo a narcolepsia (3).

5.2.2.1.1 Pitolisant

Em estudos pré-clínicos, verificou-se que o pitolisant atuava como um antagonista competitivo, de alta afinidade, do recetor H3 da histamina. Assim, pitolisant desencadeia a ativação, de longa duração, de neurónios histaminérgicos no cérebro, sendo acompanhada pela libertação de outros neurotransmissores promotores de vigília (dopamina, noradrenalina e acetilcolina) no córtex cerebral, presumivelmente através de um mecanismo indireto. Em experiências com animais, verificou-se que pitolisant tinha um baixo potencial de abuso e não tinha efeitos nos limiares de dor mecânica ou térmica (4,28).

A dose recomendada de pitolisant está entre 4,5 e 36 mg por dia, dependendo da resposta do doente. Em indivíduos saudáveis, pitolisant atinge a sua concentração sérica máxima 1 a 3 horas após administração oral e tem uma semivida de 10 a 12 horas. Devido ao seu longo tempo de semivida, pitolisant deve ser tomado pela manhã de modo a não

interromper o sono à noite. Pitolisant atinge um estado estacionário após 5 a 6 dias de administrações repetidas. Liga-se a mais de 90% das proteínas séricas e é distribuída, aproximadamente, de forma equitativa entre glóbulos vermelhos e plasma. Embora a metabolização de pitolisant não esteja completamente caracterizada, o CYP450 é a sua principal via de metabolização, através das enzimas CYP3A4 e CYP2D6. Pitolisant também inibe CYP2D6 e induz CYP3A4, CYP1A2 e CYP2B6. É principalmente excretado por via renal (aproximadamente 63%), sendo que o resto da excreção ocorre através do ar expirado (25%) e fezes (<3%). Os ajustes de dose devem ser feitos em indivíduos com insuficiência renal ou hepática. Em doses elevadas, pitolisant pode prolongar o intervalo QTc e, como tal, doentes com doença cardíaca ou indivíduos que tomam outras substâncias que possam aumentar o intervalo QTc ou aumentar as concentrações sanguíneas de pitolisant, devem ser cuidadosamente monitorados. Os efeitos adversos mais significativos incluem cefaleias, náuseas, insónias, mal-estar, alucinações e suores (4).

Em estudos em animais, pitolisant ou seus metabolitos atravessaram a placenta e verificou-se que eram excretados no leite materno. Assim, não deve ser usado durante a gravidez ou durante a amamentação, a menos que o benefício supere o risco potencial para o feto ou bebé (4).

Pitolisant demonstrou ser igualmente eficaz no tratamento da EDS em comparação com modafinil. Todavia, ainda não foram publicados estudos para mostrar se pitolisant pode ser igualmente eficaz na diminuição da cataplexia em comparação com o oxibato de sódio (4).

5.2.2.1.2 GSK-189254

GSK-189254 é um antagonista do recetor H3 da histamina, altamente seletivo, que está atualmente a ser avaliado em ensaios clínicos de fase II, em doentes com narcolepsia. Estudos pré-clínicos demonstraram que GSK-189254 aumenta a vigília em ratos (3,29).

5.2.2.1.3 JNJ-17216498

Outro antagonista do recetor de histamina H3 em avaliação é JNJ-17216498. Estudos laboratoriais revelaram que este composto reduz a cataplexia em modelos animais narcoléticos, aguardando-se o resultado do estudo (3).

5.2.2.2 Terapia de substituição das orexinas

Uma vez que o sistema das orexinas parece ser disfuncional em doentes com narcolepsia, têm-se reunido esforços no sentido de desenvolver fármacos que ativarão diretamente os recetores destes neurotransmissores. Porém, ainda não foi descoberta nenhuma molécula agonista destes recetores, e péptidos exógenos ou pró-fármacos percursoros para os recetores de orexina não penetram a barreira hematoencefálica (3,4).

Embora os primeiros estudos pré-clínicos tenham produzido resultados divergentes, esta abordagem continua em estudo. Foi realizado um estudo a administração intranasal de ORX-A a doentes com narcolepsia e indivíduos saudáveis de controlo, num ensaio clínico que avaliava o efeito de uma única administração de ORX-A e de placebo (3). O resultado desse estudo forneceu evidências quanto ao efeito funcional da administração intranasal de ORX-A em pacientes com narcolepsia, confirmando o seu papel como um fator estabilizador de sono REM. Demonstraram-se, ainda evidências sobre os efeitos, a curto e longo prazo, da ORX-A quanto a alterações no sono, associadas à narcolepsia (30).

5.2.2.3 Promoção da neurotransmissão dopaminérgica

5.2.2.3.1 ADX-N05

Acredita-se que os sistemas de catecolaminas do SNC tenham funções importantes na manutenção da vigília e do estado de alerta. Assim, estão a ser realizados estudos com ADX-N05, um inibidor fraco da recaptção da dopamina. Embora o seu mecanismo de ação permaneça desconhecido, doses moderadas de ADX-N05 pareciam exibir propriedades antidepressivas. Num estudo pré-clínico para avaliar o seu potencial na narcolepsia, as respostas ao ADX-N05 foram comparadas com aquelas provocadas pela dextroanfetamina, modafinil e soro fisiológico em ratos. Foram, ainda, realizados vários EEG e avaliações comportamentais, bem como uma avaliação dos efeitos destes fármacos na expressão de genes cerebrais. Os resultados indicam que ADX-N05 aumenta a vigília, embora os seus efeitos noutros aspetos diferissem daqueles induzidos pela dextroanfetamina e modafinil. ADX-N05 encontra-se em ensaios clínicos de fase II (3).

5.2.2.4 Análogos da hormona libertadora de tiotropina (TRH)

Pensa-se que a TRH desempenhe um papel na regulação do despertar, verificando-se que animais tratados previamente com depressores do SNC, como etanol ou barbitúricos e, posteriormente, com TRH, experienciavam um tempo de sono significativamente reduzido, sem sinais de hipotermia. Além disso, a administração direta de TRH no hipocampo dorsal de esquilos terrestres, em hibernação, resultava na reversão fisiológica e comportamental completa do estado de hibernação. Estudos com TRH e um análogo de TRH, em narcolepsia canina e modelos de ratos, demonstraram que estas substâncias diminuem a sonolência excessiva (uma vez que são promotores de vigília) e reduzem episódios de cataplexia. Verificou-se, também, que TRH ativa diretamente os neurónios da orexina. Deste modo, demonstra-se que um análogo TRH poderá ser benéfico no tratamento da narcolepsia. Pequenos derivados peptídicos de TRH (CG3703, CG3509 e TA0910) foram desenvolvidos, mas o sucesso em modelos caninos ainda não foi demonstrado em humanos (3,26).

6 Conclusão

Em resumo, o sono é um processo ativamente regulado e significativamente modulado por influências homeostáticas que se acumulam durante a vigília e se dissipam durante o sono e pelos ciclos circadianos ao longo das 24 horas do dia. O sono tem uma arquitetura caracterizada por uma alternância rítmica entre os ciclos de sono NREM e REM, e as transições entre os estados de sono/vigília são orquestrados por um conjunto de estruturas cerebrais bem definidos (31).

O tratamento dos distúrbios do sono continua a ser uma área complexa, que é constantemente atualizada com base em descobertas que alteram nossos conceitos de fisiologia do ciclo sono-vigília, de fisiologia, fisiopatologia, neuroplasticidade, neuroquímica, neuroendocrinologia, genética e farmacologia dos distúrbios do sono (16).

A insónia está associada a um grave comprometimento da saúde e qualidade de vida, que pode ser revertido com um diagnóstico e tratamento adequados (15). Ao longo da última década, foram feitos vários avanços no tratamento da insónia. Além de um maior reconhecimento da gravidade deste distúrbio, as várias patologias a ele associadas, e o maior risco de mortalidade que confere, tem sido feito um esforço no sentido de serem desenvolvidas alternativas capazes de fornecer um tratamento mais seguro e eficaz, abrangendo uma população de pacientes mais ampla (12). No entanto, o desenvolvimento adicional de fármacos para o tratamento deste distúrbio parece ser bastante lento, apesar da elevada necessidade de medicamentos mais seguros e eficazes, especialmente em doentes com comorbidades, em idosos e crianças (18).

A narcolepsia é um distúrbio raro e um erro no diagnóstico pode originar graves consequências para o tratamento do doente. Assim, a terapêutica farmacológica tem duas vertentes, a que permite, inicialmente, o alívio dos sintomas e outra que permite o tratamento doença subjacente. Atualmente, os únicos tratamentos disponíveis estão focados no tratamento sintomático da doença, mas têm sido feitos progressos significativos nesta área (26). No entanto, têm havido rápidos avanços no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da narcolepsia e o uso de agentes como o oxibato de sódio pode vir a tornar-se generalizado, estando em grande parte dependentes das entidades reguladoras. Além disso, tratamentos que visam a substituição da orexina ou que impeçam a perda de neurónios que contêm este neuropéptido, podem tornar-se uma realidade num futuro próximo (32).

Referências Bibliográficas

1. Colten HR, Altevogt BM, editors. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem [Internet]. 1st ed. Institute of Medicine of the National Academies. Washington DC: The National Academies Press; 2006. 217-23 p. Available from: http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=KexmhhRu84MC&oi=fnd&pg=PA1&dq=Sleep+disorders+and+sleep+deprivation:+an+unmet+public+health+problem&ots=w3UIttU4bn&sig=V6XaggAZKg_Viu7ZGTGF9Sf_SCA
2. Cavadas LF, Ribeiro L. Abordagem da insónia secundária do adulto nos Cuidados de Saúde Primários. *Acta Med Port.* 2011;24(1):135–44.
3. DeMartinis NA, Kamath J, Winokur A. New approaches for the treatment of sleep disorders. *Adv Pharmacol* [Internet]. 2009;57(8):187–235. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20230762>
4. Calik MW. Update on the treatment of narcolepsy : clinical efficacy of pitolisant. *Nat Sci Sleep.* 2017;9:127–33.
5. Carskadon MA, Dement WC. Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* 5th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2011. p. 16–26.
6. Gillette MU, Abbott SM. Fundamentals of the Circadian System. In: Opp M, editor. *Basics of Sleep Guide.* Illinois: Sleep Research Society; 2005. p. 131–8.
7. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005;437:1257–63.
8. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol.* 2005;493(1):92–8.
9. Swick TJ. The Neurology of Sleep. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2005;23(1):1–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556407X10001268>
10. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci.* 2005;28(3):152–7.
11. International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding

- Manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2001. 1-389 p.
12. Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ* [Internet]. 2016;353(2123):1–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27383400>
 13. Saddichha S. Diagnosis and treatment of chronic insomnia. *Ann Indian Acad Neurol* [Internet]. 2010;13(2):94–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20814491> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2924526>
 14. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults : An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin sleep Med*. 2017;13(2):307–49.
 15. Bhat A, Shafi F, Solh AA El. Pharmacotherapy of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):351–62.
 16. Abad VC, Guilleminault C. Pharmacological Treatment of Sleep Disorders and Its Relationship with Neuroplasticity. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2015;25:503–53. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176
 17. Berro LF, Andersen ML, Tufik S, Howell LL. GABAA receptor positive allosteric modulators modify the abuse-related behavioral and neurochemical effects of methamphetamine in rhesus monkeys. *Neuropharmacology*. 2017;123:299–309.
 18. Zisapel N. Current Phase II investigational therapies for insomnia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(3):401–11.
 19. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Walsh JK, Luthringer R, Staner L, Otmani S, et al. Pharmacokinetic profile of SKP-1041, a modified release formulation of zaleplon. *Biopharm Drug Dispos*. 2011;32:489–97.
 20. Horoszok L, Baleeiro T, D’Aniello F, Gropper S, Santos B, Guglietta A, et al. A single-dose, randomized, double-blind, double dummy, placebo and positive-controlled, five-way cross-over study to assess the pharmacodynamic effects of lorediplon in a phase advance model of insomnia in healthy Caucasian adult male subjects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2014;29:266–73.

21. Walsh JK, Salkeld L, Knowles LJ, Tasker T, Hunneyball IM. Treatment of elderly primary insomnia patients with EVT 201 improves sleep initiation, sleep maintenance, and daytime sleepiness. *Sleep Med* [Internet]. 2010;11(1):23–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.012>
22. Wang S-M, Han C, Lee S-J, Jun T-Y, Patkar AA, Masand PS, et al. Investigational dopamine antagonists for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2017;26(6):687–98. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2017.1323870>
23. Porsteinsson AP, Antonsdottir IM. An update on the advancements in the treatment of agitation in Alzheimer’s disease. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2017;18(6):611–20. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2017.1323870>
24. Fu W, Xie H, Laudon M, Zhou S, Tian S, You Y. Piromelatine ameliorates memory deficits associated with chronic mild stress-induced anhedonia in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016;233(12):2229–39.
25. Nishino S, Okuro M. Emerging treatments for narcolepsy and its related disorders. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15(1):139–58.
26. Zaharna M, Dimitriu A, Guilleminault C. Expert opinion on pharmacotherapy of narcolepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(10):1633–45.
27. Roth T. Pharmacotherapy of Excessive Sleepiness Pharmacotherpay Stimulants Excessive daytime sleepiness Sleepiness. *Clin Sleep Med* [Internet]. 2012;7(2):333–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2012.03.002>
28. Kollb-Sielecka M, Demolis P, Emmerich J, Markey G, Salmonson T, Haas M. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Sleep Med* [Internet]. 2017;33(2017):125–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2017.01.002>
29. McGaraughty S, Chu KL, Cowart MD, Brioni JD. Antagonism of Supraspinal Histamine H3 Receptors Modulates Spinal Neuronal Activity in Neuropathic Rats. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. 2012;343(1):13–20. Available from: <http://jpet.aspetjournals.org/cgi/doi/10.1124/jpet.112.194761>

30. Weinhold SL, Seeck-Hirschner M, Nowak A, Hallschmid M, Göder R, Baier PC. The effect of intranasal orexin-A (hypocretin-1) on sleep, wakefulness and attention in narcolepsy with cataplexy. *Behav Brain Res* [Internet]. 2014;262:8–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2013.12.045>
31. Carley DW, Farabi SS. Physiology of sleep. *Diabetes Spectr*. 2016;29(1):5–9.
32. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-groselj L, Lammers GJ, Mayer G. EFNS guidelines on management of narcolepsy. 2006;1035–48.
33. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24(12):726–31.