

Mecanismos do ciclo sono-vigília

Sleep-wake cycle mechanisms

Flávio Alóe,¹ Alexandre Pinto de Azevedo,¹
Rosa Hasan²

Resumo

Três sub-divisões hipotalâmicas são importantes no ciclo sono-vigília: o hipotálamo anterior (núcleos gabaérgicos e núcleos supraquiasmáticos), o hipotálamo posterior (núcleo túbero-mamilar histaminérgico) e o hipotálamo lateral (sistema hipocretinas). O sistema gabaérgico inibitório do núcleo pré-óptico ventro-lateral (VLPO) do hipotálamo anterior é responsável pelo início e manutenção do sono NREM. Os neurônios supraquiasmáticos (NSQs) do hipotálamo anterior são responsáveis pelo ritmo circadiano do ciclo sono-vigília. Os núcleos aminérgicos, histaminérgicos, as hipocretinas e núcleos colinérgicos do prosencéfalo basal apresentam-se ativos durante a vigília, inibindo o núcleo pré-óptico ventro-lateral, promovendo a vigília. O processo de inibição-estimulação é a base do modelo da interação recíproca entre os grupos de células wake-off-sleep-on e células wake-off-sleep-on reguladores do ciclo sono-vigília. O modelo da interação recíproca também se aplica aos núcleos colinérgicos (células REM-on) e aminérgicos (células REM-off) do tronco cerebral no controle temporal do sono REM-NREM.

Descritores: Sono/fisiologia; Transtornos do sono, do ritmo circadiano; Vigília/fisiologia; Privação do sono; Neuropeptídeos; Núcleo hipotalâmico anterior; Tronco encefálico

Abstract

Neurochemically distinct systems interact regulating sleep and wakefulness. Wakefulness is promoted by aminergic, acetylcholinergic brainstem and hypothalamic systems. Each of these arousal systems supports wakefulness and coordinated activity is required for alertness and EEG activation. Neurons in the pons and preoptic area control rapid eye movement and non-rapid eye movement sleep. Mutual inhibition between these wake- and sleep-regulating systems generate behavioral states. An up-to-date understanding of these systems should allow clinicians and researchers to better understand the effects of drugs, lesions, and neurologic disease on sleep and wakefulness.

Keywords: Sleep/physiology; Sleep disorders; Sleep disorders, circadian rhythm; Wakefulness/physiology; Sleep deprivation; Neuropeptides; Anterior hypothalamic nucleus; Brain stem

¹ Centro Interdepartamental para Estudos do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CIES/HC/FMUSP)

² Divisão de Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

Correspondência

Flávio Alóe
Rua Bergamota, 326, apto 172
05468-000 São Paulo, SP
Tel: (11) 3071-0972
E-mail: piero.ops@zaz.com.br

Introdução

O sono é um estado comportamental complexo e um dos grandes mistérios da neurociência moderna.¹ A identificação do sono com movimentos oculares rápidos (REM), em 1953, por Aserinsky e Kleitman,² inaugurou o entendimento do sono.² A descoberta, em 1998, dos peptídeos hipotalâmicos hipocretinas e seus papéis no ciclo vigília-sono e na fisiopatologia da narcolepsia-cataplexia redimensionou o hipotálamo no controle do ciclo sono-vigília, anteriormente atribuído apenas a estruturas localizadas no tronco cerebral e tálamo.³⁻⁶ Atualmente, atribui-se aos sistemas hipotalâmicos e suas respectivas interações funcionais com o sistema de controle temporizador circadiano o controle deste ciclo.⁶⁻⁷ Descrevemos a seguir avanços recentes da neurobiologia do sono.

Sistemas colinérgicos e monoaminérgicos

O sono normal é constituído pela alternância dos estágios REM e NREM. O sono NREM é caracterizado pela presença de ondas sincronizadas no eletroencefalograma e pode ser subdividido em quatro fases: estágio 1, 2, 3 e 4 (3 e 4 equivalem ao sono de ondas lentas ou sono delta). O eletroencefalograma (EEG) de sono REM é caracterizado por ondas dessincronizadas e de baixa amplitude.

A sincronização-dessincronização das ondas do EEG do sono NREM-REM e vigília é consequência da atividade neural nos circuitos tálamo-corticais (núcleos reticulares do tálamo e córtex cerebral), decorrentes da interação entre os núcleos monoaminérgicos e colinérgicos do tronco encefálico.⁷⁻⁸ O sistema monoaminérgico reticular ativador ascendente é constituído pelos núcleos dorsais da rafe (NDR serotoninérgico), locus ceruleus (LC noradrenérgico) do tronco cerebral e núcleo tuberomamilar (NTM histaminérgico) do hipotálamo posterior, que se projetam difusamente para o córtex e núcleos reticulares do tálamo (Figura 1).⁸

O circuito tálamo-cortical e projeções aminérgicas-colinérgicas são responsáveis pela dessincronização do eletroencefalograma na vigília. A atividade aminérgica elevada durante a vigília ativa

os circuitos tálamo-corticais mas diminui durante o sono NREM, sendo ausente no sono REM. Os neurônios aminérgicos são denominados de "wake-on-and-sleep-off". O córtex cerebral durante o sono REM está aminérgicamente desmodulado pela ausência do tônus aminérgico.^{6,8-9}

Os sistemas aminérgicos se projetam para o hipotálamo anterior inibindo as células gabaérgicas e galaninérgicas do núcleo pré-óptico ventro-lateral do hipotálamo anterior (VLPO).⁷ Os núcleos colinérgicos pontinos látero-dorsais, tegmento pedúnculo-pontino e núcleo colinérgico do prosencéfalo basal fazem conexões excitatórias nos núcleos reticulares talâmicos, projeções tálamo-límbicas (córtex e amígdala) e projeções corticais diretas e estão sob o controle inibitório do sistema NDR e LC (Figura 1).⁷

Essas projeções colinérgicas tálamo-corticais e tálamo-límbicas são fundamentais para a dessincronização eletroencefalográfica durante a vigília e para dessincronização eletroencefalográfica durante sono REM.⁹ Em contraste com a atividade aminérgica que é ausente em sono REM, a atividade colinérgica dos núcleos pontinos látero-dorsais, tegmento pedúnculo-pontino e do prosencéfalo basal é máxima durante o sono REM e vigília, sendo mínima ou ausente durante o sono NREM.^{6,8-9} Portanto, os núcleos colinérgicos ativam-se durante a vigília e durante o sono REM com dessincronização do EEG. As células colinérgicas são denominadas de "REM-and-wake-on".⁷

Contudo, há uma diferença entre a dessincronização do EEG no REM e na vigília. Durante o sono REM, os sistemas aminérgicos não estão ativos e a ativação colinérgica ativa o córtex diretamente. Na vigília, os sistemas aminérgicos, dopaminérgicos, hipocretinas e colinérgicos estão ativos (modulação aminérgica cortical).⁷⁻⁹ A diferença no processo de ativação tálamo-cortical entre o sono REM e a vigília abre fronteiras para o entendimento de determinadas alterações do sono. Por exemplo, transtornos depressivos (redução da latência de sono REM/hiperatividade colinérgica), demência de Alzheimer (redução da quantidade de sono REM/hipoatividade colinérgica) cursam com alterações específi-

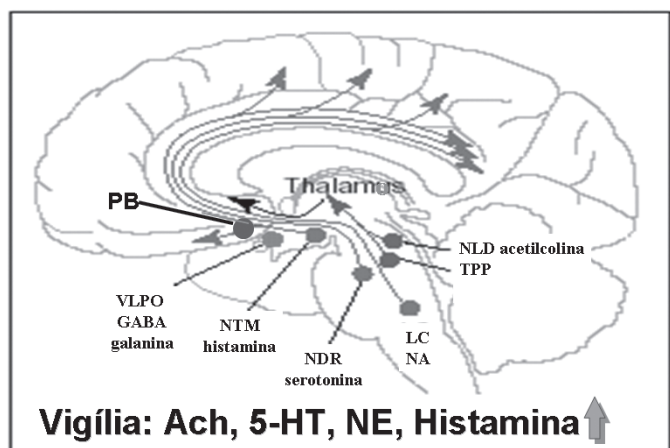


Figura 1 - Vias aminérgicas e colinérgicas

Projeções ascendentes do tronco encefálico através do tálamo, hipotálamo posterior e prosencéfalo basal (PB). Neurônios do núcleo lateral-dorsal (NLD) e núcleo tegmento-pedúnculo-pontino (TPP) (círculos azuis) enviam fibras colinérgicas para o tálamo e diretamente para a córtex. Núcleos aminérgicos (círculos verdes) projetam-se difusamente e diretamente para a córtex. Núcleos tuberomamilares (NTM): histamina. Núcleo dorsal da rafe (NDR): serotonina (5-HT). Núcleo locus ceruleus (LC): noradrenalina (NA). Núcleo pré-óptico ventrolateral (VLPO): GABA e galanina.

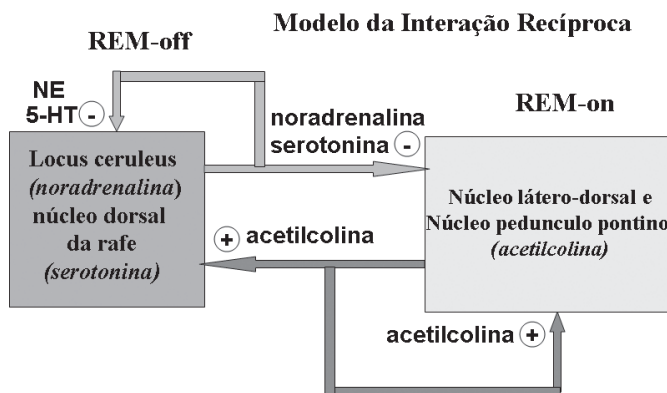


Figura 2 - Modelo da Interação Recíproca

Células REM-on colinérgicas e as células REM-off serotoninérgicas-noradrenérgicas. Durante a vigília, o sistema aminérgico REM-off está tonicamente ativado gerando dessincronização do EEG, inibindo as células colinérgicas REM-on. Durante o sono REM, as células aminérgicas REM-off silenciam e o sistema colinérgico liberado das influências inibitórias atinge o seu máximo.

cas da arquitetura do sono.¹⁰⁻¹¹ Hiperatividade metabólica colinérgica de áreas do sistema límbico e paralímbico em estudos de tomografia por emissão de pósitrons com 18-fluoro-2-deoxi-glicose (PET 18-FDG) em pacientes com depressão maior são compatíveis com a hipótese de disfunção límbica desequilíbrio aminérgico-colinérgico.¹²⁻¹⁷

Modelo interação recíproca

É um modelo funcional que estabelece que a vigília seria uma estado predominantemente aminérgico e o sono REM seria um estado predominantemente colinérgico muscarínico com o sono NREM situado em uma posição intermediária.¹⁸ Este modelo propõe dois tipos de grupos celulares localizados na formação reticular, as células *REM-on* colinérgicas e as células *REM-off* serotoninérgicas-noradrenérgicas (Figura 2).

Durante a vigília, o sistema aminérgico *REM-off*, que está tonicamente ativado, gerando dessincronização do EEG, inibe o sistema colinérgico *REM-on*, suprimindo o sono REM.^{7,18} Durante o sono REM, as células aminérgicas *REM-off* silenciam e o sistema colinérgico liberado das influências inibitórias atinge o seu máximo. Portanto, o sono REM ocorre somente quando o sistema aminérgico suspende a atividade inibitória sobre a atividade colinérgica (Figura 2).^{7,18}

Os sistemas histaminérgico do hipotálamo posterior (núcleos túbero-mamilares) e dopaminérgico da área ventral tegmentar adicionam-se ao sistema serotoninérgico e noradrenérgico na inibição das células colinérgicas *REM-on*. Idem à estimulação excitatória oriunda das hipocretinas do hipotálamo lateral no sistema aminérgico *REM-on* (Figura 3).⁶⁻⁹

Existem interneurônios glutamatérgicos excitatórios da substância reticular pontina interpostos às células *REM-on*, que entram em ação à medida que a inibição aminérgica se reduz durante o sono NREM. Estes neurônios funcionando em alças auto-excitatórias ativam as células *REM-on*, aumentando a frequência de disparos exponencialmente, desencadeando o início e manutenção do sono REM.^{7,19-20}

Mecanismos dopaminérgicos na regulação do sono

Neurônios da área ventral tegmentar (AVT) mesencefálica, situada junto à substância negra, projetam-se para o córtex cerebral via trato meso-córtico-límbico.⁷ Axônios excitatórios

da AVT projetam-se para o LC e núcleos talâmicos límbicos, conectando o sistema dopaminérgico mesostriatal diretamente com o sistema ativador ascendente responsável pela vigília.⁷ O trato dopaminérgico diencefálico-espinal de origem nos núcleos motores do tálamo projeta-se para o neurônio motor inferior e está envolvido na gênese das síndromes das pernas inquietas e síndrome dos movimentos involuntários de membros inferiores, patologias que respondem a agonistas dopaminérgicos D-2.²¹

Neurônios da área ventral tegmentar mesencefálica recebe sinapses excitatórias das células hipocretinérgicas do hipotálamo lateral que, somadas com a atividade excitatória do sistema aminérgico, colinérgico e hipocretinas, promovem a dessincronização do EEG da vigília.⁶⁻⁷ Por exemplo, deficiência dopaminérgica na Síndrome de Parkinson causa sonolência, síndromes das pernas inquietas e movimentos involuntários de membros inferiores.²¹

O efeito de agonistas dopaminomiméticos no ciclo sono-vigília depende do tipo de receptores dopaminérgicos estimulados (pré e/ou pós-sinápticos), doses e tipos de agonistas.²¹ Doses baixas de agonistas dopaminérgicos D-2 produzem sonolência, aumentam o sono REM e ataques de sono em portadores da síndrome de Parkinson.²¹ Por outro lado, doses mais altas são suficientes para suprimir sono NREM e REM, por estímulo de receptores D-1.²¹ Os efeitos soporíficos D-2 são mediados por auto-receptores D-2 inibitórios localizados no corpo celular das células do trato meso-córtico-límbico. A estimulação destes auto-receptores inibe a atividade do trato meso-córtico-límbico, liberando o sono REM.²¹

Substâncias terapêuticas estimulantes psicomotoras usadas no tratamento da sonolência excessiva, como as anfetaminas, metilfenidato e pemoline geram um aumento da neurotransmissão da noradrenalina, dopamina e serotonina.²¹⁻²⁵ O fármaco modafinil atua de uma forma distinta, aumentando a inibição noradrenérgica do LC sobre o núcleo gabaérgico pré-óptico ventro-lateral do hipotálamo anterior (VLPO). O modafinil inibe a proteína transportadora da dopamina aumentando a neurotransmissão dopaminérgica nos circuitos dopaminérgicos da vigília.²¹⁻²⁵ Pelo fato de não potencializar a neurotransmissão das catecolaminas, o modafinil não causa efeitos autonômicos periféricos indesejados, agitação locomotora, insônia, ansiedade, tolerância e/ou dependência e estimulação do eixo hipófise

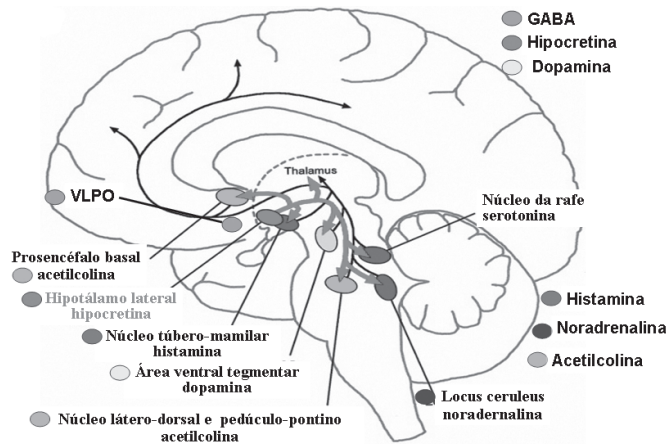


Figura 3 - Sistema de hipocretinas e conexões
 Neurônios excitatórios hipocretinas I e II do hipotálamo lateral inervam o sistema ativador ascendente e córtex cerebral. GABA: ácido gama-hidroxitubérico.

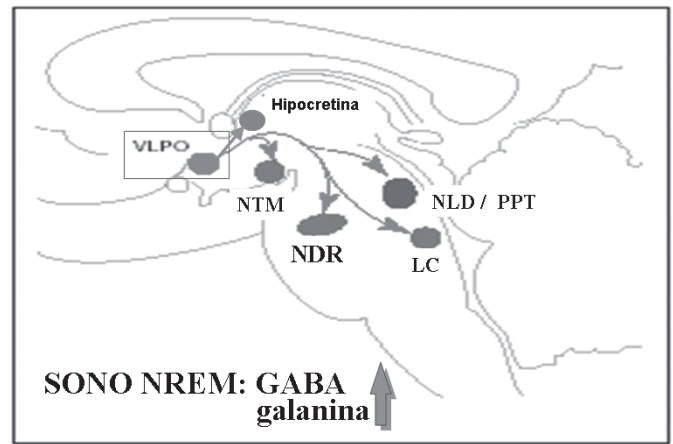


Figura 4 - Projeções do VLPO
 Axônios do VLPO (gabaérgicos e galaninérgicos) projetam-se nos neurônios monoaminérgicos e colinérgicos promotores da vigília.

adrenal.²⁴⁻²⁵ Assim, o modafinil é conhecido como um estimulante atípico promotor de vigília.²⁴⁻²⁵

O gama-hidroxibutirato (GHB) é um neuropeptídeo inibitório do SNC que inibe a neurotransmissão dopaminérgica D-1 mesocórtico-límbica e aumenta a transmissão gabaérgica (receptores GABA-B) hipotalâmica do VLPO.²⁶⁻²⁹ O GHB produz, em pessoas normais, um aumento de sono delta sem a presença de ritmos rápidos no EEG.²⁷ Em pacientes com narcolepsia, o GHB reduz o número de ataques de cataplexia durante a vigília, a instabilidade do sono, os despertares e períodos de sono REM sem atonia, além de aumento do sono REM.²⁹ O GHB apresenta também ótimo potencial terapêutico na fibromialgia por aumentar a quantidade de sono delta melhorando os sintomas de insônia, sono superficial e dor muscular.³⁰

A pregabalina, é um agonista gabaérgico semelhante à gabapentina, que produz semelhantemente ao GHB, um aumento do sono delta, sendo também um potencial agente hipnótico em pacientes com fibromialgia.

Hipotálamo anterior

Os neurônios inibitórios gabaérgicos e galaninérgicos do núcleo pré-óptico ventro-lateral do hipotálamo anterior (VLPO) ativam-se exclusivamente durante o sono NREM e REM (*sleep-on*).⁶⁻⁸ O VLPO está relacionado com o sono de ondas lentas (SOL) e lesões anatômicas reduzem a quantidade de SOL.⁶⁻⁸ As células do VLPO projetam-se diretamente para os núcleos NTM, NDR, LC, para os núcleos colinérgicos pontinos látero-dorsais e tegumento pedúnculo-pontino e para o sistema hipocretinas, produzindo inibição destes núcleos excitatórios promotores da vigília (Figura 4).⁶⁻⁸

O VLPO permanece ativo inibindo os sistemas aminérgico, colinérgico e hipocretinas, permitindo, assim, o aparecimento do sono REM por inibir as células *REM-off*.⁷ Recebe sinapses inibitórias dos NTM, NDR e LC, assim como sinapses de núcleos do sistema límbico e dos núcleos supraquiasmáticos (NSQs), mas não recebe sinapses inibitórias do hipotálamo lateral (hipocretinas), constituindo-se outras vias para o controle do ciclo sono-vigília.⁷ O VLPO e sistema aminérgico apresentam, portanto, uma relação funcional de reciprocidade de inibição mútua entre os dois sistemas.⁸

Quando o VLPO está ativo durante o sono, inibe as células do sistema aminérgico-colinérgico. Semelhantemente, quando os neurônios aminérgicos-colinérgicos estão ativos durante a vigília, inibem o VLPO. Esse modelo de reciprocidade proposto por Saper et al⁸ pressupõe que sono ou vigília se manteriam estáveis enquanto um dos componentes do equilíbrio se mantivesse suficientemente ativado. Modelos experimentais de estresse agudo e crônico com insônia em ratos demonstram que o estresse produz descontinuidade do sono através de conexões anatômicas das amígdalas, hipocampo, cíngulo anterior com o VLPO, inibindo a atividade do VLPO às custas de um maior grau de atividade dos núcleos aminérgicos.⁸

Dados mais recentes indicam que a inibição gabaérgica sobre o núcleo dorsal da rafe e locus ceruleus seria a etapa sináptica final para a desativação das células *REM-off*, dando início ao sono REM de acordo com o modelo da interação recíproca.⁷

Marcapasso circadiano

Os núcleos supraquiasmáticos (NSQ) são estruturas anatômicas localizadas no hipotálamo anterior acima do quiasma óptico com aproximadamente 10 mil células. Os NSQs

representam o relógio biológico capaz de gerar de um ritmo endógeno próprio passível de sincronização a partir de sinais sincronizadores internos ou do meio ambiente (luz solar).³¹⁻³²

A etapa inicial da foto-sincronização do NSQ está nas células ganglionares retinianas. Estas células possuem receptores melatonina tipo I (ML-I) e dois fotopigmentos específicos denominados de criptocromo e melanopsina, que são responsáveis pela foto-recepção e transdução do estímulo luminoso transmitido via glutamato pelo trato retino-hipotalâmico até o NSQ.³¹⁻³⁶ As células do NSQ transmitem a informação rítmica foto-sincronizada para outros núcleos hipotalâmicos adjacentes responsáveis pela periodicidade de secreção de hormônios, variações da temperatura do SNC, ingestão alimentar, propensão e duração do ciclo sono-vigília e secreção de melatonina.⁷ O sinal do NSQ pode também ser sincronizado a partir de outros estímulos não-fóticos a partir de estímulos do sistema límbico e outros ritmos sociais, como por exemplo horário de refeições.^{34,36}

As principais eferências anatômicas do NSQ de importância no ciclo sono-vigília são para o VLPO, o hipotálamo lateral e LC. O papel funcional da eferência NSP para o VLPO é desinibível ao final da vigília quando o sinal do NSQ diminui, permitindo, assim, o início do sono NREM.⁷ A relação funcional do NSQ com o hipotálamo lateral (hipocretinas) é excitatória. O NSQ não possui eferências diretas para o sistema excitatório aminérgico, exceto para o LC. O NSQ recebe eferências dos núcleos colinérgicos do prosencéfalo basal (excitatória), serotoninérgicas do núcleo dorsal da rafe e complexo amigdaliano do sistema límbico.^{31,37}

Alguns dos avanços no entendimento do funcionamento do NSQ ocorreram com a elucidação dos mecanismos genéticos da geração de ritmos circadianos.³⁶ Por exemplo, verificou-se que a clonagem do gene mutante *Clock* em ratos produz um prolongamento do período circadiano nestes animais.³⁸ Um estudo clínico recente relata uma família de 32 integrantes com 20 pessoas diagnosticadas com síndrome do avanço da fase do sono como herança autossômica dominante.³⁹ Este relato constitui um passo importante na identificação de genes responsáveis pela regulação do sono e de ritmos circadianos em humanos, confirmando que o padrão de sono é um fenótipo de herança genética.^{32,40-42}

A sincronização fótica dos NSQ a partir das células do trato retino-hipotalâmico envolve excitação glutaminérgica dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) das células supraquiasmáticas, seguindo-se pela liberação cálcio-dependente de óxido nítrico.^{31,36} A administração de glutamato em células do NSQ *in vitro* produz um atraso de fase no padrão de disparos destas células. Estes achados demonstram, em parte, os mecanismos bioquímicos da sincronização luminosa dos núcleos NSQ, permitindo o desenvolvimento de modelos farmacológicos com drogas bloqueadoras de canais de cálcio para mudanças de fase do NSQ.⁴³

O sinal foto-sincronizado das células do NSQ é transmitido multissinápticamente para a glândula pineal, responsável pela secreção de melatonina plasmática durante o período de sono noturno. Existem dois sub-receptores específicos para melatonina (ML-1 e ML-2) exercendo efeitos inibitórios nas células glutamatérgicas do NSQ nas células ganglionares retinianas.⁴⁴⁻⁴⁵

A existência de sub-receptores ML-1 nas células ganglionares retinianas e nas células glutamatérgicas do NSQ abre espaço para o desenvolvimento de agonistas ML-1 como o TAK-375, que vem sendo testado em ensaios clínicos para o tratamento da insônia e das dissonias circadianas.⁴⁶

Controle homeostático do sono - adenosina

Adenosina é um produto do metabolismo energético celular neuronal, acumulando-se na fenda sináptica durante a vigília e atuando localmente de forma inibitória.⁴⁷ Estudos com microdiálise confirmam que as células do prosencéfalo basal são a região onde ocorre o maior acúmulo local de adenosina durante a vigília e privação de sono. Portanto, o prosencéfalo basal é considerado como o homeostato do sono.⁴⁷ A ação inibitória local da adenosina ocorre em auto-receptores específicos adenosina-1 das células colinérgicas do prosencéfalo basal. A redução da atividade destas células colinérgicas desinibe as células gabaérgicas do VLPO ao mesmo tempo que deixam de estimular o sistema hipocretinas, dando início ao sono NREM ao final do período de atividade ou vigília.⁴⁷

A redução da atividade colinérgica do prosencéfalo basal por acúmulo de adenosina desinibe o VLPO que, em conjunto com a ação do NSQ, dá início ao sono NREM. É o gatilho duplo para o início do sono.⁷⁻⁸ Os efeitos antagonistas nos receptores adenosina-1 proporcionados pela cafeína, aminofilina e teofilina são os responsáveis pelos efeitos estimulantes ou inibitórios sobre o sono.⁴⁷

Hipotálamo posterior

As hipocretinas inicialmente descritas em 1998 foram denominadas de hipocretinas I e II por causa da origem hipotalâmica ou orexinas A e B, devido ao seu efeito estimulante do apetite.⁴⁻⁵ A estrutura molecular e a função das hipocretinas é semelhante em todos os mamíferos. As hipocretinas I e II possuem 33 e 28 aminoácidos, respectivamente. Ambas atuam sempre de uma maneira excitatória.^{4-5,48-49}

Cerca de 1.100 neurônios produtores de hipocretinas I e II (Hcrt I e Hcrt II) estão localizados na região perifornical do hipotálamo posterior, projetando seus axônios excitatórios para diferentes áreas do SNC, córtex, tronco cerebral e medula espinhal, exceto o cerebelo (Figura 3).⁵ Regulam o ciclo sono-vigília, balanço energético e apetite, atividade do sistema ner-

voso autonômico, secreção neuroendócrina e atividade locomotora.⁴⁸ As Hcrt I e II apresentam projeções excitatórias para os núcleos talâmicos reticulares (circuitos talamo-corticais), sistema ativador reticular, projeções diretas para a córtex cerebral, sistema límbico (complexo amigdaliano) e medula espinhal. As projeções mais densas dos neurônios hipocretinérgicos são para o LC, NTM, núcleo dorsal da rafe, AVT e substância negra.⁴⁸ Também se projetam para núcleos colinérgicos na ponte (núcleo látero-dorsal e tegumento pedúnculo-pontino) e para o prosencéfalo basal (Figura 3); contudo não existem projeções sinápticas para o VLPO. Por outro lado, o VLPO inibe as células hipocretinérgicas.⁴⁸ O sistema hipocretinas recebe aferências excitatórias do sistema límbico, do prosencéfalo basal (núcleo colinérgico-adenosinérgico) e do núcleo supraquiasmático (Figura 5).^{7,48} As aferências excitatórias dos NSQ para o hipotálamo posterior confirmam que o sinal circadiano é transmitido para o sistema hipocretinas justificando que a atividade das hipocretinas apresenta um ritmo circadiano.⁵⁰ O nível de atividade hipocretinérgica é mais elevado ao final do fotoperíodo em animais diurnos ou no final dos períodos de atividade locomotora em animais noturnos, quando a pressão homeostática de sono (acúmulo de adenosina) atinge seu máximo.⁵¹ As hipocretinas possuem um papel central na manutenção do alerta durante a privação de sono, persistindo elevada durante a privação de sono. Há aumento de hipocretina no líquido de animais de experimentação submetidos a privação de sono.⁴⁸ O sistema límbico é responsável pela estimulação das hipocretinas na privação de sono para compensar a redução do sinal circadiano do NSQ ao final do fotoperíodo-atividade.⁵¹

As hipocretinas desempenham um papel-chave na estabilidade dos sistemas aminérgicos e colinérgicos do ciclo sono-vigília. Apresentam atividade máxima durante a vigília estimulando toda a circuitaria excitatória responsável pela vigília (células *wake-on-sleep-off*) e ausente durante o sono NREM e REM (Figura 5). As Hcrt elevam o tônus monoaminas, mantendo assim o VLPO inibido, impedindo o início do sono.¹⁸ Por outro lado, a suspensão dos estímulos excitatórios do NSQ, dos estímulos excitatórios do prosencéfalo basal (acúmulo de adenosina) em conjunto com a inibição oriunda do VLPO no sistema hipocretinas, são responsáveis pelo início do sono

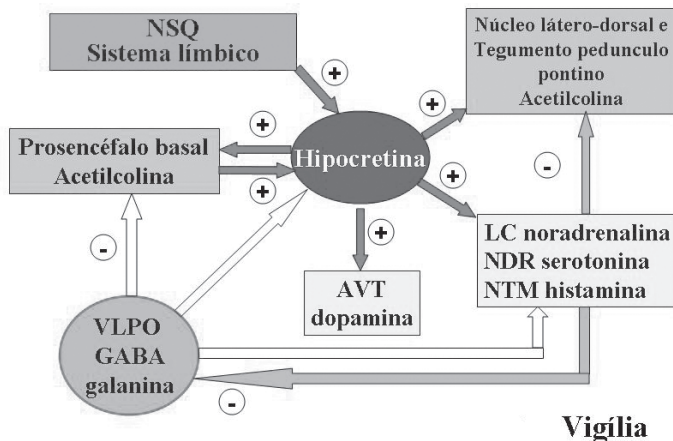


Figura 5 - Vigília

Atividade das hipocretinas, núcleos aminérgicos e colinérgicos são responsáveis pelo do EEG dessincronizado. O sistema hipocretinas recebe aferências excitatórias (setas vermelhas). O VLPO apresenta projeções inibitórias (setas brancas) constituindo uma relação recíproca entre os núcleos aminérgicos-colinérgicos excitatórios e o VLPO. As células do VLPO estarão ativas exclusivamente durante o sono NREM e REM. AVT: área ventral tegmentar (dopamina). NSQ: núcleo supraquiasmático. (+) sinapse excitatória. (-) sinapse inibitória. Seta transparente: circuito fora de atividade. Seta azul: circuito inibitório em atividade. Seta vermelha: circuito excitatório em atividade.

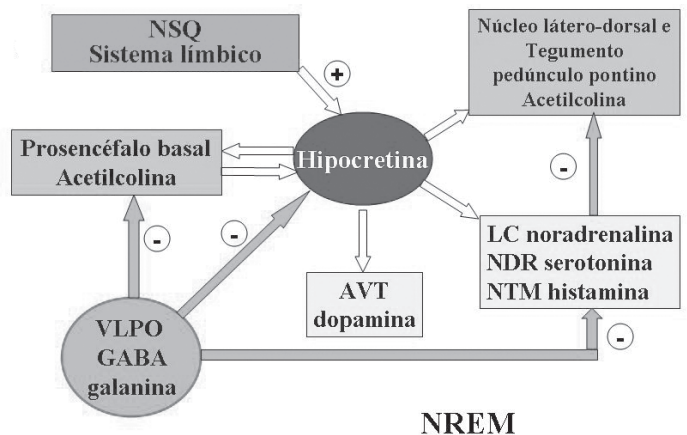


Figura 6 - Sono NREM

A ausência de estímulos excitatórios do núcleo supraquiasmático (NSQ), do prosencéfalo basal e do sistema límbico (setas brancas) em conjunto com as projeções inibitórias (setas azuis) oriundas do VLPO sobre sistema de hipocretinas dão início ao sono NREM.

NREM⁸ (Figura 6). A liberação dos núcleos colinérgicos látero-dorsais e do tegumento pedúculo-pontinos pela suspensão dos estímulos inibitórios oriundos das hipocretinas e das aminas libera a atividade colinérgica e expressão do sono REM de acordo com o Modelo Interação Recíproca (Figura 7).

A deficiência de hipocretinas é a causa dos sintomas de sono observados na narcolepsia-cataplexia em animais e seres humanos,⁵²⁻⁵³ pela instabilidade do sistema com sintomas de sonolência excessiva e intrusão de fenômenos REM durante a vigília, como por exemplo os ataques de cataplexia.⁵³ Durante o sono, há intrusão de vigília com múltiplos despertares (sono fragmentado) e intrusão de fenômenos REM com paralisia do sono, alucinações hipnagógicas.⁵² Em humanos, estudos recentes revelaram deficiência de hipocretina-I no liquor e em autópsias de cérebro de indivíduos narcolépticos há documentação da redução quantidade de células hipocretinas.⁵³

O núcleo tuberomamilar (NTM) é o único núcleo histaminérgico do sistema nervoso central e está localizado no hipotálamo posterior. Como previamente descrito, está relacionado com a manutenção da vigília, sendo o principal inibidor do núcleo VLPO.⁷ Os neurônios histaminérgicos inervam praticamente o cérebro inteiro, incluindo a região da junção mesopontina responsável pelo sono REM. A atividade histaminérgica é promotora da vigília e lesões do NTM resultam em hipersonolência. Por outro lado, durante o sono NREM e REM, a atividade histaminérgica é tônica inibida pelo VLPO.⁷

Potenciais alvos terapêuticos para desenvolvimento de novos tratamentos

O entendimento da neurobiologia do sono abre um enorme potencial de novos modelos funcionais, etiológicos e farmacoterapêuticos do ciclo sono e vigília e transtornos mentais.¹⁰⁻¹⁸ Hipnóticos benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos aumentam a transmissão gabaérgica ligando-se a uma região específica do complexo proteico receptor GABA-A. Contudo, esses agentes apresentam graus diferentes de tolerância, dependên-

cia e alterações indesejáveis da arquitetura do sono. Agentes que atuam especificamente aumentando a ação GABA endógena mais especificamente no sistema gabaérgico-galaninérgico do VLPO devem produzir efeitos terapêuticos adequados com menores efeitos colaterais. O agente gaboxodol um agonista GABA-A direto ainda em fase de desenvolvimento apresenta efeitos hipnóticos com aumento do sono delta. A pregabalina, é uma nova classe de agente ansiolítico porém com mecanismo de ação diferente dos benzodiazepínicos não agindo sobre os receptores GABA-A e GABA-B. Atuando nos mecanismos de atividade do canal de cálcio, a pregabalina impede a liberação pré-sináptica de neurotransmissores excitatórios como glutamato, aspartato, substância P em regiões do sistema límbico como hipocampo, amígdala, cíngulo, produzindo efeitos ansiolíticos e aumento do sono delta sendo também um potencial agente hipnótico em pacientes com fibromialgia.

Idem os agentes anti H-1 mais seletivos, que podem representar um alternativa como agentes hipnóticos com menores efeitos indesejáveis.

Os agentes estimulantes tradicionais como as anfetaminas, metilfenidato, pemoline e drogas como a cocaína atuam basicamente como agonistas alfa-adrenérgicos e agonistas dopaminérgico meso-córtico-límbicos, cursando com, respectivamente, efeitos autonômicos periféricos, efeitos estimulantes centrais com tolerância e abstinência. Agonistas do sistema hipocretinas e/ou histaminérgico como promotores de vigília podem ser alternativas terapêuticas destituídas de efeitos colaterais limitantes centrais e periféricos. Outro modelo de mecanismo promotor de vigília é a inibição do sistema gabaérgico do VLPO, gerando uma facilitação ou desinibição dos mecanismos de vigília sem bloquear os mecanismos responsáveis pelo início e manutenção do sono NREM e sono REM como os estimulantes tradicionais. Um exemplo de agente promotor de vigília ou desinibidor da vigília é o modafinil, que atua principalmente como um agonista noradrenérgico inibindo a atividade gabaérgica do VLPO. Outros potenciais alvos terapêuticos são as etapas da cascata bioquímica do processo de geração do sinal dos NSQs. Agentes farmacológicos que atuam no sistema temporizador (núcleos supraquiasmáticos) como por exemplo sub-receptores ML-1 da melatonina.

Referências

1. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*. 2002;25(1):18-24.
2. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003;15(4):454-5.
3. Hobson JA. *Sleep*. New York: Scientific American Library; 1989.
4. de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad USA*. 1998;95(1):322-7.
5. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*. 1998;92(5):573-85. Comment in: *Cell*. 1998;92(5):696.
6. Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci*. 2002;5(suppl):1071-5.
7. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(9):591-605.
8. Saper C, Chou T C, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001;24(12):726-31.

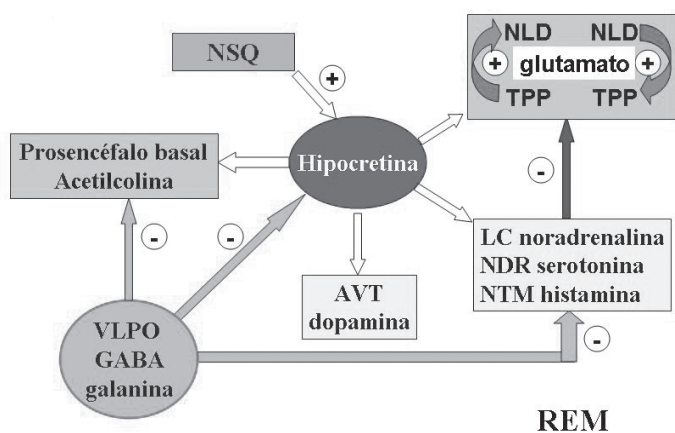


Figura 7 - Sono REM

A atividade dos núcleos colinérgicos látero-dorsais (NLD) e do tegumento pedúculo-pontinos (TPP) (células REM-on) é liberada pela subtração de estímulos inibitórios (seta azul clara) oriundos do sistema aminérgico - células REM-off (seta azul escura) -, aumentando a atividade colinérgica (sono REM) de acordo com o Modelo da Interação Recíproca.¹¹ O sistema hipocretina e aminas permanecem sob inibição do VLPO. As setas brancas representam ausência de atividade.

9. Taheri S, Zeitzer J M, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci.* 2002;25:283-313.
10. Petit D, Montplaisir J, Lorrain D, Gauthier S. Spectral analysis of the rapid eye movement sleep electroencephalogram in right and left temporal regions: a biological marker of Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1992;32(2):172-6.
11. Montplaisir J, Petit D, Gauthier S, Gaudreau H, Decary A. Sleep disturbances and EEG slowing in Alzheimer Disease. *Sleep Res Online* 1998;1(4):147-51.
12. Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Carter C, Luna B, Price JC, et al. Increased activation of anterior paralimbic and executive cortex from waking to REM sleep in depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(7):695-702.
13. Nofzinger EA, Price JC, Meltzer CC, Buysse DJ, Villemagne VL, Miewald JM, et al. Towards a neurobiology of dysfunctional arousal in depression: the relationship between beta EEG power and regional cerebral glucose metabolism during NREM sleep. *Psychiatry Res.* 2000;98(2):71-91.
14. Wu J, Buchsbaum M, Bunney WE Jr. Clinical neurochemical implications of sleep deprivation's effects on the anterior cingulate of depressed responders. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25(5 Suppl):S74-8.
15. Buysse DJ, Hall ME, Begley A, Cherry CR, Houck PR, Land S, et al. Sleep and treatment response in depression: new findings using power spectral analysis. *Psychiatry Res.* 2001;103(1):51-67.
16. Jindal RD, Thase ME, Fasiczka AL, Friedman ES, Buysse DJ, Frank E, et al. Electroencephalographic sleep profiles in single-episode and recurrent unipolar forms of major depression: II. Comparison during remission. *Biol Psychiatry.* 2002;51(3):230-6.
17. Cook IA, Leuchter AF, Morgan M, Witte E, Stubbeman WF, Abrams M, et al. Early changes in prefrontal activity characterize clinical responders to antidepressants. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(1):120-31.
18. Hobson JA, McCarkey RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brain stem neuronal groups. *Science.* 1975;189(4196):55-8.
19. Nitz D, Siegel JM. GABA release in the locus ceruleus as a function of sleep/wake state. *Neuroscience.* 1997;78(3):795-801.
20. Hobson JA, Pace Schott EF, Stickgold R. Dreaming and the brain: towards a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav Brain Sci.* 2000;23(6):793-842; discussion 904-1121.
21. Rye DB, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD. *Neurology.* 2002;58(3):341-6.
22. Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Neurology.* 2000;54(5):1166-75.
23. Högl B, Saletu M, Brandauer E, Glatzl S, Frauscher B, Seppi K, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's Disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep.* 2002;25(8):905-9.
24. Boutrel B, Koob GF. What keeps us awake: the neuropharmacology of stimulants and wakefulness-promoting medications. *Sleep.* 2004;27(6):1181-94.
25. Scammell TE, Estabrooke IV, McCarthy MT, Chemelli RM, Yanagisawa M, Miller MS, et al. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci.* 2000;20(22):8620-8.
26. Erhardt S, Andersson B, Nissbrandt H, Engberg G. Inhibition of firing rate and changes in the firing pattern of nigral dopamine neurons by gamma-hydroxybutyric acid (GABA) are specifically induced by activation of GABA(B) receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1998;357(6):611-9.
27. Carai MAM, Colombo G, Brunetti G, Melis S, Serra S, Vacca G, et al. Role of GABA(B) receptors in the sedative/hypnotic effect of gamma-hydroxybutyric acid. *Eur J Pharmacol.* 2001;428(3):315-21.
28. Nicholson KL, Balster RL. GHB: a new and novel drug of abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63(1):1-22.
29. A randomized, double blind, placebo-controlled multicenter trial comparing the effects of three doses of orally administered sodium oxybate with placebo for the treatment of narcolepsy. *Sleep.* 2002;25(1):42-9.
30. Scharf M, Baumann M, Berkowitz DV. The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30(5):1070-4.
31. Van Gelder RN. Recent insights into mammalian circadian rhythms. *Sleep.* 2004;27(1):166-71.
32. Albrecht U. Invited review: regulation of mammalian circadian clock genes. *J Appl Physiol.* 2002;92(3):1348-55.
33. Moore RY, Speh JC, Leak RK. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res.* 2002;309(1):89-98.
34. Mrosovsky N. Beyond the suprachiasmatic nucleus. *Chronobiol Int.* 2003;20(1):201-8.
35. Golley JJ, Lu J, Fischer D, Saper CB. A broad role for melanopsin in nonvisual photoreception. *J Neurosci.* 2003;23(18):7093-106.
36. Miller JD, Morin LP, Scharf WP, Moore RY. New insights into the mammalian circadian clock. *Sleep.* 1996;19(8):641-67.
37. Krout KE, Kawano J, Mettenleiter TC, Loewy AD. CNS inputs to the suprachiasmatic nucleus of the rat. *Neuroscience.* 2002;110(1):73-92.
38. Vitaterna MH, King DP, Chang AM, Kornhauser JM, Lowrey PL, McDonald JD, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior. *Science.* 1994;264(5159):719-25.
39. Reid KJ, Chang AM, Dubocovich ML, Turek FW, Takahashi JS, Zee PC. Familial advanced sleep phase syndrome. *Arch Neurol.* 2001;58(7):1089-94.
40. Katzenberg D, Young T, Finn L, Lin L, King DP, Takahashi JS, et al. A CLOCK polymorphism associated with human diurnal preference. *Sleep.* 1998;21(6):569-76.
41. Toh KL, Jones CR, He Y, Eide EJ, Hinze WA, Virshup DM, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science.* 2001;291(5506):1040-3.
42. Lowrey PL, Shimomura K, Antoch MP, Yamazaki S, Zemenides PD, Ralph MR, et al. Positional cloning and functional characterization of the mammalian circadian mutation tau. *Science.* 2000;288(5465):483-91.
43. Weber ET, Gannon RL, Michel AM, Gillette MU, Rea MA. Nitric oxide synthase inhibitor blocks light induced phase shifts of the circadian activity rhythm, but not c-fos expression in the suprachiasmatic nucleus of the Syrian hamster. *Brain Res.* 1995;692(1-2):137-42.
44. Gillette MU, Buchanan GF, Artinian L, Hamilton SE, Nathanson NM, Liu C. Role of the M1 receptor in regulating circadian rhythms. *Life Sci.* 2001;68(22-23):2467-72.
45. Hirai K, Kato K, Nishiyama K. TAK-375 and its metabolites are selective agonists at MLs1s receptors [abstract]. *Sleep.* 2003;26(suppl):0193C. [Presented of the Associated Professional Sleep Societies 17th Annual Meeting. June 3-8, 2003. Chicago, Illinois, USA].
46. Roth T, Walsh JK, Rogowski R. Efficacy and tolerability of indiplon (NBI-34060) solution in healthy adults in a model of transient insomnia [abstract]. *Sleep.* 2003;26(suppl):0214C. [Wechete Presented of the Associated Professional Sleep Societies 17th Annual Meeting. June 3-8, 2003. Chicago, Illinois, USA].
47. Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A, Stenberg D. Adenosine and sleep. *Sleep Med Rev.* 2002;6(4):321-32.
48. Beukmann CT, Yanagisawa M. Orexins: from neuropeptides to energy homeostasis and sleep-wake regulation. *J Mol Med.* 2002;80(6):329-42.
49. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe J, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci.* 2002;18(23):9996-10015.
50. Aston-Jones G, Chen S, Zhu Y, Oshinsky ML. A neural circuit for circadian regulation of arousal. *Nat Neurosci.* 2001;4(7):732-8.
51. Zhang S, Zeitzer JM, Yoshida Y, Wisor JP, Nishino S, Edgar DM, et al. Lesions of the suprachiasmatic nucleus eliminate the daily rhythm of hypocretin release. *Sleep.* 2004;27(4):619-27.
52. Thannickal TC, Moore RY, Niehuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron.* 2000;27(3):469-74.
53. Overeem S, Mignot E, Dijk JG, Lammers GJ. Narcolepsy: clinical features, new pathophysiologic insights, and future perspectives. *J Clin Neurophysiol.* 2001;18(2):78-105.