

1255

**SONO — CONCEITOS DE INTERESSE PARA
O ANESTESIOLOGISTA**

DR. JAIR FERNANDES, E.A. (*)

DR. RODRIGO GOMES FERREIRA, E.A. (*)

DR. JAIME PINTO DE ARAÚJO NETO, E.A. ()**

DR. ENIO DE VUONO (*)**

Os autores apresentam uma revisão anatômica e fisiológica dos diversos mecanismos correlatos com o sono, analisando alguns aspectos de drogas e anestésicos que possam influenciar nas suas formas de produção.

ASPECTOS GERAIS

O sono é um fenômeno ativo em que intervem estruturas que inibem e são inibidas por outras encarregadas de manter a vigília. Embora perca a consciência do ambiente e da passagem do tempo o indivíduo pode ser excitado ou acordado — o que não acontece com o indivíduo anestesiado ou comatoso (20,36).

O seu mecanismo fisiológico ainda permanece no campo das conjunturas (41). Não é homogêneo (32,42). Ocorrem movimentos oculares rápidos (Rapid Eye Movements) durante certas fases (Sono REM ou MOR). O período restante é denominado (não REM). O sono REM também é chamado (rápido, dessincronizado, profundo, paradoxal, acompanhado de sonhos, sono D = Dreaming e romboencefálico) e o não REM

(*) Anestesiologista do CET-SBA — Hospital Andaraí — INAMPS — RJ.

(**) Anestesiologista do CET-SBA e Serviço de Tratamento Intensivo do Hospital Andaraí — INAMPS — RJ.

(***) Neurocirurgião do Hospital Andaraí e do Serviço da Casa de Saúde Dr. Eiras — Paulo Niemayer — RJ.

Recebido em 18/04/79

Aprovado em 26/04/79

(clássico, superficial, sincronizado, leve, lento, neocortical e Telencefálico).

Durante o sono normal há uma alternância cíclica dos dois tipos que se repete toda a noite (15,29). O sono paradoxal recebeu este nome porque, enquanto o indivíduo dorme, apresenta EEG característico da vigília.

No transcurso dos anos o fenômeno do sono resulta da ativação do sistema centroencefálico por impulsos provenientes da cortex cerebral, através de fibras córtico-centroencefálicas; a este tipo de sono chamamos — Sono condicionado. O mesmo ocorre quando se realiza a hipnose com o fim de provocar o sono (36).

A vigília, nos adultos, caracteriza-se no eletroencefalograma (EEG) pelo predomínio do ritmo alfa. Ao diminuir a vigília como, por exemplo, no sono, produz-se um aumento das amplitudes. Fala-se, neste caso, de "sincronização" do EEG. Ao aumentar a vigília, em situações de intensa atenção, encontramos um aumento da freqüência, com diminuição simultânea das amplitudes. Em tal caso se fala de uma "dessincronização" do EEG (6).

Atribui-se ao médico grego Alcmeon, contemporâneo de Pitágoras, do século VI A.C., a primeira descrição de uma teoria sobre o sono. Ele supunha que o sono fosse devido ao acúmulo de sangue nas veias e o estado de vigília a um refluxo de sangue para as artérias. Aristóteles, IV século A.C., pensava que o sono fosse a condição normal do coração.

O professor suíço W.R. Hess, prêmio Nobel, pode ser considerado como pai da teoria moderna sobre o sono. Em 1944, apresentou pela primeira vez prova de que a excitação de certos centros cerebrais desencadeava o comportamento característico do sono. Posteriormente, Moruzzi e Magoun excitando eletricamente a formação reticular observaram que se transforma o EEG de repouso em EEG de vigília.

ANATOMIA

Participam do sono a formação reticular com os seus núcleos no tronco cerebral e no tálamo, e as conexões desses núcleos reticulares com estruturas do sistema límbico mesencefálico e a cortex cerebral filogeneticamente nova (12,17). Os núcleos reticulares mais conhecidos — núcleos da rafe — colocados na linha média, são em número de oito: (12) obscuro, pálido, magno, central superior, da ponte, dorsal, linear intermédio, linear cranial). As conexões aferentes (12), em sentido cefálico dirigem-se ao (s): mesencéfalo putamen, globo pálido, núcleo caudado, núcleos anteriores do tálamo. As afe-

rentes ⁽¹²⁾, em sentido caudal dirigem-se em menor quantidade a segmentos cervicais e torácicos da medula, núcleos fastigial e denteado do cerebelo. As vias aferentes ⁽¹²⁾ para os núcleos da rafe procedem da (o): Cortex sensomotora e visual, núcleos fastigial do cerebelo, medula espinhal.

O núcleo reticular (Locus Coeruleus) mantém o tônus muscular que toma parte do sono paradoxal ^(12,17). Os axônios deste núcleo se unem aos axônios de outros neurônios noradrenérgicos da formação reticular lateral da ponte e do mesencéfalo para formar uma via ascendente no feixe medial do cérebro anterior, que vai terminar no hipotálamo, tálamo, núcleo amigdalóide e cortex da circunvolução do ângulo ⁽¹²⁾

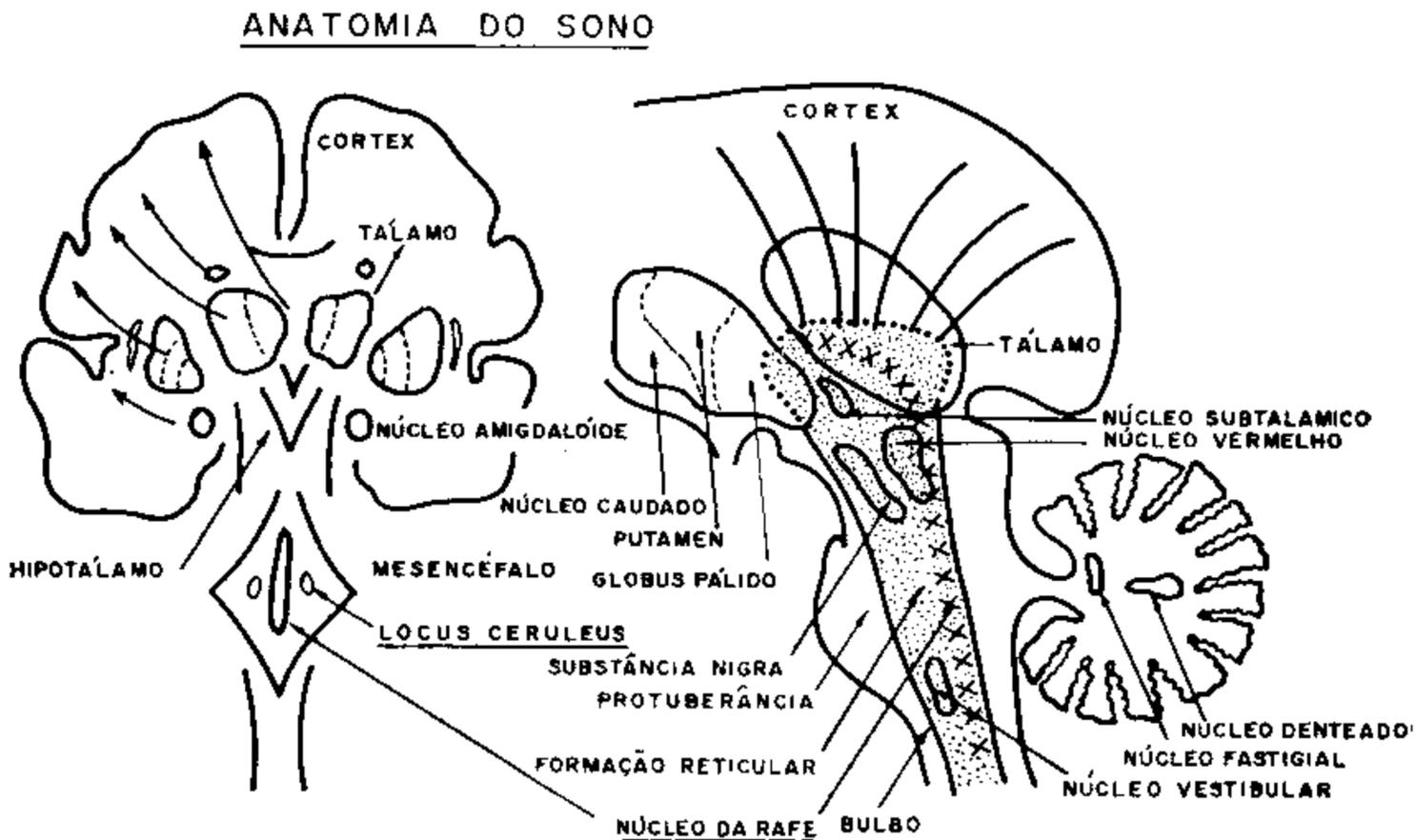


FIGURA 1

Estruturas Anatômicas Envolvidas no Sono

Os mecanismos anatomofisiológicos do sono e da vigília são complexos e ainda discutíveis. O sistema reticular ascendente (SARA) e o hipotálamo posterior estariam envolvidos na ativação tônica cortical e, portanto, com a manutenção da vigília. Por outro lado, a formação reticular bulbo-protuberancial, especialmente a última (região do trato solitário) e área pré-ótica, teriam uma função oposta as anteriores. Ativamente inibiriam o SARA, com a consequente sincronização cortical e indução do sono lento ⁽²⁴⁾.

As estruturas responsáveis pelo sono paradoxal estariam relacionadas a nível dos núcleos reticulares da ponte cefálica e caudal, cuja destruição suprime tal sono sem modificar a sonolência ⁽²⁴⁾. A parte caudal do núcleo coeruleus seria res-

ponsável pela atonia muscular durante o sono paradoxal. Este núcleo ativaria estruturas protuberanciais que através de vias retículo-espinhais inibiriam os motoneurônios-medulares. Por sua vez o núcleo subcoeruleus, através da formação reticular pontina e dos núcleos vestibulares seria responsável pelo aparecimento de ondas PGO, (Ponto-Genículo-Occipitais) e movimentos oculares ⁽²⁴⁾.

Embora a atividade ou inatividade da formação reticular seja importante para a produção da vigília ou do sono é obvio que estão envolvidas muitas outras estruturas. Os nervos periféricos e a medulação são valiosos no transporte dos impulsos aferentes que ativam a formação reticular; a cortex cerebral é a estrutura ativada ao passo que o diencéfalo (o hipotálamo e o núcleo intralaminar do tálamo) exerce uma influência exatamente oposta à da formação reticular ⁽²⁾.

Fisiologia — No homem, a duração e características do ciclo sono-vigília não são um processo congênito, mas apreendido nas primeiras semanas de vida e sujeito a uma evolução paulatina que dura toda a existência ⁽²⁾.

A vigília corresponde a uma atividade cortical rápida e de baixa voltagem que se acompanha de tono muscular aumentado e de atividade de tipo teta (6-7 ciclos/seg) no hipocampo. O sono, ao contrário, apresenta ondas lentas e de alta voltagem e de tonus muscular diminuído. Entretanto, existe uma fase (paradoxal) onde se observa aceleração dos ritmos corticais (comuns na vigília), perde-se o tono da nuca e pescoço e se evidenciam movimentos oculares rápidos. Corresponde ao sono mais profundo e é chamado de estado D ⁽⁸⁾. Hartmann assinala que existe uma relação da duração do ciclo REM e não REM em geral com o tamanho do animal ⁽⁸⁾.

Assim, o sono REM surge, em minutos, no rato 10:10, coelho 20:20, gato 30:30, homem 90:90 e elefante 120:120.

No homem adulto, o sono REM tem uma duração de 5 a 20 minutos, de 6 a 8 vezes por noite ⁽³⁰⁾. Corresponde de 20 a 25% do total do sono ^(23,30). Os neonatos podem apresentar até 50% ou mais, porque dormem muito mais ^(19,23). Ao contrário, nos velhos nunca ultrapassa 20% ⁽²⁴⁾.

Durante a fase MOR (REM) existem fenômenos de ativação (aceleração do ritmo cortical, movimentos oculares rápidos, imagens oníricas, mioclonias) e fenômenos inibitórios (ondas lentas, inibição do tono muscular). Os fenômenos inibitórios se devem a ativação de estruturas depressoras no romboencéfalo. A abolição do tono muscular se produz por estimulação do lóbulo anterior do cerebelo ou das estruturas caudais da formação reticular. Os movimentos oculares rá-

pidos estão relacionados aos núcleos vestibulares. O difícil é explicar a aceleração da atividade da córtex cerebral no momento mais profundo ^(30,31).

O sono REM deve ser preservado, uma vez que, sua sistemática privação é capaz de provocar sérios distúrbios psíquicos (instabilidade emocional, agressividade, hipersexualidade e alucinações) ^(2,23,24).

Em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e toracotomias extensas foi notada alteração do sono, com diminuição do sono REM, nos primeiros dias do pós-operatório imediato ⁽²¹⁾. É reparador por excelência como foi demonstrado na experiência de Jouvét ⁽³¹⁾:

Sobre uma plataforma no centro de uma bacia com água é colocado um gato. O animal e os eletrodos registram um sono lento. Enquanto durar este período de sono lento o animal permanece em equilíbrio. Porém, desde que apareça o sono paradoxal (traçado rápido EEG) o animal perde completamente o tono muscular, cai na água e acorda. Recolocado na plataforma torna a dormir e, após algum tempo, desliza novamente para a água. Dessa maneira o animal exhibe graves distúrbios do comportamento ⁽³¹⁾.

Durante o sono não REM, o indivíduo geralmente fica imóvel e com tono muscular bastante reduzido; porém, através de registros eletromiográficos, pode verificar-se que os potenciais eletromiográficos continuam a existir. Há também um movimento lento, pendular, de lado a lado do globo ocular ⁽¹⁹⁾, diminuição da temperatura corporal, do débito urinário, da frequência cardíaca e da pressão arterial ^(9,16,31). Há um aumento da liberação de hormônios relacionados com a regulação do crescimento e desenvolvimento tissular ⁽²⁴⁾.

O sono REM apresenta movimentos oculares rápidos e bilateralmente sincronizados. A respiração se acelera e se torna irregular. Há diminuição do débito urinário e ereção do pênis ⁽¹⁹⁾. Notam-se abalos musculares nos membros e na face. Há aumento da circulação e do metabolismo cerebral ⁽²⁴⁾.

No adulto normal, o EEG registra os ritmos alfa e beta que se diferenciam: alfa (frequência 8.13 ciclos/seg, amplitude 20.100MV, regiões parieto-occipitais, temporais posteriores) e beta (frequência 14.30 ciclos/seg), amplitude até 20MV, regiões centrais e anteriores). Estes ritmos alfa e beta estão completamente ausentes durante o sono, a anestesia geral e o coma ⁽⁹⁾.

Loomis descreve 5 (cinco) estados em relação ao sono — de A a E ⁽⁴¹⁾:

A — Representa apenas a sonolência, estando o indivíduo de olhos fechados: manifesta-se por um ritmo alfa (a abertura dos olhos bloqueia imediatamente o ritmo alfa). Se da sonolência o indivíduo passa ao sono, o ritmo alfa é substituído por ondas planas do estado B.

B — Ondas de baixa voltagem e mais lentas que as do ritmo alfa, com frequência de 4-6 ciclos/seg.

C — Ondas mais irregulares e menores que no estado B, a frequência pode variar de 1-6 ciclos/seg, porém aumenta sua amplitude (voltagem). De vez em quando são interrompidas por espículas fusiformes de ondas rápidas (fusos de sono).

Complexo K — se durante o estado C, estimula-se adequadamente o indivíduo, observa-se um tipo de onda (complexo K) que consiste em ondas pequenas seguidas de uma (ou mais) onda lenta e grande, que termina em ondas rápidas de cerca de 12 ciclos/seg.

D e E — As espículas são pouco frequentes embora possam surgir. As ondas são lentas, de alta voltagem e com baixa frequência em torno de 1-2 ciclos/seg. No estado D podem surgir complexos K ao contrário do E (período mais profundo do sono natural) ⁽⁴¹⁾. Nesta fase o indivíduo só acorda pela influência exterior, através de estimulações ⁽³¹⁾. E, é neste momento, que podem ocorrer sonambulismo e enurese ⁽³¹⁾.

O sono não se torna mais profundo de forma gradual e progressiva, à medida que a noite progride ⁽²⁾. Produzem-se constantes trocas entre os estados A e B e C e D. Todas essas mudanças se acompanham de movimentos do corpo ou são consequência de estímulos externos durante o sono.

Enquanto dormimos existe uma contínua atividade da cortex cerebral, tal como demonstra o ECG. Exceto no estado mais profundo do sono, onde um estímulo não origina alterações do traçado elétrico ⁽⁴²⁾.

A consciência depende, sobretudo, da contínua ativação da cortex pelo sistema de vigília (formação reticular do tronco cerebral). Quando essa ativação diminui ou cessa, cai a vigilância do cérebro; o contato com a realidade — que se conhece como consciência — perde-se, permanecendo entretanto certo grau de vigilância do cérebro até que se alcance o estado mais profundo do sono. Na fase mais leve do sono (estado B) um estímulo provoca a reversão ao ritmo alfa que indica vigilância do cérebro.

Há controvérsia quanto às trocas gasosas. Para alguns, a ventilação total e alveolar diminui ⁽¹³⁾. Quando o indivíduo acorda passa por um período de hiperventilação no qual o excesso do CO₂ é eliminado.

De um modo geral, o sono suspende a percepção de dor, entretanto, certos aspectos podem agravar a dor já existente, e até mesmo precipitar condições dolorosas e distintas, que, virtualmente nunca ocorreriam na vigília. É possível que isso aconteça numa ocasião em que a mente não esteja distraída por outros estímulos.

A capacidade absoluta de permanecer acordado aumenta de alguns minutos no nascimento para 1 a 17 horas no adulto — o máximo natural num ritmo sono-vigília de 25 horas⁽¹³⁾. Assim, as necessidades médias em horas de sono são: recém-nascido^(12,17), pré-escolar^(11,13), escolar^(8,12), adolescente^(7,10), adulto^(7,8), senil^(5,7).

Nos processos básicos da atividade do sistema nervoso, isto é, na excitação e na inibição, residem as causas dos transtornos do sono⁽²⁶⁾.

HISTOLOGIA

O sistema nervoso central não consiste apenas de neurônios, mas também, das chamadas células gliais. Essas células separam os neurônios entre si, com exceção dos pontos de contato das sinapses⁽⁶⁾.

A glia não participa da atividade transmissora de impulsos das células nervosas, podendo, no entanto, atuar como moduladora das propriedades elétricas dos neurônios, modificando o potencial eletrocínético e as propriedades da membrana neuronal⁽⁶⁾. A verdadeira transformação informativa ocorre na sinapse⁽⁶⁾.

A atividade elétrica é transmitida através do espaço sináptico por meio de substâncias transmissoras químicas (neuro-transmissores), que são liberadas nas terminações pré-sinápticas, geradoras dos sinais, difundindo-se através dos espaços sinápticos até a membrana pós-sináptica captadora de sinais⁽⁶⁾.

O potencial pós sináptico excitante é originado por transmissores excitantes e o potencial pós-sináptico inibidor por transmissores inibidores. Ao potencial pós-sináptico excitante corresponde uma diminuição (despolarização) e ao potencial pós-sináptico inibidor um aumento do potencial da membrana (hiperpolarização)⁽⁶⁾.

Assim que o potencial pós-sináptico excitante alcança uma certa amplitude e ultrapassa um determinado limiar do potencial da membrana origina-se um impulso nervoso "spike", transmitido através do axônio até a sinapse seguinte com velocidade de até 120m/seg⁽⁶⁾.

Uma outra forma de ser visto o assunto é a seguinte: as células neurológicas, os astrocitos em particular, separam os neurônios das cavidades vasculares. A eliminação do neurônio, como excreção de produtos de seu metabolismo, passará forçosamente através da neurógliã. Esta é pobre em mitocôndrias, em desidrogenases succínicas e em citocromoxidases. As células da neurógliã, respirando pouco asseguram a síntese do ATP graças à glicólise. É, assim, uma estrutura glicolítica⁽¹⁵⁾.

Os neurônios são mais oxidativos. Ricos em mitocôndrias. Respiram ativamente e sintetizam muito do ATP necessário para as suas atividades. A neurógliã sintetizaria o lactato, substrato das vias respiratórias do neurônio. Isto levaria a uma saída de sódio e reintegração do K. O sódio é o excitante fisiológico do neurônio. Os produtos de oxidação expulsos no trabalho metabólico do neurônio encontram na neurógliã um material abundante para neutralizá-los. Assim, concluímos assim que o importante é o complexo neurônio-neurógliã, quando se fala na atividade nervosa central⁽¹⁵⁾.

O sono lento é um fenômeno neuróglia-dendrítico que acompanha a repolarização das células neuróglia; o GABA e o 4 OHB (gamahidroxi butirato sódico) terão um papel importante nesta repolarização e na fase sincronizada do sono⁽¹⁵⁾. A repolarização se acompanha de uma expulsão de sódio. Este alcançando um determinado valor extraneuronal penetraria através da membrana no citoplasma, surgindo daí a fase paradoxal e a evolução física do sono fisiológico. A privação da fase paradoxal acarretará na manutenção de uma concentração sódica intraneuronal importante e na síntese de uma quantidade importante da GABA⁽¹⁵⁾.

BIOQUÍMICA

O cérebro humano corresponde a somente 2% do peso corporal, mas, em repouso, consome 20% de O₂ do organismo⁽⁶⁾. Com isso, o cérebro consome tanto O₂ quanto toda a musculatura esquelética em repouso. A isso está relacionado o elevado valor da absorção de glicose no cérebro humano, consumindo mais de 100g de glicose em 24 horas⁽⁶⁾.

O cérebro obtém sua energia, principalmente, por metabolização da glicose, absorção de O₂ e liberação de CO₂. A partir da glicose forma-se, inicialmente, ácido pirúvico (piruvato) que pode ser metabolizado de duas formas: Acetil-coenzima A (Acetil — Co A) e acetil láctico (lactato). A energia bioquímica obtida na metabolização da glicose aparece na forma de adenosina-trifosfato (ATP).

O sono fisiológico está na dependência da hiperpolarização neurológica. Esta, sendo uma estrutura glicosídica, é inibida e hiperpolarizada por uma ativação das vias das pentoses (15).

O 40HB agiria sobre a neurógliia (estrutura glicosídica) ativando a repolarização. Isto favoreceria o desencadeamento da atividade neuronal (estrutura oxidativa) que caracteriza a fase paradoxal (15).

No desenvolver de uma anestesia geral encontramos numerosos elementos dos quais o sono resulta, essencialmente, de uma alteração dos processos oxidativos fosforilantes intramitocondriais, causada pelo agente anestésico. Sua ação é, antes de tudo, dirigida sobre a estrutura oxidativa do neurônio), (18,19). Isto suprimiria a fase paradoxal e induziria a fase de ondas lentas. A diferença entre o sono devido aos hipnóticos clássicos e o sono anestésico depende, simplesmente, de posologia (15). Os anestésicos inibem a síntese intramitocondrial da ATP, (15,18), através de uma ação despolarizante sobre a neurógliia por inibição da via das pentosas ou de uma ação sinérgica de hiperpolarização neurológica, ativando a via das pentoses. Esta energia é utilizada para o funcionamento geral neuronal e sináptica e para metabolismos especiais: síntese de acetilcolina, ácido gama-amino burítico, distribuição e utilização das aminas biogênicas catecolaminas e serotonina (18).

M. Jouvet postulou como neurotransmissores envolvidos na gênese do sono REM e NREM a serotonina para o sono lento e a acetilcolina e noradrenalina para o sono rápido. Estudos posteriores demonstraram que os inibidores da síntese de serotonina diminuem o sono paradoxal sem modificar o lento. O aumento das catecolaminas diminui o sono paradoxal, por interferência provável no metabolismo da serotonina (24).

Acetilcolina: É o intermediário químico do parassimpático e do simpático pré-ganglionar. Sintetizada no tecido cerebral por intermédio da colinaacetilase que em presença da co-enzima A, da colina e de radicais acéticos permite, a partir da acetilco-enzima A, a reação química essencial para o aparecimento da acetilcolina. Esta reação se faz pelo fornecimento energético de ATP, dos glicídios, e dos ácidos graxos. A colinaacetilase localizar-se-ia nas mitocôndrias neuronais colinérgicas (os núcleos cinzentos, especialmente o núcleo caudado); também aí, concentrar-se-ia a colinesterase, a enzima que destrói a acetilcolina. A acetilcolina seria liberada ao nível das sinapses pela passagem do influxo, carregando

consigo trocas de polarização elétrica (despolarização e repolarização) das membranas (18).

A participação da acetilcolina na integração neuronal do sono e da vigília tem sido estudada mediante a ajuda do hemicolíniu-3, que bloqueia por competição o transporte ativo da colina na membrana e portanto diminui a resíntese de Ach (38). Em gatos, a administração intracisternal do hemicolíniu-3 produz facilitação do sono de ondas lentas cuja quantidade está em relação direta com a dose administrada. Foi verificado (Jasper e Tessier, 1971) que durante o sono paradoxal e a vigília havia um aumento da taxa de Ach à superfície cortical (2,2 mg durante o sono REM e 2,1 mg durante a vigília em contraste com 1,2 mg durante o sono de ondas lentas) (14). Estes dados sugerem que a Ach participa ativamente na manutenção da vigília e abrem um conceito de um sistema colinérgico lipnogênico (36,38).

A fisostigmina tem sido relatada de valor na reversibilidade da sonolência induzida pelos anticolinérgicos, neurolépticos, e um grande número de agentes psicotrópicos (11), mesmo em seus efeitos residuais tardios (37).

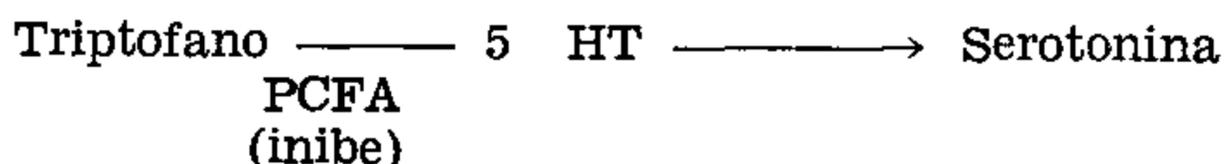
O halotano e outros agentes anestésicos gerais diminuem a transmissão no gânglio autonômico. Tem sido sugerido que o mecanismo desta depressão se verifica pela alteração da Ach liberada ou acoplada no seu receptor. A fisostigmina cruza a barreira hematoencefálica e em consequência há um aumento de sua concentração nas sinapses do SNC (11).

A Ach, por meio de vias ascendentes colinérgicas, correspondendo, provavelmente, às projeções ativadoras difusas do sistema reticular ao neocórtex e às projeções ativadoras hipotálamo-rinencefálicas ao paleo-neocórtex mediano, admite-se participar da "reação de despertar", desempenhando, também um certo papel na regulação das funções integrativas superiores, como a atenção, aprendizagem e memória (30). Durante a vigília, a formação reticular emite constante bombardeio de impulsos à córtex cerebral e durante o sono esses impulsos se desligam permitindo à córtex "descansar". A Ach se ocupa principalmente do sistema reticular ativado (25). Outros autores (5) opinam que a Ach parece atuar sobre a córtex, modulando os efeitos dos mecanismos catecolamínérgicos que são responsáveis pela vigília.

Serotonina: A serotonina encontra-se na rafe do cérebro médio e no hipocampo (15,36) O seu percentual cerebral corresponde a 1% da serotonina total do organismo. A sua passagem do sangue para a intimidade neuronal cerebral é impedida pela "barreira hematoencefálica". A serotonina hemática encontra-se nas plaquetas. Grandes quantidades encon-

tram-se também no baço e sobretudo nos intestinos (enteramina) onde integra células especiais do sistema cromafínico. Estas células podem originar tumores (carcinoides) que se acompanham de um excesso de serotonina no sangue com hipereliminação urinária dos seus produtos metabólicos (ácido 5 hidroxí-indol-acético). Entretanto, a serotonina cerebral permanece em virtude da barreira hematoencefálica (18). É um excitante da neurógliã e do neurônio. A sua liberação em seu lugar de armazenamento (sistema Límbico) dá lugar a uma excitação e ao aparecimento de ondas teta hipocâmpicas, expressão de uma exaltação neuronal combinado a uma despolarização neuróglia (15). Ela é fundamental no estabelecimento do sono de ondas lentas (Jouvet, 1966) (14).

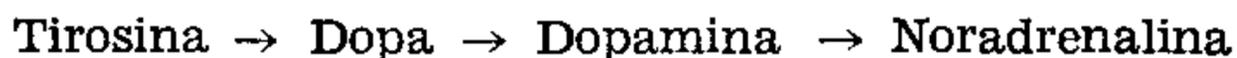
O uso de para-clorofenil-alamina (PCFA) produz insônia e portanto a perda do tono colinérgico em consequência da liberação de 5-HT (5-hidroxitriptofano) que por sua vez induz o sono de ondas lentas (38).



A ação inibidora da síntese da serotonina pela PCFA ocorre por bloqueio da hidrólise do triptofano. A administração de 5HT durante o efeito do PCFA restabelece os padrões do sono normal por período de 10 horas, depois do qual a insônia reaparece (38). O efeito do 5HT é mediado por sua ação sobre as células serotoninérgicas do núcleos da rafe da formação reticular. A lesão desses núcleos leva à insonia (38). A serotonina exerce, em fracas doses, ação sedativa e, em fortes doses, uma ação inversa (18).

Buscando simplificar o problema do ciclo sono-vigília, a histoquímica e a neurofarmacologia permitiu a determinação do sistema responsável pelo sono ao nível dos neurônios serotoninérgicos da rafe (30).

Catecolaminas: A biosíntese das catecolaminas cerebrais se inicia com a captação do aminoácido tirosina da circulação; as concentrações deste aminoácido no plasma variam de acordo com o ritmo circadiano (o nível sanguíneo é máximo em torno do meio dia e mínimo na madrugada). Não se sabe, se em condições normais, esta modificação cíclica tem alguma influência sobre a velocidade de síntese da Dopamina (DA) e da noradrenalina (NA) (38).



O sono paradoxal, segundo Jouvet (1967), dependeria da NA, uma vez que a destruição do locus coeruleus, catecolamínico e rico em NA, provocaria perturbações graves em seu mecanismo (14).

Os inibidores da MAO, que impedem o catabolismo do 5-HT, provocam aumento do SOL (sono de ondas lentas) e supressão do SP (sono paradoxal) (38). Esse achado sugere que o metabolismo desaminado do 5-HT pode atuar como gatilho nos mecanismos do sono dessincronizado (20).

Os trabalhos de Dell e Bonvallet mostraram que a adrenalina é um dos ativadores fisiológicos do sistema reticular ascendente, senão o principal. Todas as substâncias adrenérgicas agiriam da mesma forma, determinando um comportamento de vigília ou mesmo de excitação. As substâncias alucinógenas têm uma ação semelhante. Ao contrário, todas as drogas atarácicas, tranqüilizantes, psicosedativas têm um efeito antiadrenérgico (18).

As catecolaminas não atravessam a barreira hematoencefálica (Weil-Malherme-Axebrod, 1959); utiliza-se, então, a L-DOPA, que a atravessa, e é capaz de fornecer ao cérebro, simultaneamente, dopamina e NA. A reserpina, que esgota os grânulos de estocagem de suas catecolaminas, suprime o sono REM e NREM durante 12 a 24 horas. Se administrarmos ao animal reserpinado, 5-HT, verificamos o aparecimento do sono de ondas lentas; se, ao contrário, administrarmos L-DOPA, notaremos o aparecimento de um sono lento seguido de sono paradoxal, demonstrando assim o papel da dopamina ou da NA na origem do sono paradoxal (14).

A adrenalina poderia responder não somente pela vigília, mas estaria também implicado com os aspectos víscero-somáticos da emoção (Deli — 1953/55) (30). A adrenalina interviria sobre o sistema reticular ascendente, uma vez que a vigília não era provocada caso a formação reticular fosse destruída ou isolada da cortex por transeção do tronco cerebral (30).

Outras pesquisas foram realizadas e fizeram supor que a vigília se relaciona com o sistema dopaminérgico (situado ao nível da substância nigra e cujos terminais se situam ao nível dos corpos estriados e possivelmente da cortex) e o sistema noradrenérgico (situado na formação reticular da protuberância do mesencéfalo). Talvez no dopaminérgico resida a vigília e no noradrenérgico o prolongamento e manutenção da reação da vigília cortical (30).

Alguns pesquisadores têm demonstrado que, o sono paradoxal, depende da integridade dos neurônios do "Locus ceruleus", situado na parte alta da ponte, cujos neurônios e fibras

são ricos em NA e apresentam projeções para a cortex cerebral e medula (30,36).

Histamina: O metabolismo da histamina foi relegado a um plano secundário pelos estudos sobre as catecolaminas e a serotonina. Os farmacologistas estão tentando considerá-lo um mediador químico de um terceiro sistema, o histaminérgico (ao lado do adrenérgico e colinérgico). A histamina estimula o rinencéfalo (Sanyer). É destruída, principalmente, através de uma diamino-oxidase, a histaminase. A iproniazida bloquearia não somente a MAO, mas também esta histaminase. Não podemos esquecer que muitos psico-sedativos, atarácicos são derivados anti-histamínicos (18). A iproniazida (antidepressiva) eleva o nível de amins no SNC (25).

Ácidos aminados inibidores centrais — Ácidos gama-aminobutírico (GABA) e gama-hidroxibutírico (GHB). O GABA possui localização e metabolismo estritamente cerebrais, sendo considerado o inibidor natural de diferentes tipos de sinapses (14). Teria, assim, uma ação protetora nas convulsões. Seria um agente antiepilético, intervindo, diretamente, sobre o metabolismo cerebral (18,40).

Após a privação do sono paradoxal, verifica-se uma queda na taxa de GABA, ao nível do núcleo caudado.

A barreira hemato-encefálica não é atravessada pelo GABA, porém o é pelo gama-hidro-butirato (GHB), cujas propriedades farmacológicas são muito próximas (14).

Foi verificado por Gessa (1968) que o GHB aumenta a quantidade de dopamina cerebral durante a fase de sono, retornando ao normal com a vigília. Essa elevação da concentração da dopamina é seletiva no striatum e, principalmente, no núcleo caudado (Aghajanian e Roth, 1970).

Na dose de 50 a 60 mg/kg, o GHB desencadeia um sono de ondas lentas, seguido pelo sono paradoxal (Jouvet, 1965); aumenta ainda, a síntese de ach cerebral (Giarman, 1963).

Ação e inativação dos neurotransmissores — O transporte de mensagens de uma célula para outra através das fendas sinápticas é seqüência altamente complexa de eventos bioquímicos, mas podemos explicar em termos gerais: certos neurônios liberam certos neurotransmissores. A guisa de exemplo, considere uma célula noradrenérgica que vá transmitir sua mensagem mediante secreção de NA, através da sinapse, ao determinado neurônio pós-sináptico com receptor de NA em sua superfície. Quando um impulso percorre o neurônio, as vesículas se movem para o perímetro externo de cada terminação nervosa e lançam NA para dentro da fenda sináptica. A célula pós-sináptica adjacente tem em sua superfície receptores noradrenérgicos que reconhecem a NA e por ela são

ativados. Quando tal célula pós-sináptica se ativa, a NA já executou sua função e é inativada por mecanismos de recaptação da célula pré-sináptica que a recoleta e a mantém para uso futuro. Similarmente, as células serotoninérgicas transmitem mensagens, através de fendas sinápticas, para outras células serotoninérgicas por meio da serotonina (25).

Presumíveis Modos e Locais de Ação dos Psicotrópicos — De acordo com Levy e Michel-Ber, em princípio, e muito resumidamente, a sedação ocorreria por falta de aminas biogênicas centrais (serotonina livre). Acredita-se que 70% das aminas biogênicas estão fixadas as mitocôndrias e 30% ficam livres no protoplasma. Alguns autores admitem que as fixadas são inativas e as livres ativas (18). A antidepressão ocorreria pelo acúmulo de aminas biogênicas (DA, NA e A) livres (18).

Os psicotrópicos podem ser divididos em: antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos. Os principais antipsicóticos são as fenotiazinas e as butirofenonas. Dentre as possibilidades de efeito antipsicótico estão o bloqueio dos receptores de DA e NA e a inibição da enzima Mg-Plus-dependente-ATP-ase, que participa da liberação de catecolaminas da terminação no nervo pré-sináptico (25). As drogas antidepressivas se dividem em duas classes principais: os chamados tricíclicos e os inibidores da monoamino-oxidase (IMAO). Ambos aumentam a quantidade efetiva de monoaminas na fenda sináptica, mediante o bloqueio da recaptação ou inibição do catabolismo ou ambos (25). A principal classe dos agentes ansiolíticos hoje em uso é dos benzodiazepínicos, que podem atuar por aumento da retenção de serotonina nas vesículas das terminações nervosas do tronco cerebral, do diencéfalo e da amígdala e, ainda, talvez em parte como agonista da glicina (25). Determinados psicotrópicos exercem como vimos sua influência na captação, mobilização e preservação das aminas biogênicas (18).

CLINICA

Segundo os estudos de Hover e col. parece que existe um defeito no metabolismo cerebral na maior parte das enfermidades do SNC. As alterações metabólicas e transtornos da irrigação cerebral podem ser classificadas em conceitos patobioquímicos (6).

A atividade rítmica é própria dos seres vivos. A alternância dos estados de vigília e sono constitui um exemplo eloqüente da ritmicidade biológica. O homem, bem como os primatas, apresenta apenas um período de sono e outro de vigília nas 24 horas, daí esse ritmo ser denominado monofásico.

Nos vertebrados inferiores (ratos, gatos, coelhos etc.) esse tipo de ritmicidade é polifásico, ou seja, durante um período de rotação da terra, ocorrem vários períodos alternantes de vigília-sono. A espécie humana durante uma fase da infância adota um ritmo polifásico, para posteriormente passar a um ritmo monofásico ⁽³¹⁾.

A desregulação do ciclo vigília-sono determina distúrbios hipónicos, que podem ser desdobrados em três grupos: insônia (redução do período do sono), hipersonia (aumento do período de sono), parassonias (manifestação no decurso do sono) ^(23,31).

Insônia: Uma insônia transitória ou situacional é um fenômeno universal e ocorre em resposta a uma variedade de estímulos emocionais e físicos. Há muitos distúrbios orgânicos que se associam a insônia. Por exemplo, qualquer condição em que haja dor ou desconforto físico ⁽³¹⁾. A insônia pode se apresentar sob três formas: *Inicial* — dificuldade em conciliar o sono assim que vai para o leito. *Intermitente ou Lacunar* — dificuldade em manter o sono por várias horas seguidas. *Final* — encurtamento do sono por despertar precoce ⁽³¹⁾. O seu tratamento deve visar a etiologia. Quando isto não é possível obriga-nos o tratamento sintomático. As drogas hipnóticas (flurazepam, lorazepam, barbitúricos e fenotiazínicos) são prescritas. O flurazepam não interfere na fase REM enquanto os barbitúricos a reduzem ⁽³¹⁾. Quando a dor é a causa da insônia um analgésico deve ser administrado juntamente com o hipnótico ⁽³¹⁾.

Hipersonia: Estado de sonolência excessiva, contínua ou paroxística. Neste estado o paciente pode ser acordado facilmente ou com dificuldade. Pode ser determinado por: a — lesão parcial do sistema de vigília no S.N.C., determinado por tumores, lesões vasculares ou infecciosas. b — depressão funcional do sistema de vigília, determinada por disfunções metabólicas e/ou endócrinas. c — hiperatividade do sistema de sono, como pode ocorrer em determinados conflitos psicogênicos num mecanismo de escape ³¹⁾ (. Exemplos: hipersonia contínua, tumores encefálicos, A.V.C., encefalites, hipotireoidismo, hipersonia paroxística narcolepsia, cataplexia, síndrome de Pickwick, síndrome de Kleine-Lerin).

Parassonia: Diversas manifestações que ocorrem durante o sono e que nem sempre guardam um significado patológico. Assim, podemos destacar: *Sonambulismo* — execução de atos durante o sono, devidos a um estado de automatismo ambulatório espontâneo ou provocado por hipnotismo. Seria uma modificação qualitativa do sono. O indivíduo dormindo pode pronunciar palavras, sentar-se, construir frases corretas e in-

clusive interrogado responder adequadamente ⁽³⁾. Predomina no sexo masculino, tem caráter familiar e pode ter um paralelismo com a epilepsia. Influências psicológicas são importantes ⁽³¹⁾. *Fala hipnagógica* (sonolôquios) Emissão de monossílabos isolados ou agrupados, simulando conversação durante o sono. *Enurese noturna* — Ato de urinar no leito durante o sono. Parece haver predisposição genética ⁽³¹⁾. *Bru-xismo* — traduz-se sob a forma de “ranger os dentes”. Alguns autores admitem distúrbios psicológicos. *Terror noturno* — traduz-se por grito lancinante seguido de choro e gemidos, apresentando a criança um semblante de pavor. Não ocorre em adultos e a criança não se lembra do ocorrido. *Pesadelos* — ocorrem em crianças e adultos. *Jactio capitis nocturna* — Rotação rítmica da cabeça e do corpo durante o sono. *Mioclonias* — abalos musculares fisiológicos que ocorrem durante o sono. *Paralisia hipnagógica* — sensação de estar paralisado. Pode ocorrer no adormecimento ou no despertar. É rara e sem significado especial.

A indução do sono por métodos farmacológicos (sono provocado, sono prolongado farmacológico, cura do sono) é um processo que se aplica como terapêutica. Mantém-se o paciente dormindo durante vários dias ou semanas em muitas entidades clínicas ⁽³⁴⁾. Neste sono, há um aumento significativo da quantidade ingerida pelo animal, diminuindo a digestibilidade para a gordura e as substâncias minerais em geral ⁽¹⁸⁾.

EFEITOS DAS DROGAS

Hipnóticos e anestésicos induzem o sono por mecanismos que são ainda pouco compreendidos, mas que provavelmente envolvem a supressão da atividade cortical e subcortical. A anestesia progressiva relaciona-se com a inibição geral manifestada pela ausência de descarga neuronal e alterações eletroencefalográficas características quando vai atingindo planos mais profundos. Nestes não aparecem períodos REM enquanto nos superficiais estão amiúde presentes e os sonhos são comuns. O conteúdo desses sonhos é, em geral, totalmente emotivo e com freqüência de natureza sexual; por esta razão é tão essencial um acompanhante quando se realizam pequenas operações com anestésicos gasosos ⁽¹⁷⁾. Como vimos os anestésicos gerais suprimem o sono paradoxal, diminuem a síntese de ATP, o consumo de O₂ cerebral e originam um sono de ondas lentas ⁽¹⁴⁾.

Todos os hipnóticos empregados comumente (barbituratos, meprobamato, metaqualona e benzodiazepínicos) diminuem a incidência e encurtam os períodos de sono REM, pro-

longando, assim, os períodos do sono ortodoxo. Com a administração repetida, ocorre recuperação do sono REM e depois a retirada da droga precipita aumentos compensatórios maciços de períodos REM (17).

Um aspecto básico da ação desses fármacos é que sob o efeito de um barbitúrico é suprimida parcial ou totalmente a "fase paradoxal" do sono (7), ao passo que, com os euhípnicos, mantém-se a alternância das fases REM e NREM (7,30). Ex.: nitrazepam (sonebon, nitrenpax, nitrazepol, mogadon), flurazepam (dalmadorm, insonium, lunipax). O segundo não apresenta efeito residual ao contrário do primeiro (23).

A indução do sono pelos diazepínicos pode ser de intensidade pequena (bromazepam = lexotam, clobazam = urbanil e frisium), relativa (clordiazepóxido = librium), muito eficiente (lorazepam = lorax) e potente (diazepam = valium) (1). Estas drogas agem, provavelmente, aumentando o efeito inibitório neurotransmissor GABA no locus ceruleus. Inibem também as descargas amigdalíacas, ocorrendo uma verdadeira "amigdalectomia farmacológica". Os benzodiazepínicos reduzem a liberação de serotonina, enquanto permite a NA retornar aos seus níveis normais (25).

Os neurolépticos bloqueiam os sistemas noradrenérgicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos. Certos neurolépticos, como as butirofenonas, exercem efeito, principalmente, sobre as sinapses dopaminérgicas (25).

Interessante, é que a anfetamina, estimulante do S.N.C, também reduz a proporção do tempo do sono REM (7).

Alguns autores supõem que as fenotiazinas antipsicóticas e as butirofenonas inibem a passagem das catecolaminas através da membrana neuronal para os depósitos desses transmissores e inibem também a ativação do receptor pelo transmissor (7).

O LSD é um potente inibidor da SHT in vitro e isto faz supor que esta ação de bloqueio explique os seus efeitos centrais (7). O LSD sensibiliza o sistema reticular à estimulação sensorial ao contrário da clorpromazina (7-).

Interessante a observação de que a hialuronidase se reduz a duração do sono produzido pelo hexobarbital sódico, o fenobarbital, o uretano etílico e o etanol no rato. Parece que esta enzima estimula o metabolismo dos barbitúricos. Isto teria um emprego em toxicologia (27).

As substâncias anestésicas gerais, como o clorofórmio, o ciclopropano, o fluotano e o GABA, produzem narcose por inibição do sistema de vigília. A narcose anestésica não é um estado de coma, posto que não é um processo patológico e o paciente pode ser despertado à vontade do anestesista (36).

Trabalhos efetuados em seres humanos mencionam que o prolongamento do tempo do sono que se produz ao se combinar propanidid com diazepam se explicaria por uma ação do diazepam sobre as colinesterases do sangue ^(22,28). Porém o propanidid é metabolizado por colinesterases plasmáticas no homem ⁽²⁸⁾.

É bom lembrar que as parturientes ao serem submetidas à analgesia ou anestesia condutiva adormecem logo após o componente dor ser abolido. No item anatomia verificamos a existência de vias aferentes que procedem da medula ⁽¹²⁾.

Por outro lado, a redução da função cortical, no curso de anestésias praticadas na raque (peridural-subaracnóidea), pode estar relacionada às alterações do fluxo cerebral e à ação anestésica direta sobre o sistema reticular ⁽⁴³⁾.

A inibição pré-sináptica na medula do homem é influenciada pelos impulsos de estruturas supra-espinhais. Este fato pode ser importante na explicação da inibição pré-sináptica na medula do homem associada com anestésicos e analgésicos ⁽³⁵⁾.

SUMMARY

SLEEP: CONCEPTS OF INTEREST TO THE ANESTHESIOLOGIST

An anatomic and physiologic review to the different mechanisms related with sleep, is presented showing some aspects of drugs and anesthetics which can influence their different forms of production.

REFERÊNCIAS

1. Bernik, Vladimir — A difícil escolha do tranquilizante mais adequado a cada caso e situação. R.B.C.T.A. 7:71, 1978.
2. Best, T — As Bases Fisiológicas da Prática Médica. 3.ª ed brasileira. Livraria Editora Guanabara Koogan S A. Rio de Janeiro, 1964.
3. Cruz A F — Fisiopatologia clínica e diagnóstico semilógico. Tomo 2. Editorial Científico-Médico. Espanha, Barcelona, 1968.
4. Delay J, Verdeaux G — Eletroencefalografia clínica. Toray-Masson S A, 1967.
5. Eyzaguirre C, Fidone S J — Fisiologia do sistema nervoso. 2.ª ed, Editora Guanabara Koogan, 1977.
6. Finke J, Offenloch K — Sistema nervoso central. Encefalopatias orgânicas e piritinol. Editora de Publicações Científicas Ltda. RJ, 1974.
7. Goodman, L S, Gilman A — Bases Farmacológicas da Terapêutica, 4.ª ed. Interamericana, México, 1974.
8. Guardiola A F — Neurobiologia do sono. Rev Mex Anest 22:183, 1973.
9. Guyton A C — Tratado de Fisiologia Médica, 4.ª ed. Interamericana, México, 1971.
10. Harrinson T R — Medicina Interna. 4.ª ed Livraria Editora Guanabara Koogan S A RJ, 1962.
11. Hill G E, Stanley T H, Sentker G — Sonolência pós-operatória reversível pelo fisostigmine. Canad Anaesth Soc J 24:707, 1977.
12. Isquierdo A E — Bases neuroanatômicas do sono. Rev Mex Anest 22:184, 1973.
13. Kleitman N — Sleep and Wakefulness. 2.ª ed. University of Chicago Press, Chicago, 1963.

14. Laborit G E et S — Encyclopédie Medica-Chirurgicale. França-Paris, 1976.
15. Laborit H — Fisiopatologia do sono. Rev Esp Anest Rean 17:580, 1970.
16. Litter W A, Honour A J, Carter R D, Sleight P — Sono e pressão sanguínea. Arch Sci Physiol, Br Med J 3:443, 1971.
17. Machado A — Neuratomia Funcional. Biblioteca Biomédia. Série Morfológica. Livraria, Rio de Janeiro, 1974.
18. Madalena J Caruso — Psicofarmacologia. Clínica Básica. Fundo Editorial Byk-Prociencx. São Paulo, Brasil, 1975.
19. Martin Ian C A — Sono: Definição e Perturbação. Med Hoje, 24, 1975.
20. Mountcastle V B — Fisiologia Médica, Vol 1, 3.ª ed. Editora Guanabara Koogan, 1978.
21. Orr W C, Stahl M L — Distúrbios do sono após cirurgia cardíaca. Am J Cardiol 39:196, 1977.
22. Parada J — A indução com propanidid e diazepam na anestesia com halogenados. Rev Bras Anest 19:659, 1969.
23. Passos A C de Moraes — Depressão e insônia. RBCTA, 7:141, 1978.
24. Pazo J H, Medina H H — Fisiologia Guia Teórico-Práticos. Sistema Nervoso. 2.ª ed. Toray, Argentina, Buenos Ayres, 1977.
25. Rees W L, Smythies J R, Stein L — Aspectos Bioquímicos da Ansiedade e Depressão. Wyeth International Ltd. Radnor Pensilvania. USA, 1975.
26. Romano A L — O sono e seus transtornos. J Bras Med 7:909, 1973.
27. Safta A G, Fuente M C de La, Espejo S C — Sono prolongado farmacológico. Experimental Pessoal. Rev Esp Anest Rean 17:563, 1970.
28. Salgado A S, Martinez S M, Torres M C — Mecanismo de prolongamento do tempo de sono do propanidid por ação da procaína e outras drogas. Rev Arg Anest 31:297, 1973.
29. Sánchez E, Tampien L, Dolz H, Mardones J — Os efeitos do metohexital em ratos não tratados e pré-tratados com morfina-Anesthesiology 37:405, 1972.
30. Santiago L H M — Psicofarmacos. Grafisa. Ceará, Fortaleza, Brasil, 1976.
31. Sanrito, W L, Pinto L R — O sono, suas fases, seus distúrbios. Clínica Geral. Março:9, 1978.
32. Shieber J P, Muzet A, Ferriere P J R — Fases da ativação espontânea durante o sono normal no homem. Arch Sci Physiol 25:443, 1971.
33. Seco A G — Influência do sono provocado na digestibilidade e rendimento nutritivo de uma dieta. Rev Esp Anest Rean 36:391, 1969.
34. Seco A G, Fuente M Carazo de la, Espejo S C — Sono prolongado farmacológico. Experimentação pessoal. Rev Esp Anest Rean 17:563, 1970.
35. Shimoji L, Ito Y, Ohama K, Sawa T, Ikezona E — Inibição pré-sináptica no homem durante anestesia e sono. Anesthesiology 43:388, 1975.
36. Segura J Nava — O sono e os estados de cama. Rev Mex Anest 20:329, 1971.
37. Spector M, Bourk D L — Anestesia, paralisia de sono e fisostigmine. Anesthesiology 46:296, 1977.
38. Tay F A — Aspectos bioquímicos do sono. Rev Mex Anest 22:201, 1973.
39. Weintraub M S — O uso de drogas psicoativas pelo clínico. Clínica Geral. Set: 17, 1977.
40. Winters W D, Movi Kenjiro Spooner, Charles E, Bauer R O — A neurofisiologia da anestesia. Anesthesiology 28:65, 1976.
41. Wylie D C — Anestesiologia, 3.ª ed. Guanabara Koogan S A. Rio de Janeiro, 1974.
42. Zanchetti A — Mecanismos cerebrais do sono. Anesthesiology 28:81, 1967.
43. Neme B — Raquianestesia em clínica obstétrica. Fundo Editorial. Prociencx. São Paulo, Brasil, 1967-68.