INTERFERENTES CRONOBIOLÓGICOS DO TRATAMENTO DA INSÔNIA

INTERFERING CHRONOBIOLOGYC INSOMNIA TREATMENT

BEATRIZ GALLO DA **SILVA**[1*], CLAUDIA CRISTINA BATISTA EVANGELISTA **COIMBRA**[2], MARCIA APARECIDA **CARRARA**[3]

1. Aluna do curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário Ingá; **2**. Professora Auxiliar da disciplina de Anatomia Humana e Morfofisiologia do Centro Universitário Ingá; **3.** Professora Adjunta da disciplina de Fisiologia Humana no Centro Universitário Ingá.

* Avenida Presidente Getúlio Vargas, 382, Centro, Santa Fé, Paraná, Brasil. CEP: 86770-000. biagallosilva@hotmail.com

Recebido em 28/10/2016. **Aceito** para publicação em 16/01/2017

RESUMO

A cronobiologia investiga as características temporais do organismo vivo, e seus ritmos biológicos de natureza endógena são determinados por osciladores ou marca-passos que funcionam em livre curso no tempo. Os distúrbios do sono trazem prejuízos no desempenho dos estudos, trabalho, nas relações familiares e sociais, além de estarem associados ao risco aumentado de acidentes. O objetivo deste artigo de revisão de literatura, foi descrever os fatores cronobiológicos que alteram a qualidade do sono e discutir sobre o tratamento farmacológico e não farmacológico da insônia. O uso de fármacos hipnóticos desempenha um papel importante na administração da insônia, e diversos tipos de medicamentos têm sido utilizados como hipnóticos durante os últimos anos. Além disso, novos tratamentos devem ser testados para melhorar a qualidade de sono das pessoas, visto que a insônia incomoda a saúde, o bem-estar emocional e físico dos indivíduos.

PALAVRAS-CHAVE: Melatonina, cronobiologia, sono, cronotipos, regulação do sono.

ABSTRACT

As chronobiology investigates the temporal characteristics of the living body, these biological rhythms of endogenous nature, are determined by oscillators or pacemakers that operate in free course in time. Sleep disorders can cause damages in the performance of studies, at work, in family and social relationships, and are associated with increased risk of accidents, both working as automobile. The objective of this literature review article was to describe the chronobiological factors affecting the quality of sleep and discuss the pharmacological and non pharmacological management of insomnia.The use of hypnotic drugs plays an important role in the management of insomnia, and various medications have been used as hypnotics for the past years. New treatments should be tested to improve the quality of sleep of people, given that insomnia bothers health, well-being, emotional and physical individuals.

KEYWORDS: Melatonin, chronobiology, sleep, chrono, sleep regulation.

1. INTRODUÇÃO

O sono tem sido definido como um estado fisiológico complexo, que requer uma integração cerebral completa, durante a qual ocorrem alterações dos processos fisiológicos e comportamentais, como mobilidade relativa e aumento do limiar de respostas aos estímulos externos[1].

O ciclo circadiano é o ritmo de distribuição de atividades biológicas cíclicas de aproximadamente 24 horas, como ocorre com o ciclo sono-vigília. Esse ritmo é controlado pelo sistema nervoso central e sofre a influência de fatores ambientais (luz, temperatura) e sociais (higiene do sono)[2].

Como a cronobiologia investiga as características temporais do organismo vivo, percebe-se que os ritmos biológicos de natureza endógena são determinados por osciladores ou marca-passos, e podem ser caracterizados por variações temporais cíclicas, sendo divididos em circadianos (período de 24 horas), ultradianos (um ciclo com menos de 24 horas) e infradiano (um ciclo que pode durar semanas, meses ou estações)[2].

Os transtornos do sono podem trazer prejuízos no desempenho dos estudos, no trabalho, nas relações familiares e sociais, além de estarem associados ao risco aumentado de acidentes, tanto de trabalho quanto automobilísticos[3]. Para os indivíduos que apresentam estes transtornos, o impacto dos sintomas na qualidade de vida é na maioria das vezes o motivo para a busca de um diagnóstico e tratamento[4].

A decisão sobre o tratamento farmacológico a ser utilizado, deve ser baseada no componente específico da insônia que apresenta-se mais problemático para o paciente, nomeadamente a latência do sono, manutenção do sono, qualidade do sono ou funcionamento do paciente no dia seguinte[5,6].

Considerando o estudo dos ritmos biológicos, este trabalho de revisão de literatura, busca descrever os fatores cronobiológicos que alteram a qualidade do sono e discutir o tratamento farmacológico e não farmacológico

para a insônia.

2. METERIAL E MÉTODOS

A elaboração do presente trabalho foi feita a partir de um levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados SCIELO (Scientific Eletronic Library Online), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) e BIREME (Biblioteca Regional de Medicina). Por meio de seus sistemas de busca foram utilizados os seguintes descritores: "melatonina", "cronobiologia", "sono", "cronotipo" e "regulação do sono". A opção por tais bancos de dados justifica-se por serem conhecidos e muito utilizados por acadêmicos e profissionais da área de saúde.

3. DESENVOLVIMENTO

Cronobiologia

A cronobiologia é entendida como o estudo científico multidisciplinar, que pretende compreender a dimensão temporal da vida, descobrindo e conhecendo todos os fenômenos relacionados com os ritmos biológicos[7]

Muitas funções biológicas no ser humano demonstram ser reguladas por padrões cíclicos ou rítmicos, que são definidos em relação aos seus parâmetros específicos[7,8]. Nesse sentido, pode se definir ritmo como sendo um processo que varia periodicamente no tempo, ou seja, a manifestação de um fenômeno que se repete com o mesmo período, sendo o período então, o intervalo de tempo em que um ciclo se completa[9].

O ciclo vigília sono é um ritmo biológico que possui caráter endógeno, determinado geneticamente e sincronizado por pistas temporais. A natureza endógena dos ritmos biológicos aponta para existências de estruturas que são capazes de propiciar ao organismo esta ritmicidade, são chamados de relógios biológicos ou osciladores endógenos[10].

Os ritmos biológicos possuem propriedades comuns entre si, que os caracterizam e estão presentes na maioria dos seres vivos. Estas propriedades referem que os ritmos são constantes, têm uma origem genética, são regulados por relógio biológico com um período circadiano, e possuem um sincronizador ou Zeitgeber[11].

Em 1959, Halberg (1959), definiu os chamados ritmos circadianos (*circa,* próximo; *dies,* dia) referindo-se a todos os ritmos com correlatos geofísicos conhecidos, sendo o mais evidente o ciclo claro/escuro, cujo período varia de 20-28 horas[9]. Existem outros ritmos como os infradianos, que são ritmos de baixa frequência, com períodos de mais de 28 horas, como é o caso do ciclo menstrual, e os ultradianos, ritmos de alta frequência, com períodos menores de 20 horas, como no caso do ritmo dos batimentos cardíacos. Esses ritmos infra e ultradianos não são arrastados por ciclos ambientais[2].

A cronobiologia permite demonstrar a existência de ciclos biológicos diferentes de pessoa a pessoa, a compreensão das funções biológicas e de suas variações nos indivíduos dos diferentes cronotipos deve ser levada em consideração na organização das atividades humanas[12].

Tal ciência, tem desempenhado um papel fundamental no estudo das características temporais dos organismos, ao dividir a população em três cronotipos básicos (matutinos moderados e extremos vespertinos moderados e extremos, e indiferentes). Esta classificação tem por finalidade avaliar as diferenças individuais na prevalência pelos horários de sono e de vigília[13].

Cronotipos

No século XX o interesse por esses estudos aumentou, principalmente quando começou a se observar a associação com distúrbios do sono. Nesta época surgiu o termo "cronotipo" para designar uma característica individual dos seres humanos quanto a sua preferência de horário para dormir e acordar[2].

O cronotipo pode ser classificado em três tipos, o tipo matutino (dividido em tipos moderado e extremo) é característico de indivíduos que preferem dormir cedo e também acordar cedo sem dificuldades, estando já nesse momento perfeitamente aptos para o trabalho e apresentando bom nível de alerta, desempenho físico e mental pela manhã. Os indivíduos do tipo vespertino (dividido em tipos moderado e extremo) preferem dormir e acordar tarde, com melhor disposição e desempenho no período da tarde e início da noite. E tipo indiferente, peculiar de indivíduos que têm maior flexibilidade, que escolhem horários intermediários de acordo com as necessidades de sua rotina[14].

O ritmo circadiano de dormir/acordar ou ciclo vigília–sono (CVS) associa-se a diferenças interindividuais na fase (horário) do marcapasso circadiano endógeno, o relógio biológico central tratado como o "guarda-costas" da homeostase temporal[15]. Esse sistema de temporização, marcador do tempo biológico que se localiza no núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo é sincronizado com a periodicidade de 24 horas por sinalizadores externos – zeitgebers, como o ciclo diário claro/escuro (dia/noite) e fatores sociais[9].

O cronotipo é uma propriedade do sistema de temporização circadiana. Os fatores determinantes para os cronotipos humanos, distribuídos em determinada população num continuo de extrema vespertinidade à extrema matutinidade, são ainda desconhecidos[16].

Tipos de sono

O sono REM (Rapid eye moviment), o sono NREM (Non rapid eye moviment) e a vigília são estados da consciência fundamentalmente diferentes, determinados por variáveis eletrográficas e fisiológicas. Nem o sono nem a vigília são considerados processos unitários e as

subdivisões são quase sem limites dentro de qualquer estágio[17]. O sono NREM pode ser subdividido em quatro estágios distintos. O estágio um do sono NREM representa uma transição da vigília para o sono. O estágio dois consiste de ondas do sono NREM chamado de sono quieto, quando a maior parte das funções fisiológicas estão diminuídas no momento. A atividade cognitiva é mínima, mas, movimentos periódicos do corpo precedem as mudanças de um estágio para o outro. Os estágios três e quatro do sono NREM, chamado sono de ondas lentas, são os níveis mais profundos do sono. O sono REM, durante o qual ocorre a maior parte de sonhos típicos, na forma de narrativas, é ativo ou rápido, caracterizado por uma ativação eletroencefalográfica, atonia muscular e movimentos oculares rápidos. Exceto pelos músculos posturais e respiratórios, o corpo encontra-se essencialmente paralisado durante o REM[18,19].

Originalmente assim chamado devido à ostensiva contradição do movimento rápido dos olhos associado à dessincronização do eletroencefalograma (EEG), taquicardia e taquipneia, o sono REM deve o início do seu estudo a Asenrisky e Kleitman que em 1953 alertaram para as características mencionadas. Mas só em 1960 o consideraram como um tipo de sono independente e radicalmente diferente do sono NREM e do estado de alerta, tornando-se desde então num terreno excitante de investigação em neurofisiologia. Esta tem se tornado cada vez mais aliciante devido às funções atribuídas ao sono REM que vão da sua participação ativa na plasticidade neuronal ao possível envolvimento na memória e aprendizagem, passando pelo controle motor e de funções básicas do organismo humano[20].

Regulação do sono

O sono é um estado comportamental complexo e um dos grandes mistérios da neurociência moderna[21]. A perturbação do ciclo sono-vigília resulta em significativos danos à saúde e ao bem-estar, representando nos casos mais graves risco de morte[22]. Em vista das suas consequências e incidências, os distúrbios do ciclo sono-vigília são considerados um problema de saúde pública[23].

As causas mais comuns de prejuízo do sono são a restrição e sua fragmentação. A restrição do sono pode ser resultado da demanda de trabalho ou escola, responsabilidade familiar, uso de medicamentos, fatores pessoais e estilos de vida; a fragmentação resulta em sono de quantidade e qualidade inadequada, sendo consequência de condições médicas e/ou fatores ambientais que o interrompem[24].

De forma geral, existem dois mecanismos biológicos que, em consonância com os estímulos ambientais, são responsáveis pela regulação do sono: o circadiano (processo C) e o homeostático (processo S)[21]. O processo circadiano envolve um relógio interno de aproximadamente 24 horas, que está localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e tem como função regular o tempo de sono e consolidar o ciclo sono-vigília. A luz, a atividade física e a melatonina produzida pela glândula pineal são os principais agentes sincronizadores deste marcapasso circadiano. O processo homeostático depende da duração da vigília prévia e da qualidade e duração dos episódios de sono. Este mecanismo controla o acúmulo do sono devido a sua recuperação[25].

Os transtornos do sono podem trazer prejuízos no desempenho dos estudos, no trabalho, nas relações familiares e sociais, além de estarem associados ao risco aumentado de acidentes, tanto de trabalho quanto automobilísticos[3]. Para os indivíduos que apresentam estes transtornos, o impacto dos sintomas na qualidade de vida é na maioria das vezes o motivo para a busca de um diagnóstico e tratamento[4].

Insônia

O sono tem sido definido como um estado fisiológico complexo, que requer uma integração cerebral completa, durante a qual ocorrem alterações dos processos fisiológicos[1], e comportamentais como mobilidade relativa e aumento do limiar de respostas aos estímulos externos. A necessidade fisiológica do sono é controlada por dois fatores: a arquitetura intrínseca e o ritmo circadiano de sono e vigília. Os fatores que contribuem para os problemas de sono podem ser agrupados nas seguintes categorias: dor ou desconforto físico; fatores ambientais; desconfortos emocionais; e alterações no padrão do sono[25].

Os fatores que desencadeiam a insônia podem ser diferentes daqueles que mantêm o processo. Na maioria dos casos, o início é repentino, coincidindo com uma situação de estresse psicológico (tristeza, afastamento de um familiar), social (perda do emprego, dificuldade econômica) ou médico (iminência de uma intervenção cirúrgica). A insônia persiste geralmente muito tempo depois do desaparecimento da causa original, devido à presença de um nível elevado de alerta e de um condicionamento negativo[26].

Visto que a insônia é o distúrbio do sono mais frequente no adulto, pode ser classificada em insônia primária e secundária[26].

A insônia primária se associa habitualmente a um aumento do nível fisiológico e psicológico durante a noite, junto a um condicionamento negativo para dormir. A preocupação intensa e o mal-estar relacionados com a impossibilidade de dormir dão lugar a um círculo vicioso, pois quanto mais o paciente tenta dormir, mais frustrado e incomodado se sente, o que acaba dificultando o sono. Com frequência os pacientes dizem dormir melhor fora do seu quarto e do seu ambiente. A insônia crônica pode acarretar uma diminuição da sensação de bem-estar durante o dia, caracterizada pela alteração do estado de

ânimo e da motivação, diminuição da atenção, da energia e da concentração e aumento da sensação de fadiga e mal-estar[26].

A perda crônica de sono, observada na insônia não-tratada, é um importante fator de risco para a ocorrência de colisões de automóvel e de acidentes de trabalho, para a perda de emprego, para o surgimento de problemas sociais e maritais e para a redução na saúde global e na qualidade de vida[27,28].

A insônia secundária, por sua vez, é causada por um algum fator identificável (geralmente uma condição médica ou psicológica) e apresenta uma prevalência significativamente maior do que a da insônia primária[27,29].

Verifica-se assim que os distúrbios do humor e ansiedade estão presentes em 30% a 50% dos doentes com insônia; as doenças médicas (mais frequentemente a dor) são encontradas em 10% dos doentes, o abuso de substâncias é encontrado noutros 10% e apenas 10% parece resultar de distúrbios primários do sono[30].

A insônia é mais prevalente em adultos idosos quando comparados com adultos jovens[31]. O envelhecer parece acentuar as queixas relacionadas ao sono, que quando desestruturado, pode acarretar doenças e originar problemas sociais ao paciente. O sono exerce um papel importante na homeostasia, cujo desequilíbrio favorece o aparecimento de transtornos mentais, diminuição da competência imunológica, prejuízo no desempenho físico e dificuldades adaptativas, causando aumento da vulnerabilidade do organismo idoso e colocando sua vida em risco[32].

Cronofarmacologia

O conceito da cronofarmacologia está presente na comunidade científica há algumas décadas. Reinberg e Halberg (1971), estabeleceram a relação entre a cronobiologia e a cronofarmacologia, considerando que os ritmos biológicos são a base para a análise dos efeitos dos mesmos na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. Nesta altura, já se assumia os horários noturnos e as exigências da vida social moderna como sendo uma influência na dessincronização do normal funcionamento do ritmo circadiano. Mais tarde, Reinberg (1976), define a cronofarmacologia como sendo a análise dos efeitos dos fármacos nos ritmos circadianos[33].

A cronofarmacologia estuda a ação de fármacos em função do ritmo biológico, e os efeitos das drogas sobre parâmetros como: período, amplitude e acrófase, assim também como perfis na ritmicidade de administração programada, com a finalidade de melhorar sua eficácia clínica[34]. Nesse intuito, a pesquisa cronofarmacológica atende ao interesse clínico na busca de otimizar a eficácia de drogas psicoativas e minimizar seus efeitos colaterais[35].

No contexto da cronofarmacologia, surge o conceito da cronofarmacoterapia (ou cronoterapia), definido como a administração de fármacos de acordo com o ritmo biológico dos doentes, de forma a não só maximizar os efeitos terapêuticos como também minimizar os efeitos adversos inerentes ao fármaco[36,37], particularmente importante a nível de fármacos com margem terapêutica estreita, como é o caso dos citotóxicos[38]. A influência dos ritmos circadianos existentes em processos bioquímicos, fisiológicos e comportamentais, na eficácia e toxicidade associada aos fármacos tem sido demonstrada para diversas moléculas. Mais precisamente ao nível da metabolização de fármacos, sabe-se que a atividade das enzimas metabólicas de fase I e fase II apresentam periodicidade, o que influencia, em último caso, a toxicidade dos fármacos[39]. Com base no conhecimento adquirido ao longo dos anos acerca da periodicidade de 24 horas presente em processos indispensáveis à absorção, distribuição, metabolização e eliminação de fármacos, desenvolveu-se o conceito de cronoterapia, que tem sido estudado como alternativa às administrações convencionais de fármacos[36].

A farmacologia clínica baseia-se na hipótese de que os efeitos das drogas são independentes do momento de administração durante as 24 horas do dia. Entretanto, evidências acumuladas de estudos em animais e em humanos demonstram que esta hipótese não é verdadeira[40]. O sustentáculo para essa teoria é fornecido pela cronofarmacologia, área que estuda como dito anteriormente, os efeitos dos fármacos de acordo com os ritmos biológicos sobre a ação dos fármacos. A cronofarmacocinética inclui o estudo da variação rítmica dos parâmetros de absorção, distribuição e metabolização. Similarmente a cronofarmacodinâmica ocupa-se da variação dos efeitos dos fármacos relacionada ao tempo. Muitos fármacos variam na potência e/ou toxicidade de acordo com a hora administrada no ciclo de 24 horas[41].

Tratamento

A insônia primária é um transtorno multidimensional e seu tratamento deverá combinar medidas não farmacológicas e farmacológicas. As estratégias não farmacológicas incluem a higiene do sono e a terapia cognitiva e de conduta[26].

Em relação à higiene do sono, os pacientes serão aconselhados a: realizar exercícios físicos exclusivamente durante a manhã ou nas primeiras horas da tarde; comer uma refeição leve acompanhada de ingestão de água limitada durante o jantar; evitar a nicotina, o álcool e as bebidas que contenham cafeína (café, chá, infusão de erva-mate, bebidas “cola” e inclusive o guaraná); providenciar que a cama, o colchão e a temperatura do quarto sejam agradáveis; regularizar a hora de deitar e levantar; utilizar o quarto somente para dormir; e manter a atividade sexual[26].

Terapias de conduta têm sido desenvolvidas para ajudar o paciente com insônia primária. As mesmas se

dirigem a reduzir a ansiedade e a apreensão que, embora em grau reduzido, incidem marcadamente no quadro clínico[42]. A forma de terapia de conduta utilizada com maior frequência é a de relaxamento que compreende uma série de procedimentos, como relaxamento muscular, meditação transcedental, ioga, biorretroalimentação e controle de estímulos[43].

Quanto às medidas farmacológicas o uso de fármacos hipnóticos desempenha um papel importante na administração da insônia. Diversos tipos de medicamentos têm sido utilizados como hipnóticos durante os últimos anos[44]. Três compostos não relacionados estruturalmente com os benzodiazepínicos passaram a estar disponíveis para o uso clínico. Esses são, respectivamente, a zopiclona (derivado da ciclopirrolona), o zolpidem (derivado da imidazopiridina) e o zaleplon (derivado da pirazolopirimidina). O midazolam (derivado benzodiazepínico) e o zaleplon são fármacos de vida média de eliminição plasmática ultracurta (1hora), enquanto o triazolam (derivado benzodiazepínico), o zolpidem e o zopiclona têm vida média curta (2h a 3,5h). Por outro lado, o temazepam e o flunitrazepam (derivados benzodiazepínicos) têm vida média de duração intermediária (10h a 20h)[45].

Tratamento não farmacológico

Na prática clínica, as terapias podem ser realizadas individualmente ou em grupo, sendo geralmente prescritas de acordo com os sintomas do paciente. Para que elas sejam consideradas efetivas, devem diminuir a latência do sono, aumentar o tempo total do sono e melhorar a funcionalidade diurna dos pacientes[46]. Segundo Ringdahl[47] *et al*., (2004) este aumento no tempo total do sono deve ser superior a 30 minutos e a latência do sono deve ser reduzida para um tempo inferior a 30 minutos.

A educação e higiene do sono têm como principal objetivo permitir ao paciente adquirir hábitos de sono corretos que otimizem a qualidade do seu sono, uma vez que o doente deve aprender a modificar os fatores extrínsecos que prejudicam o sono, evitar substâncias e comportamentos que causem um aumento da atividade antes de dormir, e conhecer os fatores que propiciam o adormecimento[48].

A terapia do controle de estímulo ajuda o paciente a associar a cama apenas ao sono e à atividade sexual, e não outras atividades que possam interferir na qualidade do sono[49]. A terapia do controle de estímulo é apropriada para os doentes, em geral a algo negativo. Essa associação negativa pode ter sido desenvolvida após um evento desencadeador, nomeadamente doença médica ou psiquiátrica, ou fator psicossocial estressante. O objetivo desta terapia é recondicionar o sono à cama, ou seja, reforçar a associação entre comportamentos de dormir e estímulos ambientais e temporais, eliminando comportamentos incompatíveis com o sono[48].

A terapia de restrição do sono consiste em limitar o tempo na cama para maximizar a eficiência do sono, através de indução temporária de privação do sono, sendo para isso reduzido voluntariamente o tempo passado na cama[48]. Esta terapia deve ser usada com precaução e por um técnico experiente[49].

A terapia da intervenção paradoxal consiste em convencer o paciente a encarar o seu mais temido comportamento (ex: ficar acordado durante a noite). Assim, se o paciente deixar de tentar dormir e insistir em ficar acordado, o estado de ansiedade pré-sono vai ser reduzido e o início do sono pode ser atingido mais facilmente. Este procedimento pode ser considerado como uma forma de restaurar a cognição para reduzir o estado de ansiedade e assim reduzir ao sono[50].

Tratamento farmacológico

A farmacoterapia deve ser considerada quando a condição é aguda e é necessária redução imediata dos sintomas[49]. Quando se opta pela terapêutica farmacológica é fundamental ter em mente as potências dos seus efeitos adversos. Todos os hipnóticos sedativos podem produzir lentificação cognitiva e psicomotora, sendo necessário educar os doentes que os tomam[30].

Quando o paciente insone não responde às medidas não farmacológicas, várias classes de medicamentos são utilizadas no tratamento deste transtorno, incluindo os agonistas do receptor benzodiazepínico, os antidepressivos, os anti-histamínicos, os antipsicóticos e os chamados compostos naturais[51].

Contudo, as evidências disponíveis acerca da eficácia e da tolerabilidade desses agentes variam de forma considerável e devem ser cuidadosamente revisadas antes do seu emprego[27]. Por isso a decisão sobre o tratamento farmacológico a usar, deve ser baseada no componente especifico da insônia que é mais problemático para o paciente, nomeadamente a latência do sono, manutenção do sono, qualidade do sono, ou funcionamento do paciente no dia seguinte[5,6].

Em relação aos agonistas do receptor benzodiazepínico, esse grupo de medicamentos no qual estão incluídos os benzodiazepínicos (BDZs), (Clonazepan, lorazepan, flunitrazepan), como também um grupo estruturalmente distinto de agentes não benzodiazepínicos (não-BDZs) (Zolpidem, Zolpiclona e Zaleplon),[27] são a primeira escolha farmacológica para o tratamento no curto prazo da insônia primária. Estudos recentes mostram que eles são superiores ao placebo em termos de seu efeito na redução de latência para o início do sono e do número de despertares noturno e no aumento da duração e da qualidade do sono[52]. Os benzodiazepínicos verdadeiros (particularmente aqueles com meia-vida curta) ainda estão indicados no manejo dos pacientes insones, especialmente quando se deseja tratar sintomas de ansiedade concomitantes[53].

Embora o uso de antidepressivos para o tratamento da insônia tenha aumentado significativamente nos últimos anos, as evidências que sustentam a eficácia são relativamente esparsas[54]. O antidepressivo mais comum prescrito é a trazodona (em doses de 50 a 150mg)[55]. Outros antidepressivos utilizados no manejo da insônia incluem a nefazodona (em doses de 50 a 200mg), alguns dos agentes tricíclicos e terciários (imipramina, amitriptilina e doxepina) e a mirtazapina (em doses de 15 a 30mg)[54].

Os antipsicóticos são utilizados no manejo da insônia nos pacientes com sintomas psicóticos (esquizofrenia e transtorno do humor bipolar). Dentre os mais utilizados estão algumas das fenotiazinas (levomepromazina e clorpromazina) e alguns dos agentes de nova geração (olanzapina e ziprazidona)[55]. Embora os últimos estejam associados com menor incidência de efeitos adversos extrapiramidais (acatisia e distonia aguda) e de discinesia tardia, seu custo muitas vezes é um fator limitante[56].

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), primeiro composto biologicamente ativo identificado na glândula pineal, é uma indolamina, produto do metabolismo da serotonina e é produzida por um número limitado de órgãos nos mamíferos, incluindo a glândula pineal, retina e o trato gastrointestinal. Sua síntese é controlada pelo NSQ, situado no hipotálamo, que constitui o relógio biológico mestre no organismo dos mamíferos[57].

A melatonina é sintetizada a partir da serotonina na seguinte sequência de reações: conversão do triptofano em serotonina;conversão da serotonina em N-acetil-serotonina; conversão da N-acetilserotonina em melatonina[58]. Sua secreção ocorre exclusivamente à noite, iniciando-se cerca de 2 horas antes do horário habitual de dormir atingindo níveis plasmáticos máximos entre 03:00 e 04:00 horas[58], variando de acordo com o cronotipo do indivíduo. Depois de secretada se distribui por vários tecidos corporais e não é estocada[59]. Ela apresenta alta solubilidade em lipídeos, o que facilita sua passagem através das membranas celulares, atravessando, inclusive a barreira hematoencefálica, sendo que até 70% da melatonina no sangue se encontra ligada a albumina. As taxas noturnas variam entre 10-80g, sendo estes os menores valores já detectados para a secreção de um hormônio[58]. Após o acordar o papel fisiológico da melatonina vai diminuindo mostrando menores oscilações durante o dia, estas pequenas oscilações nas concentrações diurnas da hormona podem refletir uma ingestão alimentar periódica[60].

Quando a melatonina é secretada em horários diferentes do fisiológico, ocorre aumento da sonolência e aumento da temperatura corporal, e de forma semelhante, se a melatonina é inibida pela luz, há diminuição da sonolência e aumento da temperatura corporal[61]. Nesse sentido, sua administração ao paciente insone tem mostrado efetividade[44].

4. DISCUSSÃO

A insônia é considerada uma doença sem cura, mas que pode ter melhora significativa desde que haja um tratamento correto, gerando grande melhora na qualidade do sono, e de vida do paciente.

Novos tratamentos devem ser testados para melhorar a qualidade de sono das pessoas, visto que a insônia incomoda a saúde, o bem-estar, emocional e físico dos indivíduos.

Diante do fato que os transtornos do sono, como o caso da insônia, trazem prejuízos para a vida social, os estudos, o trabalho, como também estão associados ao risco aumentado de acidentes, a compreensão dos mecanismos e fatores que alteram a regulação do sono são de extrema importância para esclarecer e encontrar alternativas que melhorem a qualidade de vida dos pacientes insones.

A cronobiologia permite demonstrar a existência de ciclos biológicos diferentes de pessoa a pessoa, sendo que a compreensão das funções biológicas e de suas variações nos indivíduos deve ser levada em consideração na organização das atividades humanas.

Através do conhecimento da cronobiologia, torna-se possível a identificação de características individuais dos seres humanos quanto à sua preferência de horário para dormir e acordar; o que define os chamados cronotipos. Os parâmetros envolvidos nessa tipologia circadiana são importantes de serem avaliados, pois fornecem informações mais consistentes em relação as diferentes funções e comportamento dos indivíduos, o que auxilia na compreensão das alterações do sono, tornando possível assim, atuar no sentido de resgatar o equilíbrio dessa função fisiológica.

A partir dessa visão torna-se possível delinear formas de tratamento para a insônia mais eficazes ao se considerar a possível variação nas respostas individuais do paciente com base em seus cronotipos.

O primeiro passo para o tratamento da insônia, seria a intervenção não medicamentosa, que consiste na melhora da alimentação, associada com exercícios físicos, entre outros. Se não houver resultados a farmacoterapia deve ser considerada. Quando se opta pela terapêutica farmacológica é fundamental ter em mente as potências dos seus efeitos adversos. Todos os hipnóticos sedativos podem produzir lentificação cognitiva e psicomotora.

Quando fala-se em estudo de fármacos utilizados em problemas durante do sono, utiliza-se da cronofarmacologia, a qual se ocupa da investigação de variações previsíveis na ação e no efeito dos fármacos, minimizando os efeitos adversos, num ciclo de 24 horas. Dentro da cronofarmacologia, surge a cronoterapia que tem sido estudado como alternativa em processos indispensáveis à

absorção, distribuição, metabolização e eliminação de fármacos, em períodos de 24 horas

5. CONCLUSÃO

Tendo em vista que a insônia é uma doença que traz marcantes consequências na vida social, nos estudos, no trabalho entre outras situações pelas quais passa o paciente insone, o conhecimento da influência dos ritmos biológicos e a cronobiologia sobre os mecanismos do sono, como também as alterações da sua regulação é de extrema importância para auxiliar na busca de meios para melhorar a qualidade de vida desse paciente.

Diante disso, a cronofarmacologia surge como uma ferramenta essencial no tratamento farmacológico da insônia visto que leva em consideração as variações que podem surgir quanto aos efeitos dos fármacos, e diminuindo possíveis efeitos adversos dos mesmos. Entretanto, tratamentos não farmacológicos com o objetivo de atingir uma melhor educação e higiene do sono têm mostrado melhora na qualidade dessa função de pacientes com insônia primária.

Nesse sentido, os tratamentos farmacológico e não farmacológico são opções que visam a melhora da condição do paciente insone, entretanto a terapia combinada (associação do tratamento farmacológico com o não farmacológico) tem melhores e mantidas respostas eficazes aos portadores de tais transtornos.

REFERÊNCIAS

[01] Rodrígues-Barrionuevo AC, Rodrígues-Vives MA, Bauzano-Poley E. Revisión de los transtornos del sueno en la infancia Rev Neurol Clin 2000; 1: 150-71.

[02] Marques N, Menna-Barreto L. Cronobiologia: Princípios e aplicações.3ª Ed. São Paulo: EDUSP 2003.

[03] Antonelli IR, Marra C, Salvigni BL, Petrone A, Gemma A, Selvaggio D. *et al.* Does cognitive disfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome. Journal sleep Res 2004; 13(1); 79-86.

[04] Reimer MA, Flemons WW. Whality of life in sleep disorders. Sleep Med Rev 2003; 7: 335-49

[05] Reeder CE, Franklin M, Bramley TJ. Current landscape of insomnia in managed care. Am J Manag Care. 2007; 13 (5) : S112-6

[06] Culpepper L. Secondary insomnia in the primary care setting: review of diagnosis, tratament, and management. Curr Med Res Opin. 2006; 22(7):1257-68

[07] Aguilar-Roblero R, *et al.* The Brain Decade in Debate. IV Chronobiology. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 34:831-841. 2001.

[08] Elliot W. Timing Treatment to the Rhythm of Disease.Postgraduate Medicine.Vol 110/ n°2/ Agosto. 2001.

[09] Marques N, Menna-Barreto L. Cronobiologia: Princípios e Aplicações. São Paulo: Edusp, 1997

[10] Afeche SC. Conceitos fundamentais da ritmicidade biológica. In: Cipolla Neto J, Marques N, Menna-Barreto LS, editores. Introdução ao estudo da cronobiologia. São Paulo: Ícone; 1988. p. 34-50.

[11] Reinberg A. O Tempo Humano e os Ritmos Biológicos. Ed Instituto Piaget. 1997.

[12] Reilly T, Atkinson G, Waterhouse J. Biological Rhythms And Exercise. Oxford University Press: NEW YORK, 1997, 162 P.

[13] Inamine TM, Stabille SR. Avaliação dos cronotipos dos alunos da 8ª série matutina da escola estadual professor Custódio Netto de Telêmaco Borba, PR, 1997. Arq. Apadec, 4 (1): 22-29, 2000.

[14] Horne JA, Ostberg O. A self-assesment questionnaire to determine morningnesseveningness in human circadian rhythms. Int Journ Chrobiol. 1976;4(2):97-110.

[15] Perreau-Lenz S, Pévet P, Buijs MR, Kalsbeek A. The Biological Clock: the Bodyguard of Temporal Homeostasis. Chronobiol Int. 2004;21:1-25.

[16] Alam MF, Tomasi E, Lima MS, Areas R, Menna-Barreto L. Caracterização e distribuição de cronotipos no sul do Brasil: diferenças de gênero e estação de nascimento. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v.57, n.2, p.83-90, 2008.

[17] Rechstchaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Washington: U.S. Government Printing office, 1968.

[18] Jaqueta CB. Distúrbios do sono. Publicado em 2000. Disponível em . Acesso em: 18 de junho de 2016.

[19] Inocente NJ. Síndrome de Burnout em professores universitários do Vale do Paraíba, (SP). 2005.Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Universidade de Campinas, 2005.

[20] Guyton A, Hall J. Textbook of Medical Physiology. London: WB Saunders Company, 2000.

[21] Carskadon MA, Acebo C, Jenni O. C. Regulation of adolescent sleep: implications for behavior. Ann N Y AcadSci 2004;1021:276-91

[22] Eeberhart R, Hu X, Foresman BH. Dangers of sleepiness and inattention while driving. Journal Am Osteopath Assoc 2000;100(Suppl 8):9-14

[23] Leger D. Public health and insomnia: economic impact. Sleep 2000;23 (Sppl3):69-76.

[24] Lyznicki JM, Doege TC, Davis RM, Williams MA. .Sleepness, driving, and moto vehicle crashes. JAMA 1998; 279:1908-13.

[25] Easton A, Meerlo P, Begmman B, Turek FW. The Suprachiasmatic Nucleus Regulates Sleep Timing and Amount in Mice.Sleep 2004; 27(7): 1307-18.

[26] Monti JM. Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento. Rev Bras Psiquiatr 2000; 22 (1): 31-4.

[27] Buysse DJ, Dorsey CM. Current and experimental therapeutics of insomnia. In: Davis KL, Charney D, Coyle JT, Nemeroff C. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress. New York, Lippincott Williams & Wilkins, 2002, pp. 1931-1943

[28] Schenck CH, Mahowald MW, Sack RL. Assessment and management of insomnia. JAMA 2003; 289: 2475-2479.

[29] Grunstein D. Insomnia: diagnosis and management. Aust Fam Physician 2002; 31:1-6.

[30] Weilburg J. Approach to the patient with insomnia. Em: Primary care medicine: office evaluation and Management of the adult patient. Allan H. Goroll, Albert G.

Mulley Jr. 6th ed. Philadelphia 2009; 1483-90
[31] Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging popilations. Sleep Med. 2009; 10 Suppl 1:S7-11.
[32] Quinhones MS, Gomes MM. Sono no envelhecimento normal e patológico: aspectos clíniccos e fisiopatológicos. Rev Bras Neurol 47 (1):31-42, 2011.
[33] Halberg F, Haus E, Cardoso S, Scheving L, Kühl J, Shiotsuka R, Good A. Toward a Chronotherapy of Neoplasia: Tolerance of Treatment Depends upon Host Rhythms.Experimentia, 29(1964), 909–934; 1973.
[34] Mello L, Affini L. Cronofarmacologia. Disponível em: <http://www.crono.icb.usp.br/>. Acesso em agosto de 2016.
[35] Filho, *et al.* Variação Circadiana do Efeito Hipnótico do Propofol em Camundongos, Rev Bras Anest, v.42, n.: 5, p. 325 – 329, 1992
[36] Ohdo S. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: chronopharmacological findings on antitumor drugs. Journal of Pharmacological Sciences, 103, 155–158. 2007.
[37] Bairy L. Chronotherapeutics: A Hype or future of chronopharmacology? Indian Journal Pharmacology, 45(6), 545–546; 2013.
[38] Smolensky M, Peppas N. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. Advanced Drug Delivery Reviews, 59(9-10), 828–851. 2007.
[39] Tanimura N, Kusunose N, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S. Aryl hydrocarbon receptor-mediated Cyp1a1 expression is modulated in a CLOCK-dependent circadian manner. Toxicology, 290(2-3): 204–208. 2011;
[40] Lemmer B, Bathe K, Lanch PH, Neumann G, Winkler H. Chronopharmacology of β-adrenoceptor blocking drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in rats. Journal Amer Coll Toxicol 1983; 2:347-58.
[41] Koyanagi S, Ohdo S. Alteration of intrinsic biological rhythms during interferon treatment and its possible mechanism. Mol Pharmacol. 2002; 62:1393-9.
[42] Hauri PJ, Esther MS. Insomnia. Mayo ClinProc 1990; 65:869-82.
[43] Bootzin RR, Nicasso PM. Progress in behavior modifications. New York: Academic Press 1978. P. 1-45.
[44] Monti JM. Benzodiazépineset nouveaux composés non benzodiazépiniques. In: Billiard M, editor. Le sommeil normal etpathologique. 2nd ed. Paris: Masson; 1998.p.208-16.
[45] Monti JM. Pharmacological treatment of chronic insomnia. CNS Drugs 1995; 4:182-94.
[46] Means MK, Lichstein KL, Epperson MT, Johnson CT. Relaxation therapy for insomnia: nighttime and day time effects. Behav Res Ther. 2000; 38(7):665-78.
[47] Ringdahl EM, Pereira SL, Delzell JE Jr. Treatment of primary insomnia. Jorunal Am Board Fam Pract. 2004;17(3):212-9.
[48] Clemente V: Como tratar os doentes com insônia crônica. O contributo da Psicologia Clínica. Rev Port Clin Geral 2006; 22:635-644.
[49] Harsora P, Kessmann J: Nonpharmacologic Management of Chronic Insomnia. Am Fam Physician 2009; 79 (2): 125;130-2
[50] Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, Spielman AJ, Buysse DJ, Bootzin RR. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. Sleep. 1999; 22 (8) : 1134-56.
[51] Mendelson WB, Roth T, Cassella J, *et al.* The treatment of chronic insomnia: drug indications, chronic use and abuse liability Summary of a 2001 new clinical drug evaluation unit meeting symposium. Sleep Med Rev 2004
[52] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, *et al.* Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMAJ 2000; 162: 225-233.
[53] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. The diagnosis and management of insomnia in clinical practice: a practical evidence-based approach. CMAJ 2000; 162: 216-220.
[54] Jindal RD, Thase ME. Treatment of insomnia associated with clinical depression. Sleep Med Rev 2004.
[55] Jindal RD, Thase ME. Treatment of insomnia associated with clinical depression. Sleep Med Rev 2004.
[56] Walsh JK, Schweitzer PK. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. Sleep 1999; 22: 371-375.
[57] Moore CA, Williams RL, Hirshkowitz M. Sleep disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2000. p. 1677-1700.
[58] Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin.Sleep Med Rev. 2005, 9, pp. 11-24.
[59] Reiter RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. Endocr Rev. 1991, 12, pp. 151-180.
[60] Starka L, Duskova M, Racz B, Simunkova K, Hill M, Kancheva R. Melatonin negatively correlates with C-peptide after food intake. Physiol Res. 2008; 57 Suppl1:S187-92.
[61] Cagnacci A, Krauchi K, Wirz-Justice A. *et al.* Homeostatic versus circadian effects of melatonin on core body temperature in humans. Journal Biol Rhythms.1997, 12, pp. 509-517.