

Distúrbios do Sono

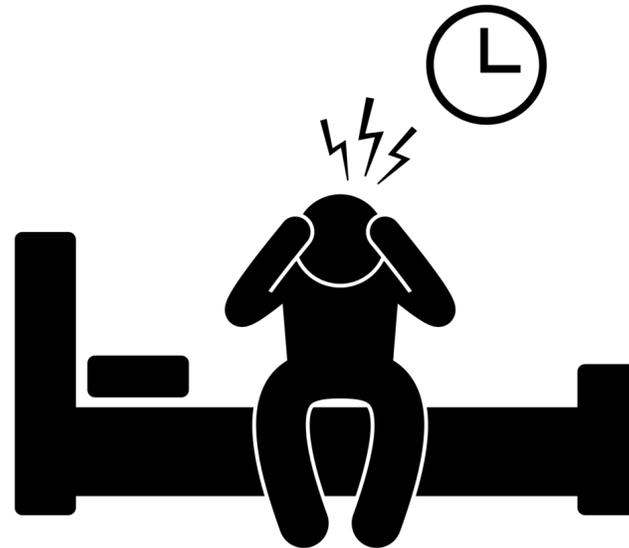
Roberto Caron

Neurologia

FEMPAR

Distúrbios do Sono

- Narcolepsia e outras hipersonolências de origem central.
- Insônia.



INSOMNIA

VS.



HYPERSOMNIA

Narcolepsia

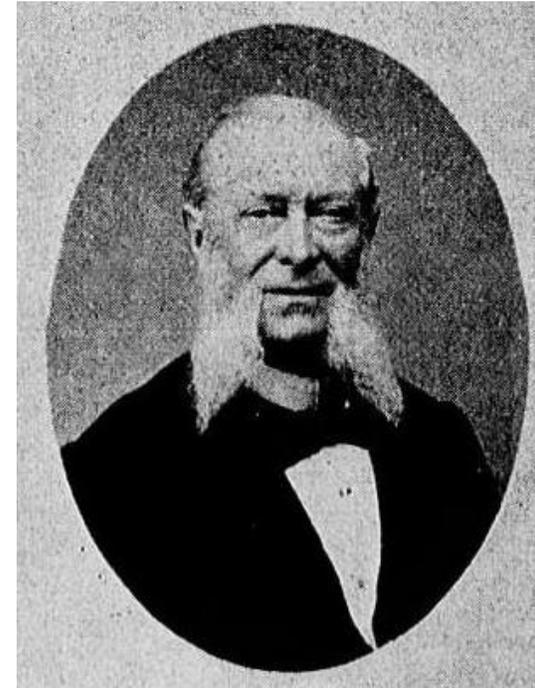
Carl Friederich Otto Westphal

1877



Jean-Baptiste-Édouard Gelineau

1880



Narcolepsia

Constantin von Economo
(1917 – 18)



Encefalite Letárgica
(1915 – 1930)



Narcolepsia (ICSD-3/2014)

- Narcolepsia tipo 1.
- Narcolepsia tipo 2.
- Hipersonia idiopática.
- Sd. Sono Insuficiente.
- Sd. Kleine-Levin.
- Hipersonia por condição médica.
- Hipersonia por efeito medicamentoso ou de substância.
- Hipersonia associada a transtorno psiquiátrico.
- Dormidor longo.



Narcolepsia

- **Etiologia:**

- Perda dos neuropeptídios excitatórios orexina A e B (hipocretina 1 e 2), produzidos no hipotálamo lateral.

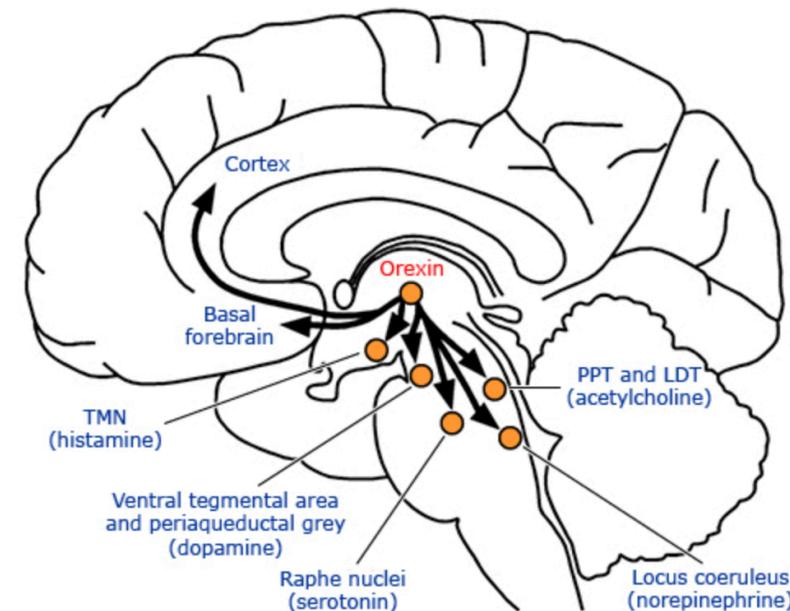
- **Orexinas/Hipocratinas (1998):**

- Produzidas durante a vigília e aumentam a atividade de diferentes áreas do cérebro (locus coeruleus, núcleos da rafe e núcleo tuberomamilar, entre outros).
- Ativam o SARA.
- Promovem a vigília e inibem sono REM e não-REM.
- A sua perda permite os fenômenos do sono REM (alucinações hipnagógicas e hipnopômpicas, cataplexia e paralisia do sono).

Cataplexia → Atonia em vigília desencadeada por emoções.

Paralisia do sono → Despertar em atonia.

Alucinações hipnagógicas (ao dormir) e hipnopômpicas (ao despertar).



Hipotálamo lateral (Hcrt)

Núcleo tuberomamilar
(Hist e GABA)

Área tegmentar ventral (DA)

Locus coeruleus (NE)

Prosencéfalo basal
(ACh e GABA)

Núcleo parabraquial (Glut)

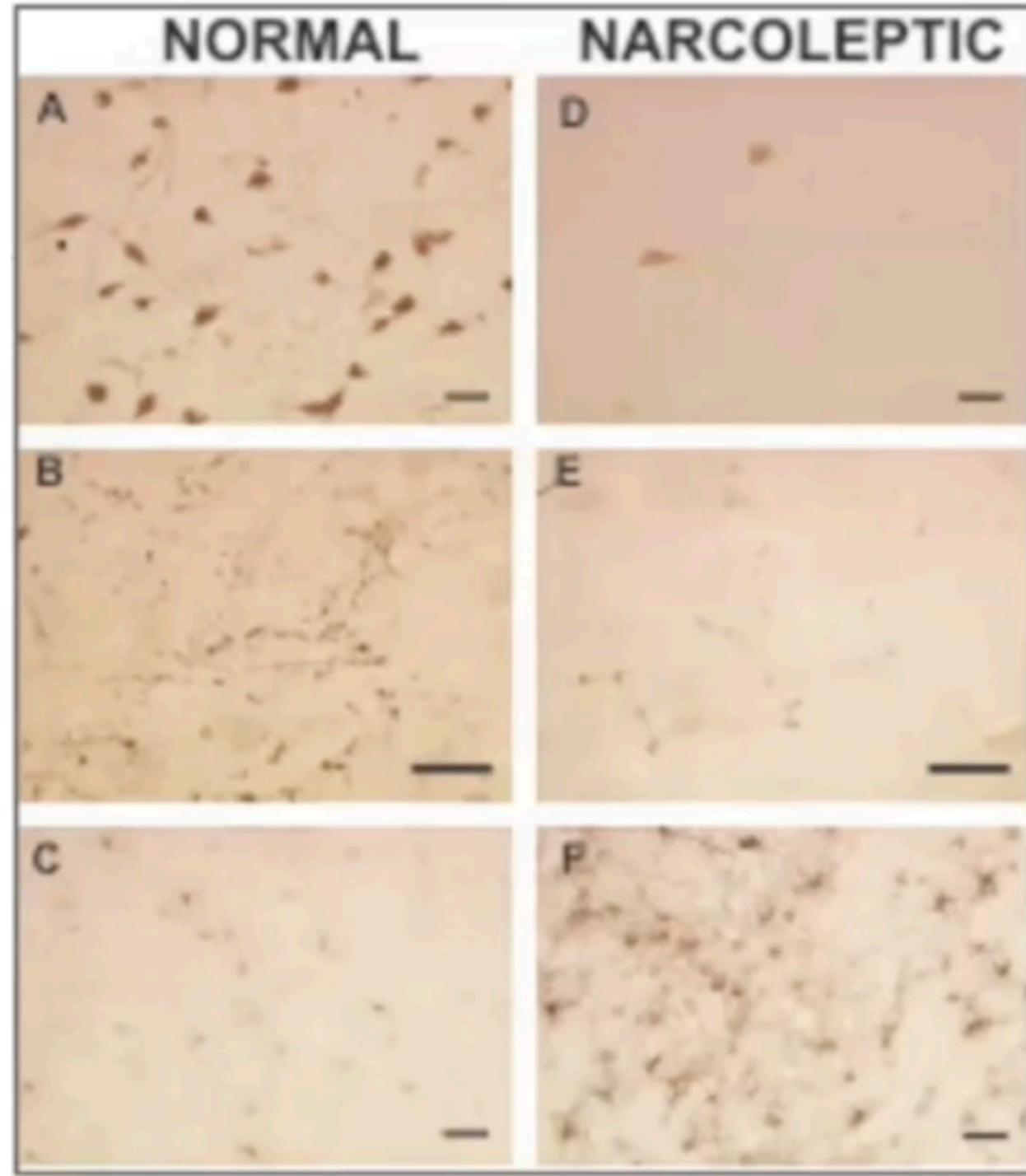
Núcleos tegmentares pedúnculo-pontino e
laterodorsal (ACh)

Núcleos da rafe dorsal
e mediana (5HT)

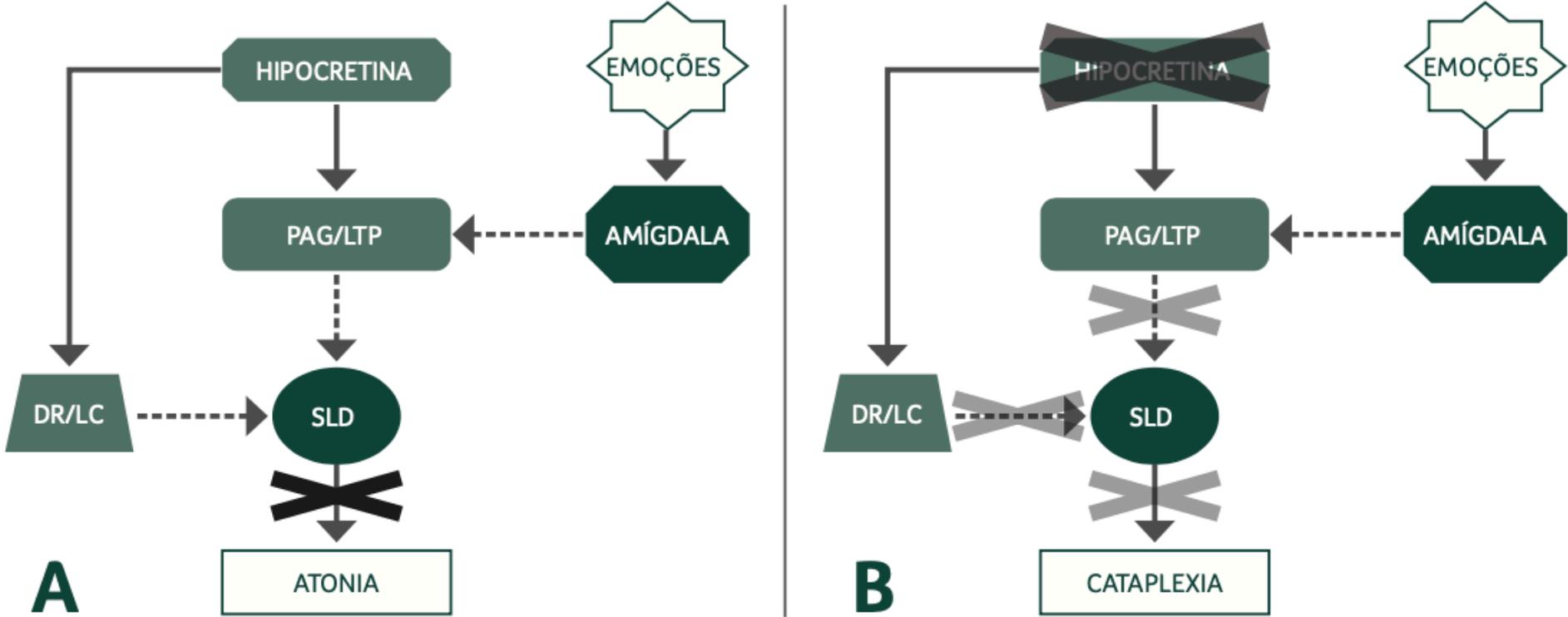
Hipotálamo Lateral é o SARA do SARA...

Células Hipocretinérgicas

Quase todos os pacientes com Narcolepsia tipo 1 possuem HLA DQB1*0602 (12 – 38% da população geral) → Hipótese autoimune.



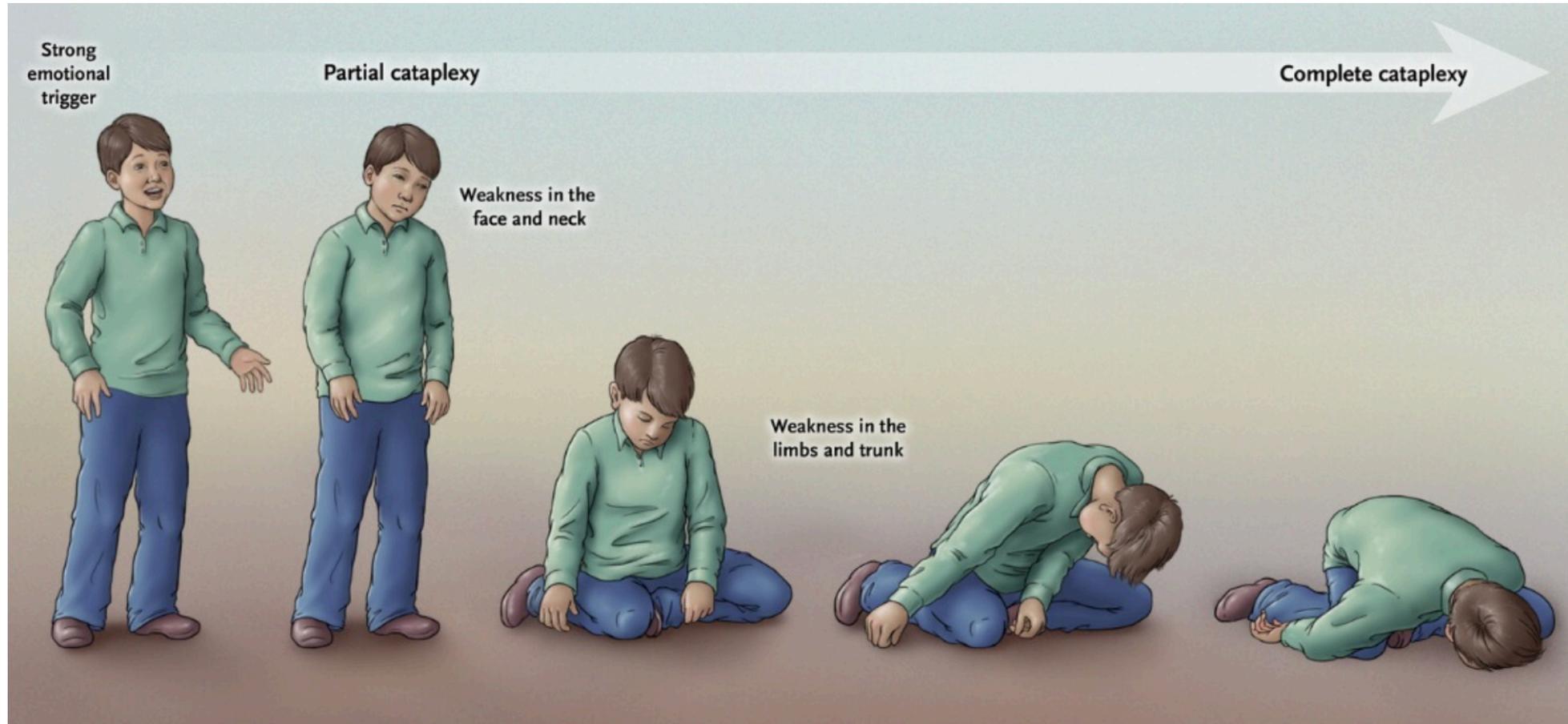
Fisiopatologia da Cataplexia



Associação Brasileira do Sono, 2021

SLD – N. Sublaterodorsal; LTP – Tegmento Pontino; PAG – Substância Cinzenta Periaquedutal; NR – Núcleos da Rafe; LC – Locus Coeruleus
Linha contínua – ativa; Linha Pontilhada - inibe

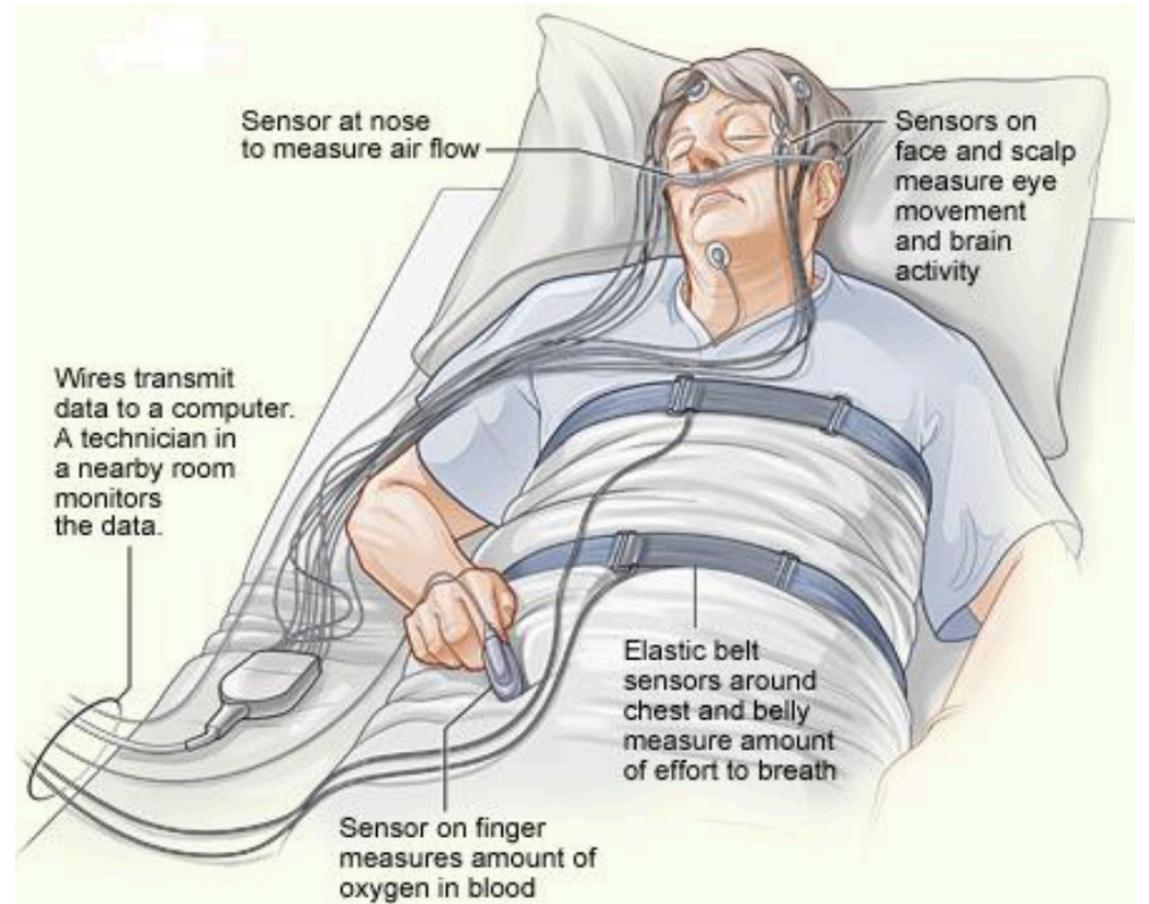
Cataplexia



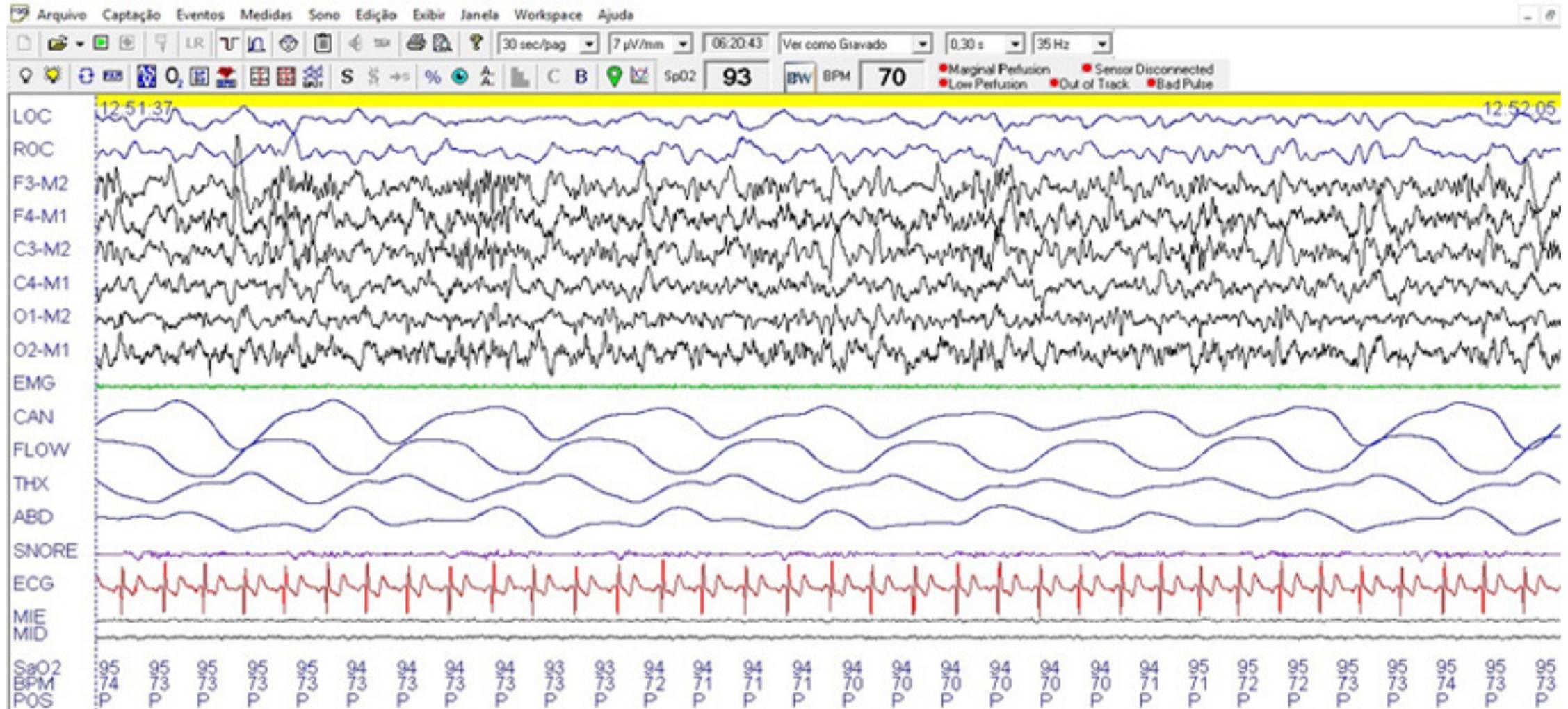
Epidemiologia da Narcolepsia

- Idade de início dos sintomas → Entre os 10 e 20 anos.
- Prevalência da narcolepsia com cataplexia → 15 a 50/100.000.
- Prevalência da narcolepsia sem cataplexia → 56/100.000.
- Incidência da narcolepsia com e sem cataplexia → 1:2000.
- Acometimento em familiares de primeiro grau para tipo 1 = 1 – 2%.
- Prevalência de tipo 2 = 15 – 25% dos casos de narcolepsia.

Polissonografia



Polissonografia



Narcolepsia

Narcolepsia tipo 1:

- A) Episódios diários e incontrolláveis de necessidade de dormir ou lapsos de sono há mais de 3 meses.
- B) Presença de uma das seguintes características:
 1. Cataplexia e um TLMS demonstrando uma latência média ≤ 8 minutos e 2 períodos de SOREMPs.
 2. Hipocretina no LCR $\leq 110\text{pg/ml}$ (baixo nível de hipocretina).

Cataplexia → Atonia do sono REM durante a vigília

LCR: líquido cefalorraquidiano; TLMS: teste das múltiplas latências do sono; SOREMP: sono REM precoce (em inglês, sleep onset REM periods).

Narcolepsia

Narcolepsia tipo 2:

- A) Episódios diários e incontrolláveis de necessidade de dormir ou lapsos de sono há mais de 3 meses.
- B) TLMS demonstrando uma latência média ≤ 8 minutos e 2 períodos de SOREMPs.
- C) Hipocretina no LCR $> 110\text{pg/ml}$ (níveis normais de hipocretina).
- D) Ausência de Cataplexia.
- E) A hipersonolência não é melhor explicada por privação de sono, apnéia do sono, atraso da fase de sono, efeito medicamentoso ou de abstinência.

LCR: líquido cefalorraquidiano; TMLS: teste das múltiplas latências do sono; SOREMP: sono REM precoce (em inglês, sleep onset REM periods).

Narcolepsia

- A cataplexia não é um surto de sono, mas a intrusão da atonia de REM durante a vigília. Os indivíduos não adormecem, mas apresentam a perda generalizada ou focal do tônus muscular por alguns segundos ou minutos.
- A narcolepsia tipo 1 se diferencia do tipo 2 pela presença de cataplexia e/ou deficiência de hipocretina documentada pelo exame de LCR.

Narcolepsia

- Outros elementos clínicos:

- **Alucinações hipnagógicas e hipnopômicas** → intrusão da vigília durante o sonho ou o oposto.
- **Sonhos vívidos** → possivelmente relacionados à fragmentação do sono.
- **Transtorno comportamental do sono REM** → perda da atonia de REM.
- **Paralisia do sono** → intrusão da vigília durante a atonia de REM.
- **Fragmentação do sono** → intrusão da vigília durante o sono.

Narcolepsia

- **Etiologias:**

- HLA DQB1*06:02 (95% dos casos tipo 1 e 50% dos casos tipos 2).
- Outros genes: TRA, TRB, CTSH, TNFSF4, IFNAR1, ZNF365, P2RY11, SIRPG, PRF1, CD207, CCR1, ZFAND2A e CPT1B.
- Estreptococo Beta-hemolítico.
- Influenza A.
- Sazonalidade.

Escala de Sonolência de Epworth

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

1. Sentado e lendo;
2. Vendo TV;
3. Sentado em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, reunião);
4. Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar;
5. Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem;
6. Sentado e conversando com alguém;
7. Sentado, calmamente, após almoço sem álcool;
8. Se estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso.

0 = nunca cochilaria; 1 = pequena probabilidade de cochilar; 2 = probabilidade média de cochilar; 3 = grande probabilidade de cochilar .

Diagnóstico

- **Teste das Múltiplas Latências do Sono (TMLS):**

- Após PSG que descartou causa secundária.
- Cinco oportunidades de cochilo por 20 minutos (8h/10h/12h/14h/16h).
- Latência média do sono.
- Ocorrência de sono REM (pelo menos 2).
- Cuidados com medicação (Antidepressivos).

- **Dosar Hipocratina no LCR.**



Comorbidades Associadas

- **Obesidade**
 - 2 x mais frequente
- **Transtornos psiquiátricos**
 - Depressão e Ansiedade
- **Doenças Autoimunes**
 - Sem predomínio de doença específica
- **Transtornos do Sono**
 - Sd. Apnéia/Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS)

Diagnósticos Diferenciais

- Síndrome do sono insuficiente;
- Hipersonia idiopática;
- Outras condições que causem sonolência excessiva diurna.

Sd. Sono Insuficiente

- Cada vez mais comum na sociedade, o sono insuficiente está gradualmente afetando não apenas adultos, mas também adolescentes e até mesmo crianças.
- Seja por pressão social e financeira, pela busca de melhor produtividade ou pela obtusa ideia de que “dormir é inútil”, indivíduos não têm a percepção pessoal de que sua sonolência está relacionada à privação de sono e, muitas vezes, nem mesmo percebem que dormem pouco.

Hipersonia Idiopática

- Características do Sono:

- A hipersonia idiopática é um transtorno do sono caracterizado por sonolência excessiva diurna, mas sem qualquer melhora ou alívio dessa prostração com a reposição de sono. Pacientes com essa condição apresentam horas prolongadas de sono no período noturno (mais de 11 horas) e elevada eficiência de sono (igual ou superior a 90%).

Hipersonia Idiopática

- **CrITÉrios DiagnÓsticos:**

- Episódios diários e incontrolláveis de necessidade de dormir ou lapsos de sono ocorrendo há mais de 3 meses;
- Ausência de cataplexia;
- TMLS demonstrando menos do que 2 períodos de SOREMPs;
- Pelo menos um dos seguintes:
 - TMLS com latência média menor ou igual a 8 minutos;
 - mínimo de 11 horas de período de sono por actigrafia ou polissonografia;
- Síndrome do sono insuficiente descartada;
- Ausência de outras condições que expliquem melhor o quadro.

Tratamento

Medidas Comportamentais:

- Higiene do sono
- Psicoeducação
- Regularidade do ciclo
- Cochilos diurnos programados
- Atividade física

Medicamentos:

- Sonolência excessiva diurna
 - Modafinila
 - Metilfenidato
- Cataplexia
 - Antidepressivos com ação serotoninérgica e noradrenérgica

Hipersonia Idiopática

- Tratamento:

- Semelhante a narcolepsia.

Sd. Kleine-Levin

- A. Recorrência de pelo menos dois episódios de sonolência excessiva e sono prolongado com no mínimo 2 dias de duração.
- B. Episódios ocorrem pelo menos mais de uma vez por ano e em até 18 meses.
- C. Paciente apresenta funções cognitivas, de alerta, comportamento e humor preservados entre os eventos.
- D. Pelo menos um dos seguintes sintomas durante os episódios:
 1. Disfunção cognitiva
 2. Percepção alterada
 3. Transtorno alimentar
 4. Comportamento desinibido
- E. Sem outras condições que expliquem melhor o quadro.

Sd. Kleine-Levin

- **Epidemiologia:**

- Prevalência de 1 a 2 casos/milhão.
- 5% com história familiar.
- Possível relação com HLA DQB1*02.

- **Tratamento:**

- Carbolitium (melhor opção).
- Psicoestimulantes.
- Antidepressivos.
- Antiepilépticos.

Transtorno Comportamental do Sono REM (TCSREM)

- A. Episódios repetidos de vocalizações e/ou comportamentos motores complexos durante o sono.
- B. Esses episódios são documentados por PSG, ocorrendo durante o sono REM ou, baseado na história clínica de encenação de sonhos, são presumidos ocorrerem no sono REM.
- C. Registro polissonográfico demonstrando sono REM sem atonia.
- D. O distúrbio não é melhor explicado por outro distúrbio do sono, distúrbio mental, medicação ou uso de substância.

TCSREM

- **Parassonias:**

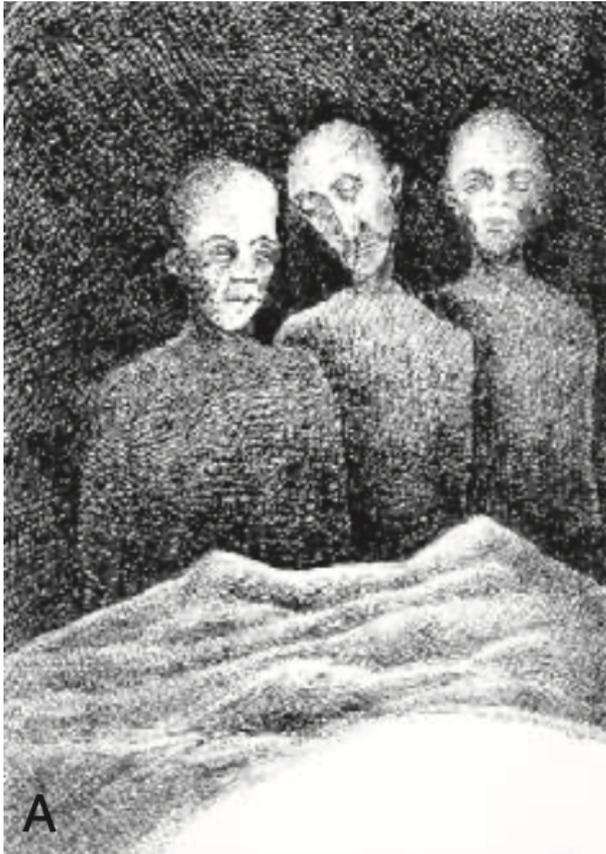
- Experiência ou eventos indesejáveis ocorrendo por ativação do SNC.
- Alterações autonômicas ou musculoesqueléticas
- Eventos comportamentais ou motores complexos.
- Dissociação entre os estados de vigília e sono (NREM/REM).

TCSREM

- **Aspectos Clínicos:**

- Parassonia do sono REM sem atonia – encenação de sonhos.
- Predomina no sexo masculino (9/1).
- Geralmente inicia após os 50 anos.
- Intervalo médio de 4 anos entre o início dos sintomas e a consulta médica.
- Sonhos geralmente desagradáveis, violentos e com ação (ser atacado, perseguido, brigando, etc).
- Ocorre após pelo menos 90 minutos de sono (+/segunda metade da noite)
- Ao final do evento: o indivíduo desperta rapidamente e relata lucidamente um sonho com história coerente e ações correspondentes aos comportamentos.

Halucinações Hipnagógicas e Hipnopômnicas



Halucinações Hipnagógicas e Hipnopômnicas



TCSREM

- **Comportamentos:**

- Violentos (minoria) – Socar, chutar, saltar da cama, enforçar companheiro, etc.
- Não Violentos (maioria) – falar, cantar, sorrir, gritar, falar palavrões, chorar, gesticular, mastigar, balançar os braços, bater palmas, rastejar, dançar, correr, assoviar, etc.
- Andar é incomum no TCSREM (25% dos pacientes saem da cama e até deambulam).
- Olhos geralmente fechados.
- Episódios podem causar lesões ao paciente e terceiros e fragmentação do sono.
- Ferimentos relacionados ao sono são queixas comuns: contusões, lacerações, entorses, luxações, fraturas dentárias e até hematomas subdurais.

TCSREM

- **Prevalência:**

- 0,3 a 1,5% em idosos > 60 anos.

- **Fatores de Risco:**

- Baixo status socioeconômico.

- Exposição ambiental a tóxicos (pesticidas/mineração).

- Tabagismo, etilismo, sedentarismo, fatores de risco cardiovascular, sofrimento psicológico.

Transtorno Comportamental do Sono REM Idiopático (TCSREMi)

- Homens de meia idade ou mais velhos com comportamento violento de encenação de sonho.
- Pode ser a manifestação ou pródromo de uma doença neurodegenerativa clinicamente definida.
 - ✓ 80% dos pacientes desenvolvem um distúrbio neurodegenerativo parkinsoniano por α -sinucleinopatia (DP, DCL).
 - ✓ Intervalo médio entre o TCSREM até a neurodegeneração evidente é 12 a 14 anos.
- TCSREM é um dos preditores mais específicos para α -sinucleinopatia (Parkinsonismo Prodrômico/TCSREM isolado ou criptogenético) – Conversão de TCSREMi para doença neurodegenerativa é 91% em 14 anos.

TCSREMi

- **Biomarcadores Clínicos de Conversão para Doença Neurodegenerativa:**
 - Perda olfatória (2 a 3 x).
 - Alteração da visão de cores (3x).
 - Sinais e sintomas parkinsonianos sutis (hipomimia, hipofonia e diminuição do balanço dos MMSS) – (4x).
 - Disfunção autonômica ou sintomas autonômicos cardiovasculares.
 - Comprometimento cognitivo leve.

TCSREMi

- **Biomarcadores de conversão por Imagem:**
 - SPECT de transportadores de dopamina estriatal.
 - PET ou SPECT com dopamina anormais em 40 a 50% dos pacientes com TCSREMi.
 - Não existe moléculas traçadoras para α -sinucleína patológica.

TCSREMi

- Biópsia de tecidos periféricos e fluidos para pesquisa de alfa-sinucleína em pacientes com TCSREMi (Cólon, pele, LCR, Glândulas Submandibulares).

TCSREM Sintomático ou Secundário

- **Doenças Neurológicas:**

- Sinucleinopatias:

- ✓ Doença de Parkinson (50%).
 - ✓ Demência com Corpúsculos de Lewy (80%).
 - ✓ Atrofia de Múltiplos Sistemas (88%).
 - ✓ TCSREM precede estas doenças em até 2 décadas.

- Narcolepsias

- Lesões em tronco encefálico (ponte):

- ✓ AVE, Cavernomas, EM, Romboencefalite, tumores.
 - ✓ Encefalites auto-imunes (encefalite límbica anti-LGI1, encefalite anti Caspr2).

TCSREM Sintomático ou Secundário

- **Medicações Precipitantes:**

- Antidepressivos (ISRS – 6%, IRSN, ISRN).
- Betabloqueadores (Atenolol, Propranolol, Bisoprolol).
- Anticolinesterásicos (Rivastigmina).
- Selegelina.

TCSREM

- **Diagnóstico:**

- Avaliação clínica (história detalhada, preferencialmente com companheiro de cama + Detectar sinais prodrômicos de alfa-sinucleinopatias).
- Estudo de polissonografia com vídeo durante a noite.
 - ✓ Único exame que pode confirmar o diagnóstico.
 - ✓ EMG na PSG mostra aumento da atividade tônica na fase REM (REM sem atonia).

TCSREM

- **Tratamento Geral:**

- Segurança do ambiente.
- Avaliar medicações em uso.
- Tratar comorbidades (SAHOS).

- **Medicamentos:**

- Clonazepam 0,25 a 0,5mg/noite.
- Melatonina 3 a 18mg/noite.

Insônia

Insônia Crônica - Critérios Diagnósticos (ICSD-3/2014)

- A. Relato de insônia, incluindo dificuldade para iniciar ou manter o sono, queixas de despertar precoce, resistência para ir à cama no horário apropriado, dificuldade para dormir sem intervenção dos pais ou cuidadores.
- B. Relato de consequências (direto ou por terceiros): Fadiga; prejuízo de memória, atenção e concentração; Prejuízo no desempenho social, familiar, profissional ou acadêmico; Distúrbios de humor ou irritabilidade; Sonolência excessiva diurna; Problemas comportamentais (impulsividade, hiperatividade, agressão); Diminuição na motivação, energia e iniciativa; Propensão a erros e acidentes; Queixas ou insatisfação com o próprio sono.
- C. Relato não é explicado por condições inadequadas de sono.
- D. Sintomas por ao menos 3 x semana.
- E. Condição não melhor explicada por outra situação.

Fisiopatologia

- **Transtorno da Insônia:**

- Aumento da atividade do eixo hipotálamo – hipófise – adrenal → Aumento da vigília → Insônia.
- Hiperatividade simpática durante o sono.
- Redução dos níveis de GABA.
- Ativação excessiva do SARA (hipocretina, serotonina, histamina, acetilcolina, noradrenalina).

Fisiopatologia

- **Transtorno da Insônia:**

- Redução da atividade dos sistemas promotores do sono (área pré-óptica ventro-lateral [VLPO], sistema melatoninérgico e sistema neuroesteroidal não hormonal).
- Anormalidades do ritmo circadiano.
- Falha na regulação homeostática do sono (Processo “S”) – Adenosina → VLPO.

Fisiopatologia

- Transtorno da Insônia:
 - Fatores genéticos.
 - Fatores cognitivos e comportamentais.



Insônia

- **Comorbidades:**

- Doença cardíaca
- Doenças neurológicas (insônia entre os 50 e 70 anos → 30% de risco de Demência).
- Câncer
- HAS
- Diabetes
- Dor crônica
- Distúrbios gastrointestinais
- Distúrbios respiratórios
- Distúrbios urinários



Tratamento - Insônia

- **Agonistas GABA-A:**

- Zolpidem (5mg/SL; 10mg/VO; 6,25 e 12,5mg/CR) → receptor $\alpha 1$.
- Zopiclona (7,5mg/VO) → receptor $\alpha 1$ e $\alpha 2$.
- Eszopiclona (2 e 3mg/VO) → receptor $\alpha 1$, $\alpha 3$ e $\alpha 5$.

- **Ramelteon (8mg/VO):**

- Agonista dos receptores de melatonina MT-1 e MT-2 no núcleo supraquiasmático do hipotálamo anterior.
- $\frac{1}{2}$ vida de eliminação mais longa que a da melatonina (0,83 a 1,90h).
- Afinidade de 3 a 16 x maior do que a melatonina em relação aos receptores MT-1 e MT-2.

Tratamento - Insônia

- **Antipsicóticos Sedativos:**

- **Quetiapina**

- ✓ Indicação off-label.

- ✓ Efeito sedativo em baixas doses (25 – 50mg).

- ✓ Antagoniza receptores 5HT_{2A}.

- ✓ Efeito antihistaminérgico.

Tratamento - Insônia

- **Antidepressivos Sedativos:**

- **Trazadona**

- ✓ Antagonista 5-HT_{2a} e 5-HT_{2c}.
 - ✓ ½ vida: 8 horas.
 - ✓ Pico de ação: 30 minutos a 2h.
 - ✓ Dose: 50 a 100mg/noite (efeito sedativo em baixas doses).

- **Doxepina**

- ✓ Mais potente antagonista do receptor H₁ histaminérgico entre os antidepressivos tricíclicos em baixa dose.
 - ✓ Sem efeitos significativos em sistema NA e 5HT.
 - ✓ Dose: 3 a 6mg (deve ser manipulado!).

- **Mirtazapina**

- ✓ Considerar ganho de peso.
 - ✓ Dose: 15 a 30mg/noite (efeito sedativo em baixas doses).

Tratamento - Insônia

- Antagonista dos receptores HCT (Dual Orexin Receptors Antagonist -

- DORAs):

- Suvorexant (5, 10, 15 e 20mg)
- Lemborexant (5 e 10mg)
- Daridorexant (25 e 50mg)

Seguro em pacientes com DA

Tratamento - Insônia

Component	Intended Effect	Specific Directions for Patients
Sleep restriction	Increase sleep drive and stabilize circadian rhythm	Reduce time in bed to perceived total sleep time (not less than 5–6 hours), choose specific hours on the basis of personal preference and circadian timing, increase time in bed gradually as sleep efficiency improves
Stimulus control	Reduce arousal in sleep environment and promote the association of bed and sleep	Attempt to sleep when sleepy, get out of bed when awake and anxious at night, use the bed only for sleep or sexual activity (e.g., no watching TV in bed)
Cognitive therapy	Restructure maladaptive beliefs regarding daytime and health consequences of insomnia	Maintain reasonable expectations about sleep; review previous insomnia experiences, challenging perceived catastrophic consequences
Relaxation therapy	Reduce physical and psychological arousal in sleep environment	Practice progressive muscle relaxation, breathing exercises, or meditation
Sleep hygiene	Reduce behaviors that interfere with sleep drive or increase arousal	Limit caffeine and alcohol, keep bedroom dark and quiet, avoid daytime or evening napping, increase exercise (not close to bedtime), remove bedroom clock from sight

Referências Consultadas

- BACELAR, A; SOSTER, L; et al. **Narcolepsia – do diagnóstico ao tratamento.** Associação Brasileira do Sono, 2021.
- BACELAR, A; PINTO, L.R; et al. **Insônia – do diagnóstico ao tratamento.** Associação Brasileira do Sono, 2019.
- CONTINUUM (AAN) – **Sleep Neurology.** v. 26. n. 4, 2020.
- KRYGER, M; ROTH, T; DEMENT, W. C. **Principles and Practice os Sleep Medicine.** 6 ed. Elsevier, 2017.