

# TESE DE MESTRADO EM CIÊNCIAS DO SONO

A relação entre os padrões do ciclo sono-vigília e os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia

Margarida Passos da Cunha

2022

# Índice

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>2</b>
1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da esquizofrenia.....	2
1.1.1. <i>Os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia</i> .....	4
1.2 O sono normal .....	7
1.3 O sono e a esquizofrenia .....	9
1.4 O ciclo sono-vigília.....	13
1.4.1 <i>Vias de sincronização do relógio biológico</i> .....	15
1.5 Alterações dos padrões do ciclo sono-vigília.....	16
1.5.1 Trabalho por turnos .....	17
1.5.2 Síndrome de mudança rápida de fusos horários (Jet Lag) .....	18
1.5.3 Síndrome de atraso na fase de sono .....	19
1.5.4 Síndrome de avanço na fase de sono .....	19
1.5.5 Síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas.....	20
1.5.6 Padrão irregular do ciclo sono-vigília.....	21
<b>2 OBJECTIVOS</b> .....	<b>23</b>
2.1 Hipóteses a Testar .....	23
<b>3 CONCLUSÕES</b> .....	<b>24</b>
3.1 Existem alterações dos padrões do ciclo sono-vigília nos dois grupos de doentes estudados com esquizofrenia?.....	25
3.2 Existem diferenças dos padrões do ciclo sono-vigília entre o grupo de doentes com esquizofrenia com predomínio de sintomas positivos e o grupo de doentes com predomínio de sintomas negativos?.....	25
3.3 Verifica-se uma concordância entre os dados do sono referidos pelos doentes e os dados obtidos pela actigrafia?.....	25
3.4 Existirá uma correlação entre a psicopatologia, a qualidade do sono e a qualidade de vida dos doentes estudados? .....	26

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da esquizofrenia

Encontramos descrições da esquizofrenia – que representa o paradigma da loucura – desde a Grécia antiga. Mas foi só no século XVIII com More – designando a patologia como demência precoce – que se começa a considerar esta doença como entidade clínica própria.

Emil Kraepelin, na VI edição do seu Tratado de Psiquiatria (1893), refere-se à dementia praecox como uma série de estados com a característica comum da destruição das ligações internas da personalidade psíquica. Como consequência destas alterações surgiam perturbações da vida mental ao nível da esfera emocional e da vontade.

Na verdade, este ilustre psiquiatra alemão acabou por dar um contributo decisivo no estudo desta enfermidade. Fê-lo durante décadas, nas oito edições do seu Tratado de Psiquiatria que foram publicados entre 1883 e 1915, através de um trabalho pormenorizado de descrição clínica da patologia, distinguindo-a e estabelecendo limites, face a outras síndromes psiquiátricas, como por exemplo, a psicose maníaco-depressiva (doença bipolar) e a demência de Alzheimer que também origina uma acentuada deterioração cognitiva.

Foi no início do século XX, que o psiquiatra suíço, Eugen Bleuler (1911), introduz a designação “esquizofrenia” pela qual a doença é hoje conhecida. A palavra esquizofrenia deriva do grego e etimologicamente corresponde a schizein, fenda ou cisão, e Phrenós, que significa pensamento. Bleuler, contrapondo ao critério evolutivo imposto por Kraepelin, privilegia “o aqui e agora”, optando por definir com precisão os critérios de diagnóstico da doença. Os alicerces desse esforço acabaram por se expressar na famosa tríade sintomática da esquizofrenia: autismo, ambivalência afectiva e a perda da associação das ideias. Além destes, considerou ainda outros sintomas acessórios, tais como: os delírios e as alucinações que, de resto, também eram observados noutras perturbações.

Terminada a II Guerra Mundial, em 1945, Kurt Schneider ocupa a cadeira de psiquiatria de Heidelberg, iniciando um trabalho científico metucioso, recuperando a ideia de Kraepelin, de que as doenças mentais, e em especial as psicoses, deveriam ser definidas, acima de tudo, através da psicopatologia clínica. Relativamente à esquizofrenia, Kurt Schneider descreve os sintomas de primeira ordem – mais relevantes para o diagnóstico e relacionados com o processo esquizofrénico –, nomeadamente: o eco e a divulgação do pensamento, presença de vozes dialogadas e comentadoras da própria actividade, percepções delirantes, vivências de influência, e intervenção alheia ao nível corporal, da

Vontade do pensamento ou da afectividade. Definiu ainda os sintomas de segunda ordem, resultantes secundariamente do processo mórbido: intuições delirantes, pseudo-alucinações, perplexidade, distímias, e empobrecimento da vida afectiva. Com este contributo, ficou recuperada a tradição da escola alemã, sendo dado destaque a um conjunto de sintomas, tendo em vista distinguir a esquizofrenia da psicose maníaco-depressiva.

Seguiram-se inúmeras descrições de outros diagnósticos “aparentados” com a esquizofrenia, que na altura foram polémicos e pouco consensuais. Este grupo de quadros clínicos fora englobado dentro de um “espectro paranóide”. Dentro deste contexto, Munro (1981) propôs a existência de um espectro contínuo em que os pólos seriam representados pela paranóia e pela esquizofrenia paranóide. Daí que muitos autores defendam de que faria mais sentido falar de “esquizofrenias” (no plural) dada a heterogeneidade clínica desta patologia.

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica que atinge cerca de 1% da população, sendo distribuída de forma igual pelos dois sexos (APA, 2000). Manifesta-se habitualmente na parte final da adolescência, ou no início da vida adulta. O seu aparecimento para os indivíduos do sexo feminino ocorre entre os 15 e os 25 anos de idade, no caso do sexo masculino estes valores passam para os 25 a 30 anos de idade (Lewine RRJ, 1981). Esta doença encontra-se identificada, praticamente em todo o mundo, atingindo todas as classes sociais, e raças.

No entanto, decorrido mais de um século do início da psiquiatria biológica – na qual Kraepelin teve um contributo decisivo. A verdade é que a esquizofrenia continua

a encerrar inúmeros mistérios. Apesar das várias tentativas realizadas no sentido de encontrar um marcador biológico para a doença, actualmente o seu diagnóstico continua a ser predominantemente clínico.

Com efeito, a esquizofrenia apresenta um conjunto de sintomas bastante diversificado e complexo, sendo por vezes de difícil detecção nas fases iniciais da doença. Estes sintomas envolvem aspectos ligados ao pensamento (forma e conteúdo), à percepção, ao rendimento cognitivo, à afectividade e ao comportamento, conduzindo a défices nas relações interpessoais e a uma perda de contacto com a realidade.

Como já foi referido anteriormente, os limites da esquizofrenia nem sempre foram claros e consensuais. Perante o polimorfismo sintomático, as variações da sua forma de apresentação e a própria heterogeneidade da evolução, torna-se difícil definir clinicamente a doença. Por essa razão, surgiu a necessidade de adoptar critérios de classificação de modo a objectivar o mais possível o diagnóstico. O quadro 1 resume os critérios de diagnóstico da Associação Americana de Psiquiatria (DSM IV TR).

### 1.1.1. Os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia

A terminologia dicotómica utilizada para caracterizar os sintomas da esquizofrenia em positivos e negativos foi inicialmente proposta no século XIX por Reynolds e Jackson (Berrios GE, 1985). Neste caso, os sintomas negativos eram produzidos pela perda de determinadas funções causada por uma lesão anatómica no sistema nervoso central conceptualizada como primária. Os sintomas positivos eram por sua vez originados por um sistema neurofisiológico intacto mas que se encontrava desinibido pelas lesões originais.

Já no século XX e no início da década de 80, Crow (1981) em Inglaterra e um pouco mais tarde, Andreasen nos Estados Unidos da América (1985), voltaram a debruçar os seus trabalhos para esta dicotomia (sintomas positivos versus sintomas negativos). Crow desenvolve uma conceptualização da esquizofrenia categorial,

propondo dois tipos de esquizofrenia, relacionados com um processo patológico distinto:

O tipo I encontrava-se associado aos sintomas positivos da doença, em que o mecanismo fisiopatológico seria provocado por um excesso de receptores (D2) dopaminérgicos. Este tipo estaria associado a uma melhor resposta ao tratamento farmacológico e a um melhor prognóstico.

No tipo II, ocorreria um predomínio de sintomas negativos da doença (preponderância de sintomas deficitários) e estaria associado a uma anomalia anatómica cerebral, reflectida através das dilatações ventriculares e da atrofia cortical. A resposta ao tratamento, neste caso, seria menos favorável e consequentemente haveria um pior prognóstico.

Por sua vez, Nancy Andreasen baseando-se na fenomenologia clínica da esquizofrenia, elabora uma conceptualização dimensional e sugere três tipos subtipos da patologia: positivo, negativo e misto. Com este modelo dimensional, Andreasen propôs explorar uma ligação entre um sintoma (ou uma síndrome) e uma afecção orgânica precisa. Neste caso, para esta autora, o ideal seria definir os sintomas de forma a poder identificar os mecanismos neurológicos subjacentes. O primeiro suporte científico para esta distinção veio revelar-se através da descoberta de que os doentes com sintomas negativos apresentam os ventrículos cerebrais maiores (Andreasen et al, 1982). Um pouco mais tarde, e neste contexto, foram desenvolvidas por esta psiquiatra americana, e pela sua equipa da Universidade de Iowa, escalas específicas para avaliação psicopatológica dos sintomas positivos e negativos: a Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS, 1983) e a Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS, 1984).

Embora, na maioria dos casos, ambos os sintomas (positivos e negativos) coexistam em simultâneo, habitualmente na fase aguda da doença sobressaem mais os sintomas positivos da esquizofrenia: as ideias delirantes, as alterações da forma do pensamento, as alterações do comportamento, as alucinações, as alterações da percepção e as perturbações dos afectos.

Um outro aspecto criticado neste modelo, é o aparecimento de uma certa psicopatologia quantitativa, bastante diferente do que até então se entendia por psicopatologia, uma vez que já não se trata de compreender psicologicamente o sentido dos sintomas, com o risco que isso acarreta, mas avaliá-los através de escalas quantificáveis que reclamam ser objectivas (Garrabé J, 2004).

Além destes sintomas, torna-se importante referir os défices cognitivos que surgem associados com esquizofrenia em diversas áreas, como: a capacidade de atenção, o processamento da informação, as funções executivas ou motoras, a memória e a linguagem (Saykin AJ, 1994; Taylor MA & Abrams R, 1984). Embora as alterações cognitivas não façam parte dos critérios de diagnóstico, estas encontram-se habitualmente presentes durante o curso da doença.

As limitações decorrentes da classificação dicotómica levaram ao aparecimento de modelos classificativos multidimensionais mais abrangentes. Neste âmbito, surgiu o modelo piramidal de quatro factores de Kay e Sevy (Kay R & Sevy S, 1990) e o modelo piramidal de cinco factores de Lindstrom e Knorrning (Von Knorrning & Lindstrom, 1994).

Tendo em conta a prática clínica, actualmente observa-se com menor frequência, quer os quadros clínicos floridos com sintomatologia predominantemente positiva, quer os grandes estados de défice habitualmente associados à sintomatologia negativa. A contribuir para este fenómeno estarão provavelmente vários factores, entre os quais: a maior celeridade de diagnóstico e consequentemente uma precoce intervenção terapêutica, além do aparecimento dos antipsicóticos atípicos, há uns anos atrás, que permitiram diminuir a intensidade da sintomatologia negativa frequentemente observada nesta patologia.

Esta nova “realidade psicopatológica”, poderá levantar uma nova discussão sobre os modelos classificativos da esquizofrenia, fazendo, quiçá, valorizar mais o disfuncionamento cognitivo que a doença frequentemente acarreta.

## 1.2 O sono normal

O sono é uma necessidade vital em todos os animais. Embora se conheça hoje algumas das funções do sono (por exemplo, consolidação da memória, remodelação da função sináptica, produção de hormona do crescimento, etc.), a verdade é que o sono continua a esconder vários enigmas.

No Homem, o sono ocorre normalmente numa posição reclinada, com os olhos fechados, caracterizando-se por um estado em que se verifica uma alteração do estado de consciência reversível, uma redução da actividade e uma diminuição da sensibilidade aos estímulos externos.

No adulto, o sono do segue um determinado padrão que normalmente se desenrola ao longo da noite. A polissonografia é o método habitualmente utilizado para o estudo do sono. Esta técnica recorre a três variáveis para caracterizar as diferentes fases do sono: o electroencefalograma (EEG) para registo das ondas eléctricas cerebrais, o electro- oculograma (EOG) para detectar os movimentos oculares e, finalmente, o electromiograma (EMG) destinado a avaliar o tónus muscular. É, portanto, através da combinação destes três parâmetros que é feita a classificação das várias fases do sono.

Deste modo, podemos dividir o sono em dois grandes estados que vão alternando entre si ao longo da noite: o sono lento (NREM) e o sono paradoxal (REM). O sono NREM é caracterizado no EEG pela presença de ondas sincronizadas e de grande amplitude (ondas Delta). É subdividido em quatro estádios, sendo o último aquele que corresponde o sono mais profundo. O sono REM ao nível do EEG é caracterizado por ondas dessincronizadas e de baixa amplitude.

Após o início do sono a frequência do EEG reduz, a amplitude aumenta e o tónus muscular vai diminuindo gradualmente. Os quatro estádios do sono NREM distinguem-se por um aumento progressivo de ondas de baixa frequência e de grande amplitude, designadas por ondas delta. No sono NREM observa-se um predomínio do sistema nervoso parassimpático com redução da frequência cardíaca, pressão arterial, temperatura corporal e do consumo de oxigénio.



O sono REM segue-se a um período de sono NREM - alternando com este ao longo da noite - e caracteriza-se por altas frequências mistas no EEG, atonia muscular, movimentos oculares rápidos, respiração e batimentos cardíacos irregulares.

No caso do sono lento (NREM), a duração de cada ciclo vai-se reduzindo ao longo da noite (designadamente os estádios 3 e 4), ao passo que a duração do ciclo do sono REM vai aumentado ao longo da noite (ver figura 1).

---

### A macroestrutura do sono

---

O Sono inicia-se em fase NREM

O ciclo NREM/REM ocorre 3 a 6 vezes durante a noite com intervalos de 90 a 120 minutos

distribuição do sono pelas várias fases ocorre da seguinte forma:

Fase NREM (75-80%)

Estádio 1 (2-5%)

Estádio 2 (45-55%)

Estádio 3 (3-8%)

Estádio 4 (10-15%)

Fase REM (20-25%)

Vigília (<5%)

---

Tabela 3 – Distribuição do sono normal ao longo da noite (adaptado de Carskadon & Dement,2005)

A duração do sono vai-se reduzindo ao longo da vida. Um recém-nascido passa a maior parte do dia a dormir. A partir da sexta década de vida assiste-se a uma redução da duração do sono e a uma maior fragmentação.

No que diz respeito à estrutura do sono, observam-se também algumas alterações com a idade. Nos primeiros meses de vida não é clara a diferenciação

das fases do sono. O sono NREM (SWS) surge por entre os dois e os seis meses de idade. Nesta altura, as fases 3 e 4 são proeminentes. Até cerca dos 3 anos a alternância entre sono REM e NREM ocorre com intervalos um pouco mais curtos (50-60 minutos). Com a idade a fase 3 e 4 do sono NREM vai diminuindo. A fase 1 e os despertares aumentam com a idade.

O hipnograma (ver figura 1) é uma representação gráfica das várias fases do sono ao longo da noite.

#### 1.2.1.1.1 HIPNOGRAMA

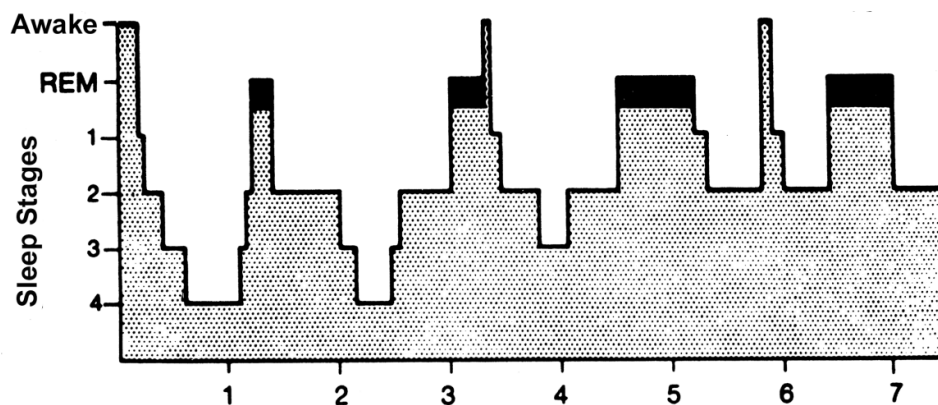


Fig.1 – Hipnograma normal (extraído de Kales & Kales, 1974)

O sono é regulado por vários factores, tais como: a idade, factores ambientais, medicamentos, alimentos, álcool, drogas, etc. No cérebro, o sono é controlado através do hipotálamo, mais precisamente pelo núcleo ventrolateral pré-óptico, enquanto a vigília é regulada pelo hipotálamo lateral posterior (Roth T, 2004).

### 1.3 O sono e a esquizofrenia

Já em 1950, Bleuler – que deu o nome à doença, tal como a hoje a conhecemos –, referiu claramente nos seus trabalhos que, na esquizofrenia, o sono encontra-se perturbado. Chegou mesmo a surgir uma teoria curiosa, na qual se estabelecia uma ligação entre as alucinações observadas na esquizofrenia com os sonhos. Num certo sentido, as alucinações seriam uma forma de “sonhar acordado”.

Por sua vez, Dement, em 1955, comprovou que a quantidade, a qualidade e a distribuição dos movimentos oculares rápidos em doentes com esquizofrenia (não medicados) não apresentava alterações significativas face a um grupo de controlo de indivíduos saudáveis (Dement W., 1955). Além disso, os doentes com esquizofrenia quando acordados durante o sono REM eram capazes de recordar os sonhos, tal como os indivíduos saudáveis.

Apesar destes achados, vários relatos de doentes e dados fornecidos por polissonografia, indicam que a esquizofrenia se encontra associada a alterações do sono: insónia, aumento da latência do sono, diminuição do sono lento profundo e redução da latência de REM (Monti JM, 2005).

Os antipsicóticos também têm implicações no sono. Neste caso, os doentes com esquizofrenia medicados apresentam uma melhoria do sono, nomeadamente na continuidade e na quantidade de sono lento (Salin-Pascual RJ, 1999). Os antipsicóticos atípicos, ao nível do sono, parecem ter alguma vantagem terapêutica quando comparados com os antipsicóticos clássicos, visto proporcionarem uma maior quantidade de fase 2 (sono NREM) e uma redução da fase 1 (sono NREM), (Wetter TC, 1996). Por outro lado, a descontinuação dos antipsicóticos origina uma deterioração progressiva do sono (Chemerinski E, 2002) observando-se uma redução do sono REM e da latência do sono REM (Neylan TC, 1992).

Se é verdade que as alterações do sono são frequentemente observadas em doentes com esquizofrenia (Keshavan MS et al., 1990; Taylor SF et al., 1991; Tandon R, et al., 1992), elas também são exacerbadas durante os surtos psicóticos (Kupfer DJ et al., 1970). Apesar da arquitectura do sono melhorar com o tratamento neurolépticos, em muitos casos o sono permanece fragmentado e não regressa ao padrão normal (Taylor SF et al., 1991) sugerindo que estas alterações têm uma relevância fisiopatológica.

No caso da insónia, é frequente observar-se um aumento de latência do sono (fase 2) nesta população de doentes comprovada por polissonografia (Tandon et al., 1992; Benson et al., 1996; Hoffmann et al., 2000). Uma das explicações para este fenómeno poderá ser dada através da hiperactividade da dopamina nos receptores

D2 que, de resto, é um dos elementos-chave na hipótese dopaminérgica da etiologia da esquizofrenia.

Experimentalmente verificou-se que os agonistas dos receptores dopaminérgicos D2, como é o caso da bromocriptina, apomorfina e o pergolide, originavam uma redução do tempo de sono e um aumento do estado de vigília (Monti et al., 1988).

Todavia, em modelos animais e em estudos post-mortem de doentes com esquizofrenia constatou-se existir uma redução da actividade GABA (Wassef et al., 1999; Wassef, Baker & Kochan, 2003) o que poderá contribuir para a insónia apresentada por estes doentes. De resto, os doentes com esquizofrenia com insónia têm um risco aumentado de agravar os sintomas positivos após a descontinuação da terapêutica (Chemerinski E, 2002).

Existem dados que suportam a associação das alterações dos ciclos sono-vigília e o sistema endógeno circadiano em doenças psiquiátricas, nomeadamente na depressão e na esquizofrenia (Boivin DB, 2000). Dispomos também de dados que revelam que alguns doentes com esquizofrenia apresentam alterações do ciclo sono-vigília, designadamente, avanço de fase e hipersónia com sesta diurnas (Wirz-Justice A, 2001). De resto, a má qualidade do sono observada em doentes com esta patologia, encontra-se por sua vez também associada a uma má qualidade de vida (Hofstetter J., 2005).

Subsistem, portanto, vários dados que fazem suspeitar que haja na esquizofrenia uma perturbação da regulação do núcleo supraquiasmático. Esta possibilidade poderá, de certo modo, ser apoiada pela teoria glutamatérgica proposta para esta doença, senão vejamos:

O glutamato é um neurotransmissor, com propriedades excitatórias ao nível do sistema nervoso central. A associação do glutamato à esquizofrenia, deve-se fundamentalmente ao facto da acção de vários antagonistas dos receptores NMDA (Fenciclidina -PCP-, Ketamina, MK801) conduzirem a um quadro psicótico muito semelhante ao observado na esquizofrenia (Itil T, 1967; Lahti AC, 1995; Malhotra AK, 1997; Heresco-Levy U, 1999). A associação deste fenómeno ao relógio biológico

interno é concretizada pelo facto de sabermos que a sincronização luminosa do núcleo supraquiasmático é realizada a partir das células do tracto retino-hipotalâmico que envolve excitação glutaminérgica dos receptores NMDA (N-metil-d-aspartato) das células supraquiasmáticas. Além disso, a administração de glutamato em células do núcleo supraquiasmático in vitro produz um atraso de fase no padrão de disparos destas células (Van Gelder, 2004; Miller JD, 1996).

Mas, o sistema serotoninérgico – mais precisamente ao nível dos receptores 5HT7– poderá também ter um papel importante, visto que, funcionalmente, o antagonismo destes receptores mostrou ter um efeito potenciador da regulação dos ritmos circadianos, nomeadamente através do incremento da sensibilidade à luz (Rea et al, 1995). Juntamente com esta constatação, verificou-se ainda um efeito regulador dos ritmos circadianos em doentes com esquizofrenia através da introdução da clozapina, cujo efeito antagonista 5HT7 é conhecido. Este achado demonstra que fármacos com propriedades de antagonismo serotoninérgico podem funcionar como facilitadores do ajustamento do núcleo supraquiasmático às pistas externas sincronizadoras do relógio biológico (Lovenberg et al, 1993; Wirz-Justice A et al, 1997).

Verificamos, deste modo, que provavelmente são vários os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas alterações do sono observadas na esquizofrenia. Na realidade, um dos objectivos mais importantes no tratamento desta doença corresponde à reabilitação e integração socioprofissional dos seus portadores. Mas, para que tal aconteça, é necessário que o sono esteja ajustado, de modo a que o indivíduo possa conciliar a necessidade fisiológica de dormir com todas as rotinas socioprofissionais.

No caso de existir um desfasamento do relógio interno com os horários da vida social e profissional, a que todos estamos obrigados, certamente que este objectivo será mais difícil, senão mesmo impossível de atingir. Por conseguinte, estes elementos fundamentam a importância do aprofundamento do estudo das alterações do sono na esquizofrenia, designadamente das eventuais alterações do ciclo sono-vigília

## 1.4 O ciclo sono-vigília

A alternância entre o sono e a vigília é um processo indispensável para a saúde física e psíquica de todos os seres humanos. Além disso, o seu equilíbrio torna-se fundamental para um funcionamento social e profissional adequado. As alterações a este ciclo originam, entre outros sintomas, insónia ou sonolência excessiva.

O ciclo sono-vigília é um ritmo circadiano (24 horas) gerado e regulado endogenamente numa estrutura nervosa, constituída por dois grupos de cerca de 10.000 neurónios, localizada no hipotálamo e designada por núcleo supraquiasmático. O relógio biológico é capaz de gerar um ritmo endógeno próprio, passível de sincronização, a partir de sinais sincronizadores internos ou do meio ambiente, nomeadamente a luz, os horários laborais, os horários escolares, as actividades sociais, a actividade física, etc. (Albrecht U, 2002; Van Gelder RN, 2004). Este aspecto circadiano é designado por processo C (ver fig. 2).

Paralelamente, existe ainda um outro mecanismo importante na regulação do ciclo sono-vigília, designado por processo S. Este encontra-se dependente da duração e da qualidade do último sono (Borbely AA & Achermann P, 1999). Neste caso, o tempo de vigília incrementa o processo S, aumentando a propensão para dormir. Por seu lado, o sono leva a que o processo S diminua. A quantidade de sono NREM (fase 3 e 4) também se encontra relacionada com o processo S e com a duração do período de vigília (Dinges D, 1986).

Deste modo, o ciclo sono-vigília é regulado por dois processos primários (processo S e processo C), e a sonolência aumenta em função da diminuição da separação ocorrida entre o processo C e S apresentado na figura 2. Este mecanismo homeostático assegura que o indivíduo durma aproximadamente o mesmo tempo diariamente, mantendo uma regularidade na alternância entre o sono e a vigília.

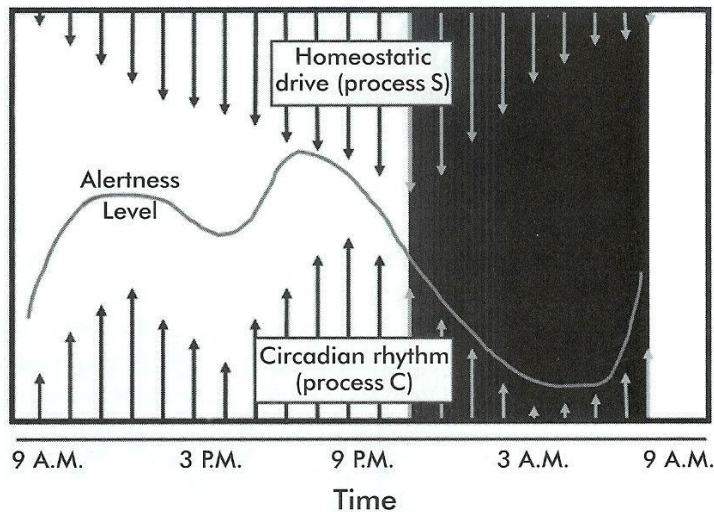


Figura. 2 – Processo S e C e regulação do ritmo circadiano (extraído de Buysse DJ, 2005).

A temperatura corporal e a produção de melatonina também têm um ritmo circadiano. A temperatura atinge os valores mais baixos de madrugada, enquanto a melatonina é produzida na glândula pineal, maioritariamente à noite, durante a fase de sono NREM.

No caso do Homem, o ritmo circadiano interno anda em torno das 24,2 horas (Czeiler et al., 1999), embora seja devidamente corrigido pelas 24 horas do horário externo, pelo qual todos nós nos guiamos. A sincronização da ordem temporal interna com o meio ambiente é muito importante para o equilíbrio fisiológico e social de um indivíduo. As pistas externas capazes de sincronizarem o relógio biológico interno com o ambiente são designadas por zeitgebers (palavra alemã que significa dador de tempo).

A luz é o factor sincronizador mais potente do relógio biológico (Czeiler et al., 1986). O núcleo supraquiasmático recebe os sinais luminosos da retina através da via retino- hipotalâmica (Moore RY & Lenn NJ, 1974). O seu efeito no ritmo circadiano depende da hora em que a exposição é realizada. Por exemplo, a exposição luminosa de noite induz um atraso de fase, ao passo que a exposição luminosa de madrugada origina um avanço de fase (Daan, S & Pittendrigh CS, 1976).

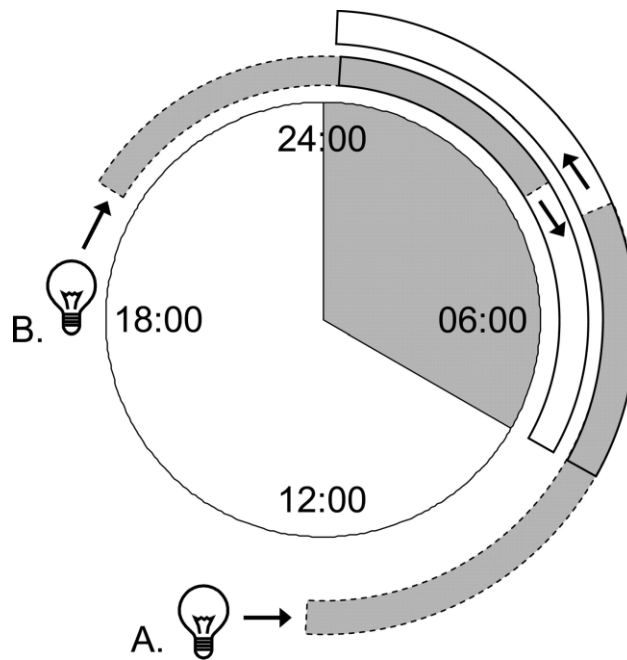


Figura 3 – O efeito da luz no ciclo sono-vigília (extraído de Lu, BS et al., 2006).

Além disso, o exercício físico também influencia o ritmo circadiano. Por exemplo, podemos provocar um atraso de fase quando se realiza actividade física significativa durante a noite (Buxton OM et al., 1997).

O horário de transição entre o avanço de fase e o atraso surge, em adultos jovens, entre as 4h a.m. e as 6h a.m., e um pouco mais tarde em idosos, correspondendo ao período em que a temperatura corporal é mais baixa (Boivin et al., 1994; Minors et al. 1991).

Uma das funções do ciclo sono-vigília é preparar com a devida antecedência o organismo para o repouso (sono) ou para a actividade (vigília). No caso do Homem, verifica-se no período final do sono um aumento gradual da temperatura, do cortisol plasmático e da actividade do sistema nervoso autónomo simpático, preparando.

#### 1.4.1 Vias de sincronização do relógio biológico

A principal via aferente de sincronização luminosa do núcleo supraquiasmático é a via retinohipotalâmica (VRH). As principais vias de sincronização não-luminosa



provêm do folheto intergeniculado (IGL) do núcleo geniculado ventrolateral (constituindo a via geniculohipotálâmica) e da rafe mediana. A via geniculohipotálâmica encontra-se envolvida em ambos os estímulos (luminosos e não-luminosos).

A via retinohipotálâmica origina-se numa secção distinta das células ganglionares da retina que dão origem às vias principais da visão (Moore RY et al., 1995), terminando no sistema nervoso central, designadamente no hipotálamo antero-lateral na zona supraventricular e na região supra-óptica. Adicionalmente, os axónios colaterais também se projectam para o folheto intergeniculado do tálamo (Johnson RF e tal., 1988).

O factor BDNF (brain-derived neurotrophic factor) também se encontra envolvido na regulação da sensibilidade aos estímulos luminosos, através da modulação da transmissão sináptica da via retinohipotálâmica (Liang FQ et al., via geniculohipotálâmica liberta ácido gamaminobutírico (GABA) e neuropeptídeo  $\gamma$ . Por sua vez, o rafe envia neurónios serotoninérgicos para o núcleo supraquiasmático (ver figura 2). Estas duas vias acabam por fornecer um sistema secundário e indirecto de regulação do núcleo supraquiasmático.

## 1.5 Alterações dos padrões do ciclo sono-vigília

Como já foi referido anteriormente o padrão normal do ciclo sono-vigília tem um ritmo circadiano; ou seja, de 24 horas.

A alternância entre o estado de sono e o estado de vigília depende de vários factores que poderemos classificar como exógenos e endógenos. No primeiro caso, temos o comportamento social, a luminosidade, o ruído, a actividade física, etc. Os principais factores endógenos são a melatonina e a temperatura corporal. Durante o sono ocorre normalmente uma diminuição da temperatura corporal e um aumento da melatonina.

Todavia, existem variações fisiológicas no ciclo sono-vigília. Temos o caso dos indivíduos matutinos que acordam cedo e deitam-se cedo e, ainda, o caso dos

indivíduos vespertinos que, ao contrário dos anteriores, acordam tarde e a deitam-se também mais tarde.

Segundo o DSM IV TR, a característica essencial da perturbação do ritmo circadiano do sono é um padrão persistente ou recorrente de disrupção do sono que resulta de um desfasamento entre o sistema circadiano de sono-vigília, endógeno, individual, por um lado, e as exigências exógenas no que diz respeito ao tempo e duração do sono, por outro (critério A).

Por sua vez, podemos classificar as perturbações primárias do ciclo sono-vigília em quatro tipos: Síndrome de atraso da fase do sono, Síndrome de avanço da fase do sono, Síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas e Padrão irregular de sono-vigília (Dagan Y, 2002).



Figura 6 – Alterações primárias do ciclo sono-vigília (extraído de Lu BS et al., 2006)

Para a descrição das alterações do ciclo sono-vigília optou-se por utilizar a classificação ICSD-2 (ICSD-2, 2005).

### 1.5.1 Trabalho por turnos

Neste caso as alterações do sono consistem em sintomas de insónia ou sonolência excessiva e ocorrem em relação com o trabalho por turnos. O trabalho é

realizado habitualmente nas horas de sono normais (trabalho nocturno) ou desenvolve-se por turnos que vão alternando de uma forma regular (por exemplo, manhã, tarde e noite) ou irregular.

As queixas surgem através de uma dificuldade em manter uma duração normal do sono quando este ocorre por exemplo de manhã, após um turno de trabalho nocturno.

A duração do tempo total de sono é reduzida habitualmente entre uma a quatro horas. Além disso, subjectivamente, o sono é percebido pelo indivíduo como insatisfatório e não retemperador. O trabalho predominante nocturno encontra-se associado a uma maior dificuldade em iniciar o sono (aumento da latência) e a uma maior sonolência durante o trabalho nocturno surgindo a necessidade por parte destes indivíduos em realizar sestas de modo a conseguirem manter o estado de alerta (AASM, 2005).

A sonolência que surge frequentemente durante o período de trabalho pode originar uma redução das capacidades cognitivas e um maior risco para acidentes.

### 1.5.2 Síndrome de mudança rápida de fusos horários (Jet Lag)

Esta síndrome consiste em vários graus de dificuldade em iniciar ou manter o sono, sonolência excessiva com diminuição subjectiva do estado de alerta, associado a sintomas somáticos (principalmente gastrointestinais) devido a uma viagem rápida através de vários fusos horários.

Neste caso o padrão sono-vigília do indivíduo é normal, no entanto a perturbação resulta do conflito entre o ritmo circadiano normal interno e as exigências do novo fuso horário.

A gravidade dos sintomas irá depender do número de fusos horários percorridos e da direcção de viagem (este ou oeste). Usualmente as alterações do ciclo sono-vigília nestes casos têm a duração de dois ou três dias após chegado ao local de destino. Os sintomas são habitualmente mais duradouros ou intensos quando se viaja para leste, induzindo um avanço na fase do sono. Os indivíduos que, por

razões profissionais, tenham de viajar frequentemente através de diferentes fusos horários podem apresentar sintomas crônicos de alterações do sono idênticos aos observados nos indivíduos que trabalham por turnos (AASM,2005).

### 1.5.3 Síndrome de atraso na fase de sono

Na síndrome de atraso da fase de sono, o episódio major de sono encontra-se atrasado em relação à hora social habitual, resultando em sintomas de insônia ou dificuldade em acordar no horário pretendido.

Após o início do sono ter ocorrido não existe dificuldade em mantê-lo. Tal como se pode observar na figura 6, o horário de sono está atrasado, mas o ritmo circadiano é estável, ocorrendo poucas variações na hora de adormecer e acordar. Verifica-se, portanto, uma incapacidade de ajustar o horário do sono, ao horário correspondente às necessidades sociais e profissionais do indivíduo. Tipicamente existe dificuldade em adormecer antes das 2

a.m. e as 6 a.m., além de surgir também uma enorme dificuldade em acordar de manhã à hora pretendida. A sonolência diurna, principalmente no período da manhã ocorre invariavelmente. Quando não existe a obrigatoriedade de cumprir horários sociais ou profissionais (por exemplo, aos fins de semana ou nas férias) o indivíduo dorme normalmente, mas com um atraso de fase relativo à hora local. Verifica-se nestes casos uma dependência frequente de indutores do sono que habitualmente não são suficientes para mitigar a insônia (AASM, 2005).

### 1.5.4 Síndrome de avanço na fase de sono

A síndrome de avanço na fase de sono é caracterizada por um avanço ou antecipação do sono em relação com o horário desejado. Este quadro resulta numa excessiva sonolência final do dia e numa antecipação do horário de despertar.

Os indivíduos queixam-se de uma incapacidade para se manterem acordados no início da noite, apresentando ainda uma insônia no final da noite, despertando mais

cedo do que o desejado. As rotinas sociais nocturnas ficam afectadas devido ao facto do doente se retirar para dormir mais cedo. Tipicamente o início do sono ocorre entre as 6 p.m. e as 8 p.m., (e não mais tarde do que as 9 a.m.) e o despertar ocorre entre as 1 a.m. e as 3 a.m. (e não mais tarde do que as 5 a.m.) (AASM, 2005).

Esta síndrome tem óbvias consequências sociais, impedindo o indivíduo de uma adequada adaptação aos horários desejados. No caso de tentar forçar a vigília até mais tarde, usualmente esta situação origina uma privação de sono crónica, com sonolência diurna e necessidade de dormir sextas.

### 1.5.5 Síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas

A síndrome de ciclo sono-vigília diferente das 24 horas consiste num padrão irregular crónico de adormecer e despertar, expressando uma dessincronia do relógio biológico interno. Poderá num certo sentido ser considerado uma reminiscência do que é observado em indivíduos colocados em meio experimental, sem pistas ambientais de sincronização do sono. Nestes casos, tipicamente o ritmo circadiano estende-se um pouco para além das 24 horas (AASM, 2005).

Quando estão “em fase” ou sincronizados com o ritmo de sono normal, os doentes podem não ter queixas associadas ao sono e o seu estado de alerta poderá ser normal. Porém, no caso de ocorrer um atraso de fase, surgem as queixas em iniciar o sono e uma incapacidade para se manterem acordados durante várias horas do dia. Ao longo do tempo as queixas e os sintomas associados vão-se intensificando em função da gravidade da dessincronização do relógio biológico interno do indivíduo e o ritmo social normal de 24 h.

Esta síndrome origina uma dificuldade, por parte do doente, em manter compromissos sociais regulares, originando graves problemas laborais, nomeadamente em empregos com horários rígidos.

Verificou-se que esta perturbação do sono observa-se com maior frequência em indivíduos cegos, estimando-se que cerca de 50% tenham perturbações do sono (Sack RL et al., 1992; Lapierre O et al., 1995).

Este achado corrobora a importância da luz como elemento sincronizador do relógio biológico interno (Klein T et al., 1993). Apesar disso, existem casos de cegos que, para além da supressão da melatonina através da luz se encontrar perfeitamente normalizada, não apresentam perturbações do sono. Ou seja, nestes casos, apesar de não existir uma percepção consciente da luz, o subsistema mediador da supressão luminosa da melatonina mantém-se intacto (Czeisler CA et al., 1995).

### 1.5.6 Padrão irregular do ciclo sono-vigília

O padrão irregular do ciclo sono-vigília consiste em episódios variáveis e temporários de padrões de sono e despertar desorganizados. A manifestação clínica pode ser feita através da dificuldade em iniciar ou manter o sono durante a noite, e/ou frequentes sestas diurnas. Neste caso podem dar uma maior ênfase à insónia, já que as sestas diurnas acabam por ser desvalorizadas pelos próprios, devido à necessidade de recuperar do sono não dormido durante a noite (AASM, 2005).

Observa-se nestas situações uma marcada variação dos padrões do ciclo sono-vigília. Num certo sentido acaba por ser uma forma de reminiscência do sono da infância com a diferença dos períodos de sono serem substancialmente mais curtos. Estes indivíduos apresentam alterações cognitivas e sonolência nos intervalos de vigília.

Alterações estruturais no hipotálamo e no relógio biológico circadiano interno foram implicadas na etiologia do padrão irregular do ciclo sono-vigília observado em doentes com demência de Alzheimer (Hoogendijk WJ et al., 1996)

Esta síndrome é provavelmente mais frequente em doentes com défices congénitos de desenvolvimento e disfunções cerebrais degenerativas. Os ritmos biológicos endógenos (endócrinos e temperatura) podem surgir alterados reduzindo as suas amplitudes normais circadianas (AASM, 2005).

Estima-se que a prevalência desta perturbação do sono na população seja rara (Yamadera H et al., 1996). De resto, verifica-se uma associação do padrão irregular

do ciclo sono-vigília em crianças com atraso mental, doentes com demências, traumatismos cranianos, e doentes idosos institucionalizados (Witting W et al., 1990; Dowling GA et al., 2005; Baumann CR et al., 2007; Cotton S & Richdale A, 2006; Honomichl RD et al., 2002).

## 2 OBJECTIVOS

Através deste trabalho pretendeu-se estudar as eventuais alterações dos padrões do ciclo sono-vigília na esquizofrenia. Interessou-nos, portanto, investigar se os doentes com esquizofrenia têm alterações do ritmo circadiano do sono, uma vez que este aspecto pode condicionar a integração socioprofissional e conseqüentemente o prognóstico da doença. Simultaneamente, procurámos investigar a associação entre os padrões do ciclo sono-vigília e a psicopatologia. Para o efeito, estabeleceu-se uma comparação entre doentes com predomínio de sintomas positivos e doentes com predomínio de sintomas negativos, segundo a escala de avaliação psicopatológica PANNS. Pretendeu-se também verificar a existência de uma concordância entre os dados relativos ao sono reportados pelos doentes, (através da escala de Pittsburgh) e os dados obtidos pela actigrafia.

Por último, os resultados deste trabalho, para além de nos poderem dar indicações sobre a existência de eventuais alterações do ritmo circadiano nos doentes com esquizofrenia – complementado a escassa literatura publicada sobre este assunto –, servirão ainda para averiguar uma possível correlação entre a qualidade do sono, a qualidade de vida e a psicopatologia.

### 2.1 Hipóteses a Testar

De acordo com os objectivos anteriormente enunciados, as hipóteses a testar no presente estudo são:

- 1) Existem alterações dos padrões do ciclo sono-vigília nos dois grupos de doentes estudados com esquizofrenia?
- 2) Existem diferenças dos padrões do ciclo sono-vigília entre o grupo de doentes com esquizofrenia com predomínio de sintomas positivos e o grupo de doentes com predomínio de sintomas negativos?



- 3) Verifica-se uma concordância entre os dados do sono referidos pelos doentes e os dados obtidos pela actigrafia?
- 4) Existirá uma correlação entre a psicopatologia, a qualidade do sono e a qualidade de vida dos doentes

### 3 CONCLUSÕES

No presente trabalho pretendeu-se estudar a relação entre os padrões do ciclo sono- vigília e os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia. Para o efeito, num total de 23 doentes estabilizados clinicamente há pelo menos um mês e seguidos em ambulatório, seleccionaram-se duas amostras com o diagnóstico de Esquizofrenia e Perturbação Esquizoafectiva, segundo o instrumento de classificação DSM IV TR.

A primeira amostra (N=11) corresponde a doentes com um predomínio de sintomas positivos, segundo a escala PANNS, enquanto a segunda amostra (N=12) diz respeito a doentes como um predomínio de sintomas negativos, segundo a mesma escala. Ao nível das características sociodemográficas e dos antecedentes psiquiátricos não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos estudados.

Para análise das duas amostras, foram usados os seguintes instrumentos de avaliação: a escala PANNS para avaliar a psicopatologia, a escala Pittsburgh para avaliar a qualidade do sono, a escala WHOQOL-BREF para avaliar a qualidade de vida e a actigrafia (consecutiva por sete dias) para avaliar os ciclos sono-vigília. Recorreu-se ao programa informático SPSS®, versão 15, para as análises estatísticas. Neste caso, optou-se por utilizar o Teste Mann-Whitney para a comparação de amostras e ainda o coeficiente de correlação de variáveis de Pearson.

Perante os dados já apresentados, iremos optar por enquadrar as conclusões deste trabalho procurando responder às hipóteses inicialmente colocadas:

### 3.1 Existem alterações dos padrões do ciclo sono-vigília nos dois grupos de doentes estudados com esquizofrenia?

Atendendo aos resultados apresentados, verificamos que existem alterações dos padrões do ciclo sono-vigília na população estudada. Somos, portanto, levados a concluir que cerca de metade da população estudada (48%) apresentou alterações do ciclo sono-vigília, mais concretamente um padrão irregular do ciclo sono-vigília.

### 3.2 Existem diferenças dos padrões do ciclo sono-vigília entre o grupo de doentes com esquizofrenia com predomínio de sintomas positivos e o grupo de doentes predomínio de sintomas negativos?

Apesar de se terem observado algumas diferenças entre os dois grupos estudados – sendo o grupo com o predomínio de sintomas positivos (grupo 1) aquele que apresentou as maiores alterações do ciclo sono-vigília –, na verdade, elas não foram estatisticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Assim, podemos concluir que não existiram diferenças significativas nos padrões do ciclo sono-vigília entre as duas amostras estudadas.

### 3.3 Verifica-se uma concordância entre os dados do sono referidos pelos doentes e os dados obtidos pela actigrafia?

Uma vez que, pelas razões anteriormente apontadas, o diário do sono não foi considerado como elemento de avaliação, e tendo em conta os resultados obtidos através da escala de Pittsburgh e da actigrafia, somos levados a concluir que existe uma concordância entre os dados do sono referidos pelos doentes e os dados obtidos pela actigrafia.

### 3.4 Existirá uma correlação entre a psicopatologia, a qualidade do sono e a qualidade de vida dos doentes estudados?

Da análise dos dados apresentados, podemos concluir que se observou uma correlação positiva estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre a qualidade do sono e a qualidade de vida. Além deste aspecto, poderemos ainda concluir a existência de uma correlação negativa estatisticamente significativa, entre a psicopatologia e a qualidade de vida (PANNS total, subescala PANNS psicopatologia e subescala PANNS positiva  $p < 0,01$ ; subescala PANNS negativa  $p < 0,05$ ). Por último, verificamos uma correlação estatisticamente significativa, neste caso, positiva, entre a qualidade do sono e a psicopatologia, na subescala PANNS de psicopatologia ( $p < 0,05$ ) e na PANNS total ( $p < 0,01$ ).

No presente estudo cerca de 48% dos doentes ( $N=11$ ) apresentaram alterações do ciclo sono-vigília do tipo irregular, o que é um valor significativo, mesmo tendo em consideração a amostra reduzida ( $N=23$  doentes). Este achado, que no fundo é o mais relevante do presente trabalho, contraria os dados disponíveis que apontam para uma prevalência rara de perturbação do sono na população geral.

Alterações estruturais no hipotálamo e no relógio biológico circadiano interno foram implicadas na etiologia do padrão irregular do ciclo sono-vigília observado em doentes com demência de Alzheimer. Este elemento, juntamente com a elevada prevalência das alterações do sono-vigília detectada na amostra de doentes com esquizofrenia estudada, leva-nos a levantar a possibilidade de existir também na esquizofrenia uma alteração estrutural do relógio biológico, o que reflecte de forma evidente a necessidade de estudos posteriores, neste terreno promissor para a investigação científica.