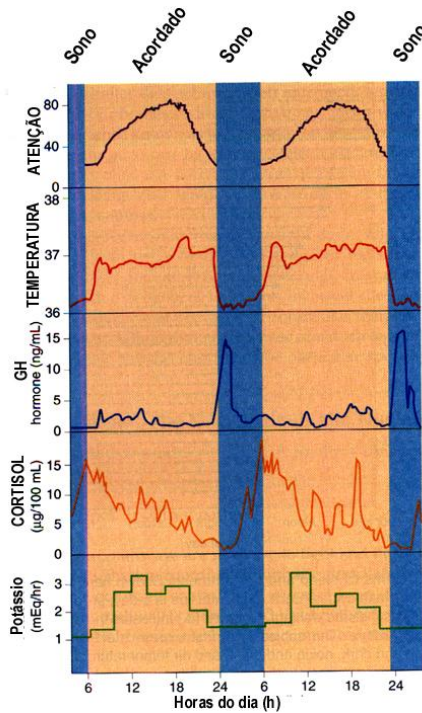


## Ritmos Biológicos

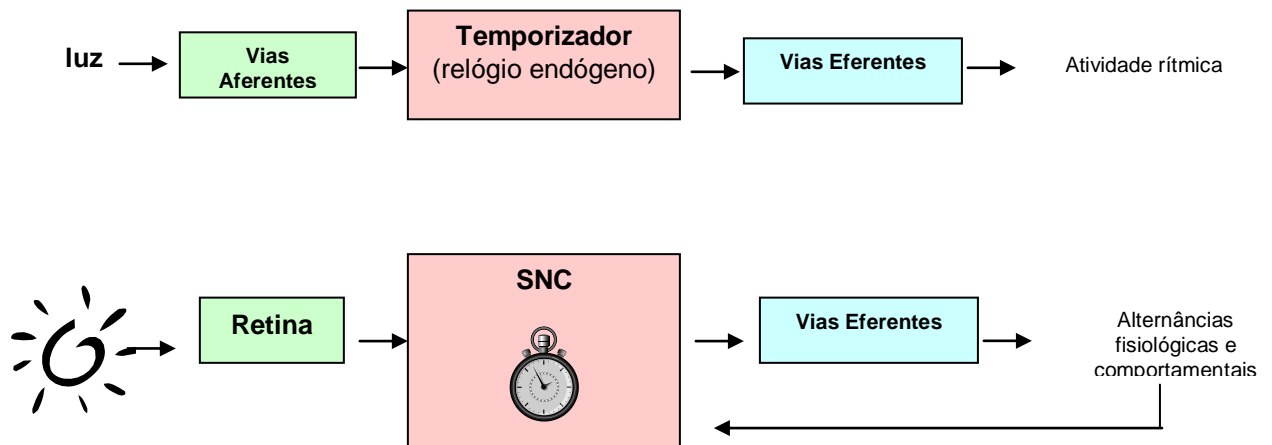


Quase, se não todos os seres vivos apresentam algum padrão rítmico de atividade. Por exemplo, periodicamente, precisamos comer, beber, excretar e dormir. O sono é um fenômeno que se repete diariamente. Os fenômenos que se repetem entre 20 e 28 horas são denominados **ritmos circadianos**. Veja na figura ao lado outros ritmos circadianos além do sono.

Os **ritmos ultradianos** têm periodicidade menor do que 20 horas (p.e. ritmo cardíaco, ritmo respiratório) e os **ritmos infradianos**, periodicidade maior do que 28 horas (p.e. ciclo menstrual, ciclo estral).

Na natureza também encontramos ritmos circadianos como dia-e-noite, ritmos ultradianos como as estações do ano, etc. Será que os ritmos da natureza têm alguma coisa a ver com os ritmos dos organismos? Em *Drosophila sp* foram identificados “genes-relógios” nos fotorreceptores que sintetizam proteínas determinantes das oscilações circadianas como o padrão de atividade locomotora e a eclosão dos ovos. Os vertebrados quando submetidos a total escuridão conservam a ritmicidade circadiana como o ciclo vigília-sono. Será que existe um **relógio biológico endógeno** que comanda o ciclo sono-vigília e outros ritmos? Sim, há um relógio endógeno que funciona em **sincronia** com os temporizadores do meio ambiente. E onde está localizado? Como funciona o relógio biológico endógeno?

## O relógio biológico endógeno



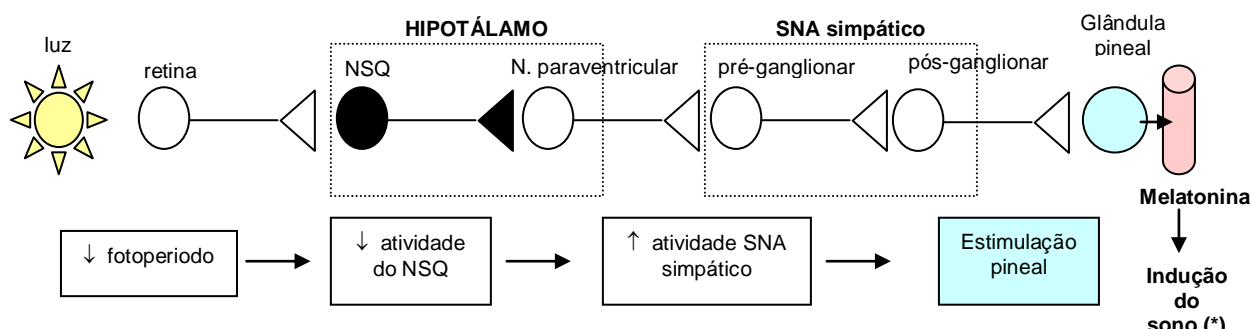
Nos mamíferos o **núcleo supraquiasmático (NSQ)** situado no **hipotálamo** é o relógio biológico endógeno. A retina envia informações luminosas para outras áreas além da área visual primária como para esse núcleo (trato retino-hipotalâmico). Dessa forma, o SNC pode reconhecer as oscilações claro-escuro do meio ambiente (dia-noite). Os neurônios do NSQ são **gabaérgicos** (inibitórios) e fazem conexões com outros **núcleos hipotalâmicos**, como o **proscéfal basal** e o **tálamo** (influenciando comportamento motivado).

Amplas **lesões** do NSQ afetam o decurso normal de vários ritmos e hoje sabemos que esses neurônios apresentam ritmicidade própria, i.e., oscilam espontaneamente (=relógio biológico ou osciladores primários ou marcapassos). O potencial de membrana dessas células apresenta alternâncias espontâneas de despolarização e hiperpolarização e, como conseqüência, salvas regulares de PA.

### Glândula pineal do Epitálamo: o temporizador ultradiano

A **melatonina** que tem o aminoácido triptofano como precursor é sintetizada pela **glândula pineal** quando o fotoperíodo<sup>1</sup> se torna longo. Essa glândula situa-se atrás do tálamo e comporta-se como um temporizador de longo prazo monitorando a duração do fotoperíodo sazonal. Dessa forma, parece orquestrar os ritmos ultradianos como o ciclo ovulatório, a hibernação, etc. E quem controlaria a glândula pineal?

O NSQ faz sinapse com outros núcleos hipotalâmicos como o **núcleo paraventricular** que envia axônios para a medula ao nível de T1 a T2, influenciando os neurônios pré-ganglionares simpáticos. Os neurônios pós-ganglionares, por sua vez, inervam a glândula pineal, cuja atividade resulta na síntese e liberação de **melatonina**. A redução do fotoperíodo durante o outono aumenta o tônus simpático (lembre-se que os neurônios do NSQ são inibitórios) e como conseqüência aumenta gradativamente a melatonina circulante. O aumento de melatonina reduz a função gonadal e a suspende temporariamente a atividade reprodutiva durante o inverno em várias espécies de mamíferos e de aves. Os seres humanos não estão sujeitos aos efeitos sazonais do temporizador externo na determinação do ciclo reprodutivo, entretanto, a redução de luminosidade causa a indução de sono.



## SISTEMAS MODULADORES

A alternância entre os estados de vigília e de sono, à primeira vista, nos dá a impressão de que o sono parece ser um fenômeno passivo, como se estivéssemos sendo desligados passivamente. Esse “desligamento” ou perda temporária da nossa consciência é **ativamente** induzido. Para compreendermos os mecanismos neurais do sono, precisamos conhecer outros circuitos neurais que agem modulando difusamente (amplamente) o SNC. Além de circuitos neurais específicos (sensorial e motor), o SNC possui conexões nervosas amplamente espalhadas que “ligam” e “desligam” várias regiões do cérebro ao mesmo tempo. De fato, quando adormecemos, o fazemos de uma única vez: os vários circuitos, visual, auditivo, olfativo, motor, etc. não são “desligados” um a um. Isso sugere que deve existir um **sistema atenuador/ativador** geral de todo o sistema nervoso central. Graças à atividade desse sistema, o nosso estado de consciência e o desempenho comportamental podem variar ao longo de um dia: acordados, podemos estar bastante dispostos e atentos fazendo inúmeras atividades. Logo estamos menos atentos e com menos movimentos, quase sonolentos e jogados numa poltrona com uma preguiça danada. Em seguida os olhos se fecham e começamos a dormir.

<sup>1</sup> **Fotoperíodo:** duração efetiva do dia que varia conforme a latitude e a estação do ano

\* a melatonina é muito utilizada para facilitar a adaptação ao “jet-lag” (mudanças de fuso horário)

No SNC, mais precisamente na **formação reticular**, em núcleos específicos do tronco encefálico e do prosencéfalo basal, há coleções de neurônios exercendo **funções moduladoras** (atenuação/ativação) de amplas regiões do cérebro, cada qual através de um NT específico. Coletivamente esses neurônios formam o **sistema difuso de modulação** e possuem muitas características comuns:

- 1) A grande maioria dos neurônios tem origem no tronco encefálico;
- 3) Cada neurônio influencia uma grande quantidade de células pós-sinápticas em diferentes regiões do SNC
- 4) Os NT são liberados no fluido extracelular ao invés de numa fenda sináptica;
- 5) Os receptores dos NT são metabotrópicos
- 6) A velocidade de transmissão nervosa é muito baixa

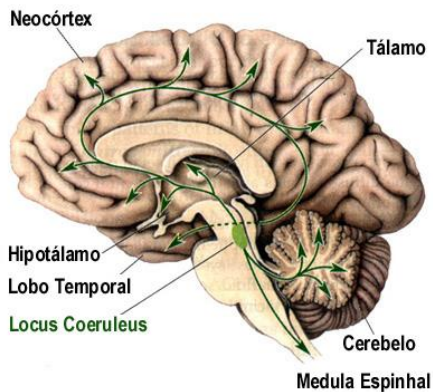
Os principais sistemas de modulação são os neurônios que liberam **Noradrenalina (NE)**; **Serotonina (5-HT)**; **Dopamina (DA)**, **Acetilcolina (Ach)** e **Histamina (His)**. Com a projeção desses neurônios é bastante difusa, a atividade de um determinado sistema cria, vamos dizer assim, um **microclima neuroquímico** mais noradrenérgico ou mais serotoninérgico, ou mais colinérgico, conforme a situação. O balanço geral dos vários NT desse sistema de modulação afetaria o estado de excitabilidade dos neurônios corticais e regularia o estado de consciência e a atividade comportamental.

A tabela a seguir ilustra os sistemas difusos cada qual com o seu tipo de NT e as ações exercidas nos alvos de inervação. A letra indica o NT e os números, a localização dos grupos de neurônios: os n<sup>o</sup> mais baixos indicam níveis mais caudais e os mais altos, níveis mais rostrais (exceção para a acetilcolina).

Tabela de NT do sistema de modulação difuso e suas ações. Extraído de “Cem bilhões de neurônios”

NT	Classif.	Equivalência anatômica	Projeção	Função
<b>NORADRENALINA</b>	A1	Núcleo ambíguo	Ascendente (hipotálamo)	Modulação cardiovascular e endócrina
	A2	NTS e n. dorsal do Vago	Ascendente (hipotálamo)	Modulação cardiovascular e endócrina
	A3	FOR bulbar	Ascendente (hipotálamo)	Modulação cardiovascular e endócrina
	A4 e a6	<i>Locus ceruleus</i>	Ascendente (todo prosencéfalo e mesencéfalo)	Modulação da excitabilidade cortical e subcortical; regulação do ciclo vigília-sono
	A5 e a7		Descendente (bulbo medula) Descendente (medula)	Controle do tônus muscular
<b>DOPAMINA</b>	A8, A9 E A10	Sub negra e área tegmentar ventral	Ascendente (núcleos da base e regiões límbicas)	Coordenação motora, modulação emocional e comportamento motivado.
	A11 a A15	Hipotálamo	Local (infundíbulo e hipófise) Descendente (medula, coluna intermédio lateral)	Controle neuroendócrino e regulação do SNA simpático
	A16	Bulbo olfatório	local	?
	A17	Retina	local	Modulação da adaptação retiniana
<b>SEROTONINA</b>	B1 A B3	Núcleos da rafe bulbar	Descendente (medula, coluna intermédio lateral)	Regulação do SNA simpático
	B4	Núcleos magnos da Rafe	Descendente (medula, coluna dorsal)	Modulação nociceptiva
	B5 A B9	Núcleos da rafe pontina e mesencefálica (PAG)	Ascendente (todo o prosencéfalo)	Modulação da excitabilidade cortical e subcortical
<b>ADRENALINA</b>	C1	Núcleo ambíguo	Ascendente (Hipotálamo) Descendente (medula, coluna intermédio lateral)	Regulação do tônus vasomotor simpático e controle cardiovascular
	C2	NTS	Ascendente (N. parabranchial)	Modulação da motilidade GI
<b>ACETILCOLINA</b>	Ch1 a Ch4	Area septal, N. da banda diagonal e N. de Meynert	Ascendente (todo o córtex cerebral) Descendente (tronco cerebral)	Modulação da atividade cortical e da memória
	Ch5 a Ch6	N. pontinos rostrais e FOR mesencefálica	Ascendente (mesencéfalo e diencéfalo) Descendente (bulbo)	Manutenção da vigília, iniciação do sono paradoxal.
<b>HISTAMINA</b>	E1 a E5	N. tubero-mamilar do HP	Ascendente (todo o prosencéfalo)	Manutenção da vigília, alerta comportamental
			Descendente (bulbo)	

#### SISTEMA DA NORADRENALINA



#### Locus coeruleus noradrenérgicos

**Grupo bulbar**, dividido em dois grupos:

- a) **grupo ventral**: associados ao núcleo ambíguo
- b) **grupo dorsal**: associados ao NTS, ao núcleo dorsal do vago e da FOR

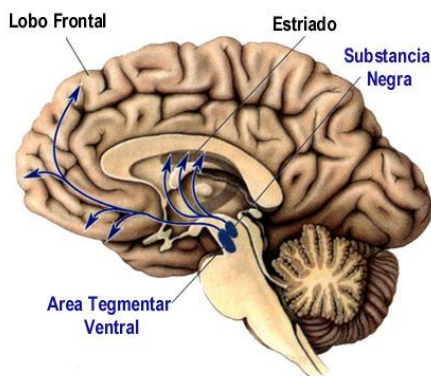
Ambos projetam-se para o hipotálamo e fazem parte do controle das funções cárdio-vasculares e endócrinas.

**Grupo reticular pontino do lócus ceruleus** uma parte projeta-se para a medula tóraco-lombar e participa na modulação dos reflexos autonômicos e a outra para amplas projeções no córtex cerebral participando do ciclo vigília-sono.

Em modelos animais, estímulos novos, inesperados e que não sejam nociceptivos são fontes de ativação deste sistema, especialmente naqueles contextos em que nos encontramos em vigília. Quando esse sistema é ativado o córtex sensorial torna-se mais responsivo e nos coloca em estado geral de alerta e atenção dirigida a uma determinada fonte de estímulo. Acreditamos que este sistema torna a integração sensório-motora mais rápida e eficiente, facilitando o processamento neural. Sua destruição causa coma.

#### Sustância Negra e Área Tegmentar Ventral dopaminérgicos

#### SISTEMA DA DOPAMINA



Os neurônios dopaminérgicos são bastante diversificados.

**Substancia negra do mesencéfalo**: projeta-se para os núcleos da base e regulam a motricidade somática

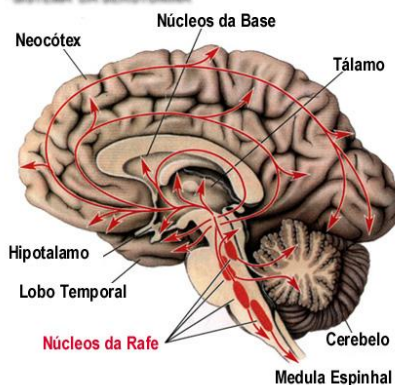
**Área tegmentar ventral** tem projeções para o prosencéfalo límbico e modula o humor.

**Hipotálamo**: projeta-se localmente para a eminência media, a neurohipófise (controle endócrino) e a medula tóraco-lombar (controle dos neurônios pré-ganglionares simpáticos).

**Bulbo olfatório** e **retina** (participação no processamento sensorial).

#### Núcleos da Rafe serotoninérgicos

#### SISTEMA DA SEROTONINA

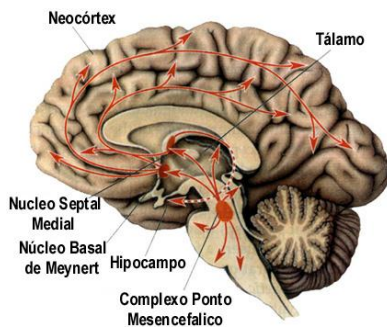


Os **neurônios mais caudais** têm projeção descendente e controlam o SNA simpático e da modulação dos neurônios de segunda ordem da via da dor;

Os **neurônios mais rostrais** são essenciais para a regulação do ciclo vigília-sono e ainda participam da modulação do comportamento motivado e das emoções. Esses se misturam à substância cinzenta periaquedutal (PAG) uma importante área relacionada também com as emoções.

## Sistema colinérgico do complexo prosencefálico basal e do tronco encefálico

### SISTEMA DA ACETILCOLINA



### Complexo prosencefálico basal

**Núcleos de Meyert** (principal inervação colinérgica do neocórtex). A degeneração desses núcleos está associada com a doença de Alzheimer:

**Núcleo septal medial** (com projeção para o **hipocampo**).

**Complexo ponto-mesencefálico-tegmentar** atua no **tálamo dorsal** onde junto com o sistema noradrenérgico e serotonérgico regulam a excitabilidade dos reles sensoriais deste núcleo.

O sistema colinérgico participa na regulação do nível de excitabilidade cortical durante o alerta e no ciclo sono-vigília.

### Sistema histaminérgico

Os neurônios que sintetizam **His** situam-se no **hipotálamo**. Tem projeções ascendentes e descendentes e participam da manutenção do estado de vigília, como será visto adiante. É fato conhecido de que os medicamentos anti-histaminérgicos induzem sono.

## CICLO VIGÍLIA-SONO

**Vigília:** estado em que uma pessoa responde facilmente aos estímulos sensoriais ambientais e comporta-se ativamente manifestando padrões locomotores e expressões cognitivas. A postura é muito dinâmica e muda constantemente apoiada em tônus muscular bastante variável.

**Sono:** estado de consciência complementar ao de vigília que proporciona repouso, durante o qual ocorre a suspensão temporária da atividade perceptivo-sensorial e motora voluntária. Neste estado a pessoa fica com elevado limiar de resposta aos estímulos ambientais (não é fácil acordar alguém) e apresenta atividade motora reduzida (não se locomove).

Durante o sono o indivíduo está inconsciente e as pesquisas são realizadas monitorando-se parâmetros fisiológicos como:

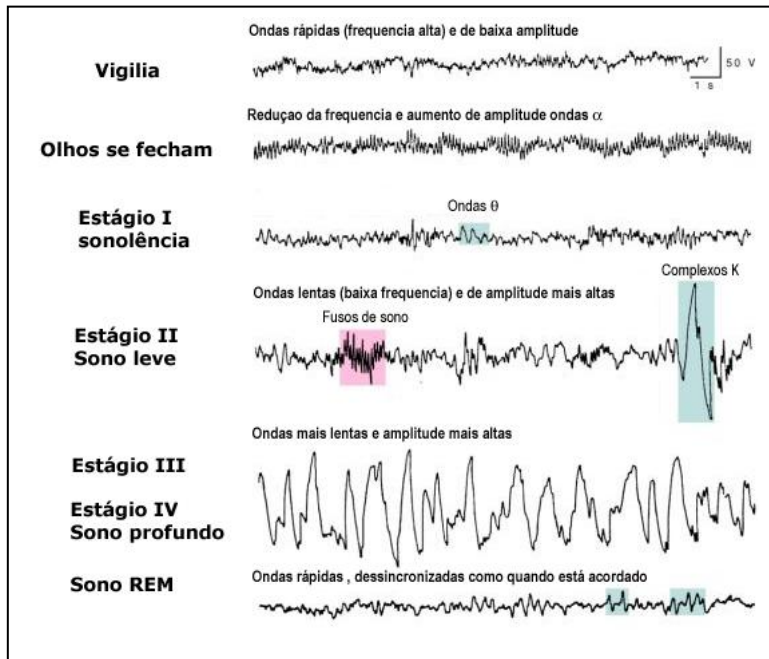
- Atividade cerebral, através da **eletroencefalografia (EEG)**;
- Tônus muscular cervical (**eletromiografia; EMG**) e os movimentos oculares (**eletro-oculograma; EOG**)
- Parâmetros viscerais cardíacos e respiratórios

Antes de continuarmos veja no **APÊNDICE**, como os registros eletroencefalográficos (EEG) são obtidos e o que nos informam.

Quando estamos acordados e atentos o EEG apresenta amplitude baixa e frequência em torno de 14Hz e a medida que vamos ficando sonolentos a frequência vai diminuindo e a amplitude das ondas, aumentando.

### Fases do Sono

O sono está longe de ser um fenômeno homogêneo. Assim como a nossa atenção varia ao longo do dia, o sono apresenta **diferentes estágios** cuja facilidade com que somos despertados varia. Os estágios do sono foram identificados conforme os padrões do EEG levando-se em consideração a frequência e a amplitude das ondas cerebrais. Na prática o sono é dividido em **sono de ondas lentas** (maior parte do sono) e **sono paradoxal**.



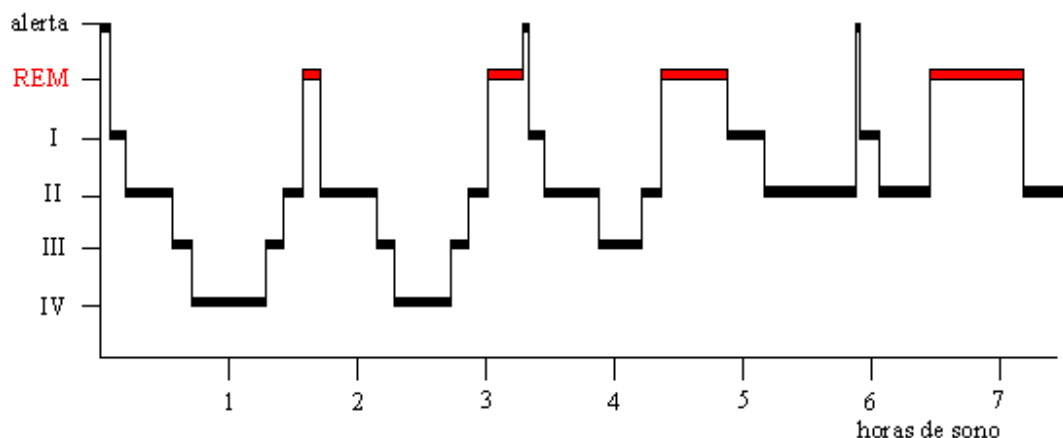
Quando estamos relaxados e de olhos fechados (**vigília descontrainda**) predominam ondas eletroencefalográficas rápidas (frequência baixa) e de baixa amplitude chamadas **ondas  $\alpha$** . O sono começa tecnicamente quando a frequência de ondas  $\beta$  começa a diminuir e sentimo-nos sonolentos, ou seja, quando entramos no primeiro estágio do sono (Estágio I). À medida que o tempo vai passando, as ondas do EEG tendem a ficar progressivamente mais lentas, sincronizadas e com maior amplitude. O sono de ondas lentas é classificadas em 4 estágios.

**Estágio 1:** fase inicial do sono, dura cerca de 5 minutos (5% do tempo total de sono) é muito leve. No EEG predominam as **ondas  $\alpha$**  e o indivíduo está subconsciente, ie, com estado de consciência baixo; responde a perguntas mas não se lembra do que disse ou ouviu. A atenção está bastante reduzida e quando estimulado, desperta com sobressalto.

**Estágio 2:** ainda é um sono leve e dura de 10 a 20 minutos no primeiro ciclo de sono; (50% do tempo total de sono). O EEG mostra **fusos de sono** e ocasionalmente **complexos K**, ondas bifásicas de grande amplitude. O estado da atividade motora é semelhante à fase 1.

**Estágios 3 e 4:** o sono já é profundo e dura de 20 a 40 minutos no primeiro ciclo de sono (20% do tempo total de sono). Os fusos de sono são interrompidos por **ondas  $\delta$**  que são lentas e de grande amplitude.

À medida que o sono atinge o estágio IV vai ficando mais difícil de despertar a pessoa. O sono de ondas lentas parece estar particularmente delineado para o repouso. O tônus muscular está reduzido e o movimento do corpo é mínimo. Ocorrem reduções da temperatura corporal e do consumo de oxigênio (redução do metabolismo) e aumento da atividade parassimpática. A presença de ondas lentas e de grande amplitude indica que os neurônios corticais estão sincronizados e as entradas sensoriais externas estão "funcionalmente" bloqueadas para o córtex.



Gradativamente, o sono passa do estágio 4, 3 para o 2 seguidos de um episódio bastante especial onde o EEG se torna semelhante ao do indivíduo acordado, ou seja, totalmente dessincronizado. A esse episódio do sono que se repete umas 4 a 5 vezes durante uma noite de sono chamou-se **sono paradoxal**. O termo paradoxal justifica-se, pois além das ondas do EEG ficarem dessincronizadas, os olhos, mesmo com as pálpebras fechadas, se movem rapidamente (REM = *rapid eyes movements*) enquanto o restante da musculatura esquelética mantém-se totalmente atônico. Por isso esse sono é chamado também de sono REM. Assim, mais ou menos 70 a 90 min depois do início do sono ocorre o primeiro episódio de sono REM (durando de 5 a 15 minutos). A figura mostra que à medida que se aproxima a hora de despertar, a duração do sono REM aumenta e não ocorrem mais os estágios 3 e 4.

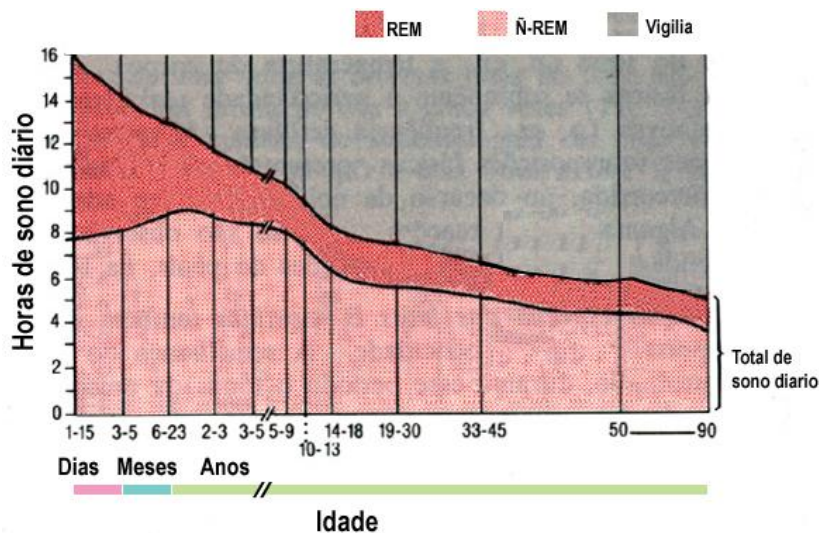
Durante o sono REM ocorrem os **sonhos**, aumentos do metabolismo das células nervosas e da atividade simpática. Relatamos o sonho como sendo experiências sensoriais vívidas, porém muitas vezes bizarras e ilógicas. Nos episódios de sono REM ocorrem alterações de atividades viscerais como o pênis e o clitóris ficarem ingurgitados e eretos, mas sem que o sonho tenha necessariamente conteúdo sexual.

A duração total do sono varia conforme a idade assim como a duração do sono REM: na criança pode representar 80% e no adulto, de 25 a 30% e no idoso podendo chegar a 10 a 15%.

### Quanto tempo devemos dormir?

A média de duração para adultos está entre 7 e 8,5 horas por noite mas há diferenças individuais: algumas pessoas dormem apenas de 4 a 5 horas por noite, outras de 9 a 10 horas. O importante é a qualidade do sono natural de cada indivíduo, isto é, ao acordar sentir-se restabelecido fisicamente e psicologicamente, não importando a duração total do sono.

As pessoas que demoram para “pegar no sono” ou que despertam muitas vezes durante o sono podem estar sofrendo de **insônia**. Por outro lado há os que dormem com facilidade, mas sofrem com a privação de sono seja porque o sono é interrompido periodicamente (plantonista, os roncadores, etc) ou porque não dormiu o total de sono que lhe é natural (como devido às baladas, etc.). A privação de sono leva à fadiga, cansaço, distúrbios de humor e desconforto social.



Faça um teste para ver se você é um insone ou não.

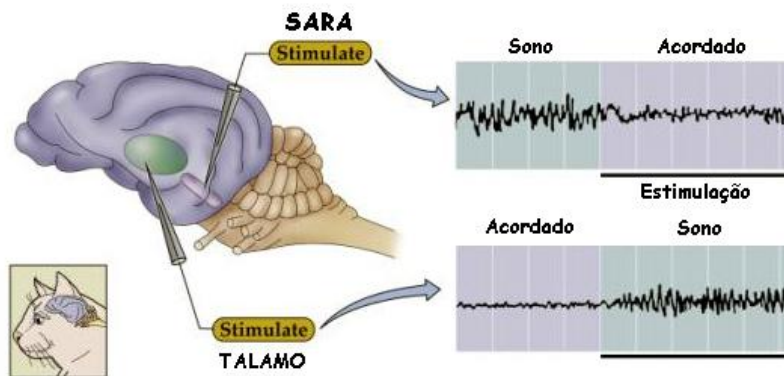
<http://www.virtual.epm.br/material/tis/curr-bio/trab2000/sono/teste.htm>

Viste [http://www.sono.org.br/sn\\_insonia.html](http://www.sono.org.br/sn_insonia.html)

### Mecanismos neurais do Sono

Já vimos que a atividade do córtex é controlada por pequenos grupos de neurônios moduladores situados mais profundamente no encéfalo. Esses grupos de neurônios ativam o

córtex alterando o seu nível de excitabilidade e regulando o fluxo de informações sensoriais. As evidências de que o tronco encefálico possui populações de neurônios envolvidos com a regulação do ciclo sono-vigília são baseados em dados de lesão, estimulação e registros de atividade elétrica em diferentes estados do sono.



Gatos experimentalmente lesionados na altura da medula e do tronco (preparação chamada **encéfalo isolado**) dormem e acordam, apesar da paralisia!. Já os gatos com lesões transversais no meio do mesencéfalo (**cérebro isolado**) apresentam coma permanente, isto é, jamais despertam. Esses dados sugerem que o tronco encefálico possui

circuitos neurais responsáveis pela alternância entre os estados de vigília e de sono. De fato, quando gatos adormecidos são estimulados na formação reticular por meio de eletrodos acordam imediatamente. Já a estimulação em regiões do tálamo põe os gatos para dormirem.

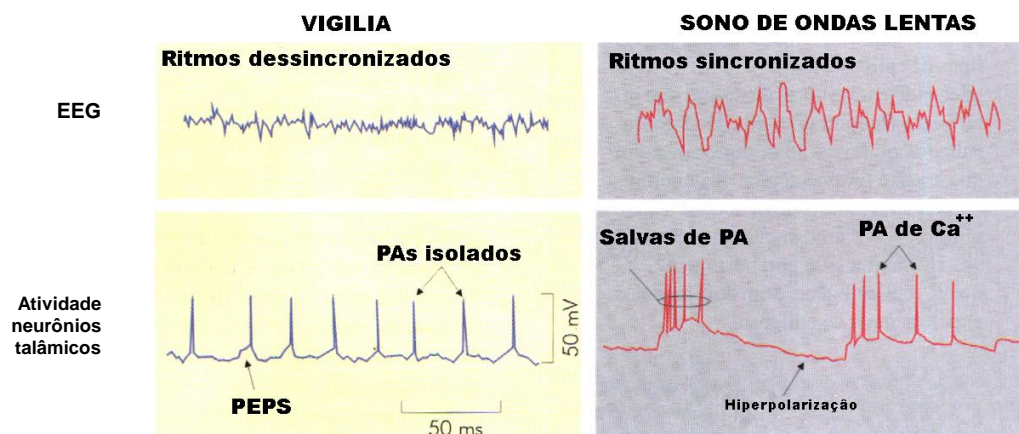
## O tálamo e o ciclo sono-vigília

Os núcleos tálamo que tem projeção no córtex comportam-se de duas maneiras:

- modo de transmissão**, é típico do estado de vigília e
- modo de disparo em salvas**, típico do estado de sono

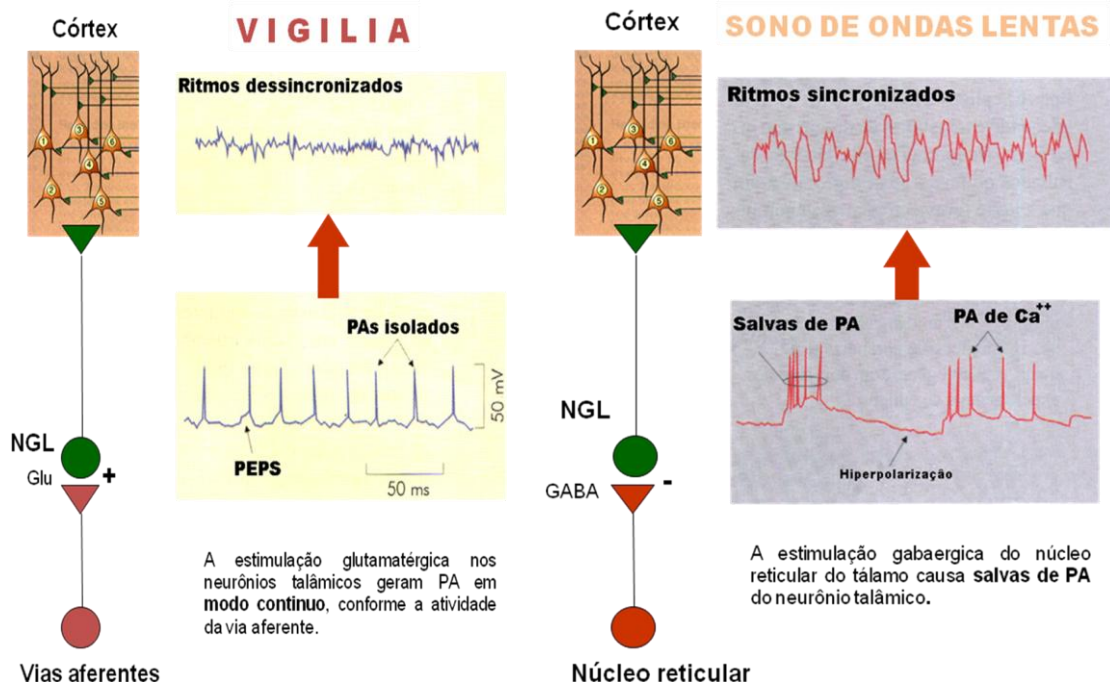
No **modo de transmissão** os relés tálamo-corticais respondem continuamente aos estímulos do ambiente e essa via encontra-se extremamente facilitada (potencial de membrana mais próximo do limiar) por meio de sinapses excitatórias glutamatérgicas: é o que esperamos para um indivíduo que está acordado. Assim, durante a vigília os dendritos dos neurônios corticais são maciçamente bombardeados por aferências talâmicas, tornando o EEG bastante dessincronizado (ondas rápidas e de baixa amplitude) ou seja, várias áreas corticais estão em operação.

No modo de disparo **em salvas**, os relés tálamo-corticais estão inexcitáveis (hiperpolarizados). Acontece que esses neurônios talâmicos possuem **canais de  $Ca^{++}$  voltagem-dependentes**, mas quando há hiperpolarização da membrana. (durante a vigília, quando a membrana está mais excitável esses canais estão silenciosos). Quando são hiperpolarizados, passam a disparar potenciais em salva, sincronizam o EEG e estaremos dormindo.



Em cima, o EEG correspondente ao de vigília e de sono de ondas lentas. Embaixo, o padrão correspondente de atividade dos neurônios talâmicos.

A figura abaixo mostra como os neurônios talâmicos atuam sobre o córtex durante a vigília (dessincronizando o EEG) e o sono (sincronizando o EEG).



V

O mecanismo pelo qual ocorre a hiperpolarização dos neurônios talâmicos não está ainda claro, mas acredita-se que ocorra uma diminuição generalizada na taxa de disparo dos neurônios de modulação difusa do tronco encefálico afetando a excitabilidade.

No tálamo, além de neurônios relês há neurônios do **núcleo reticular** (GABAérgicos) que fazem sinapse inibitória com os demais neurônios relês do tálamo. Sob a ação do sistema de modulação difuso colinérgico, os neurônios gabaérgicos reduzem a excitabilidade dos neurônios talamo-corticais e esses passam a disparar em salvas, lentificando e sincronizando as ondas do EEG.

Durante a vigília, esse sistema está inoperante e somos mantidos acordados graças a atividade do **sistema ativador reticular ascendente (SARA)** responsável pela dessincronização do EEG e pelos **neurônios histaminérgicos do hipotálamo posterior** e do **núcleo tubero-mamilar**. Quando esses núcleos são destruídos causam coma e a sincronização do EEG; se forem estimulados, causam efeitos opostos. É por isso que as drogas anti-histamínicas (contra a alergia) induzem o sono.

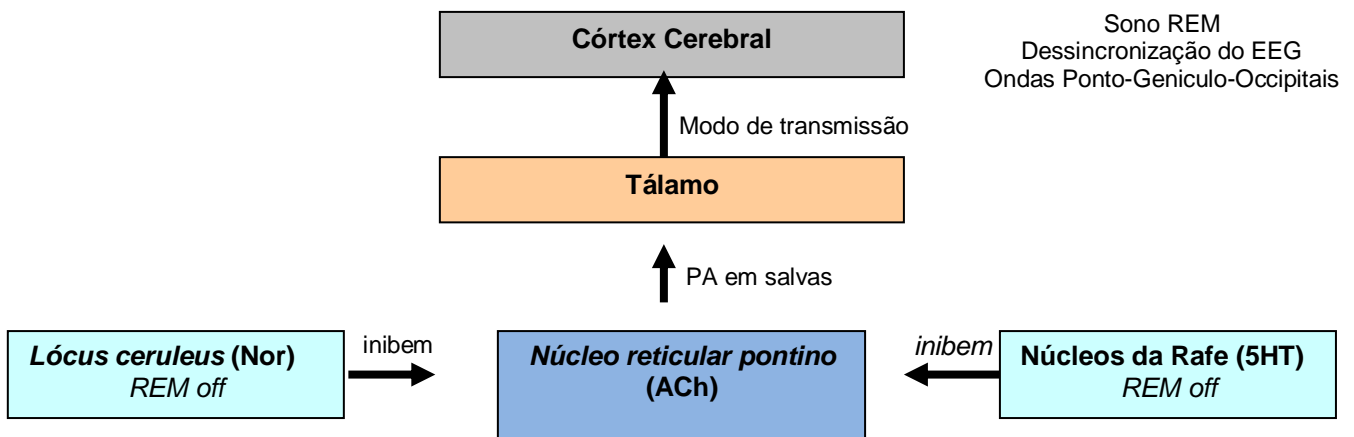
Bom, se há sistemas que nos mantêm vigis como funcionam os que nos fazem dormir? O sistema de modulação histaminérgico (hipotálamo posterior) que nos ajuda a ficar acordados recebe inervação inibitória GABAérgica do **hipotálamo anterior** que induz à sincronização do EEG. O **sono de ondas lentas** é causado pelo bloqueio das vias histaminérgicas, ativação do sistema de modulação colinérgico e mudança de atividade dos neurônios tálamo-corticais ao modo de disparo em salvas. O sistema colinérgico é susceptível à temperatura. Talvez por esse motivo, sintamos sono durante a febre. Ao mesmo tempo, a atividade medular é regulada: inibição dos motoneurônios do corno anterior e da coluna intermédio lateral (simpático).

Não sabemos, no entanto, o que dispara todo o processo... O NSQ estaria envolvido, mas de que forma? E a produção de melatonina, como estaria integrada ao processo?

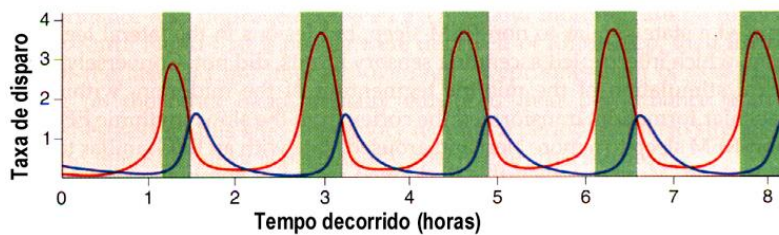
## Sono Paradoxal

Passados cerca de 1 hora e meia após o início do sono sincronizado, ocorre o **sono paradoxal** que dura uns 20 minutos e tem esse nome porque o indivíduo continua dormindo, mas as ondas do EEG se tornam dessincronizadas, como se fossem de vigília. Ocorrem ainda episódios de movimentos oculares rápidos e por isso, chamado de sono-REM (*rapid eyes movements*). Os episódios de sono-REM se repetem a cada 90 minutos.

Os **núcleos pontinos reticulares colinérgicos** são os responsáveis pelo sono REM: animais com lesão bilateral nesses núcleos dormem um sono **sem** ondas dessincronizadas. Acredita-se que durante o sono paradoxal, esses núcleos reticulares (como os neurônios talâmicos) disparam em salvas enquanto os neurônios tálamo-corticais disparam no modo de transmissão, principalmente nas áreas occipitais e em regiões límbicas.



No sono paradoxal, o microclima predominante no SNC é colinérgico. Farmacologicamente há evidências para essa afirmação: drogas pro-aminérgicas e anti-colinérgicas eliminam o sono paradoxal.



O gráfico ilustra uma noite de sono. As barras verdes indicam os episódios de sono-REM; linha vermelha indica a frequência de disparo das células colinérgicas (células REM-on da FOR pontina) e em azul, as atividades das células REM-off, ou seja,

dos neurônios noradrenérgicos e serotoninérgicos que só aumentam no final do sono-REM. Podemos dizer que durante o sono sincronizado predomina um microclima serotoninérgico e noradrenérgico.

Durante o sono-REM observa-se uma intensa atonia muscular causada pela inibição dos motoneurônios medulares proximais impedindo que o indivíduo saia andando enquanto dorme. Porém, não são impedidos os movimentos oculares rápidos, dos membros distais, faciais. Além dessas alterações somáticas, observa-se mudança drástica nos parâmetros viscerais (FC, FR, etc.). Quando as pessoas são despertadas durante o sono REM relatam experiências oníricas carregadas de emoções, ao contrário de quando despertadas durante o sono sincronizado.

Resumindo, o sono paradoxal é iniciado pelo bloqueio de neurônios modulares aminérgicos (locus cerúleo e núcleo da rafe) e mantido pelo sistema colinérgico.

### Como despertamos?

Há duas maneiras: uma é ser despertado por estímulos externos mais intensos (sons, estímulos táteis, luz intensa) que ativará o SARA e dessincronizará o córtex. A outra é despertar espontaneamente e, nesse caso, acredita-se que na transição entre o sono paradoxal e a vigília, o **lócus ceruleus** deve dessincronizar ainda mais as ondas corticais.

### O quanto necessitamos dormir diariamente?

A duração total do sono diário varia com a idade e com o indivíduo. A necessidade de sono REM inicia-se já na vida intra-uterina como observado em bebês nascidos prematuramente. O tempo total de sono diário e a quota de sono REM diminuem com a idade. Ocorrem, entretanto muitas diferenças individuais quanto a duração de sono total diário, bem como, em que período dia é mais adequado dormir. Na literatura há registros de que os tempos totais de sono podem variar de 5 a 10 horas diários com uma média de 7,5 horas. A qualidade do sono está mais relacionada em como você acorda e se comporta durante o período de alerta e não com a duração de sono. Em que faixa você se encontra?

Além da idade e das diferenças individuais, a arquitetura do sono pode ser afetada por efeitos conturbações emocionais, drogas (álcool, drogas estimulantes, anestésicos gerais, etc.) e privações forçadas de sono.

### Função do sono

Todos os mamíferos, aves e répteis parecem dormir, mas apenas os primeiros apresentam a fase de sono REM (o que não quer dizer que os demais vertebrados não sonham). Entre os mamíferos, a duração do sono varia amplamente: 18 horas em morcegos e gambás e 3 horas em cavalos e girafas!!

Há duas principais teorias:

- 1) **Teoria da Restauração:** estar quieto em repouso não tem os mesmos efeitos de uma noite sono e os efeitos da privação de sono atestam que dormir é uma necessidade biológica do organismo. Então o que restauramos? Não sabemos ao certo, mas a identificações dos padrões de atividade típicas que ocorrem durante o sono sugerem fortemente que determinados circuitos nervosos devem ser poupados durante determinado período a circadianamente.

Os **efeitos da privação** do sono indicam que os prejuízos são grandes:

- Queda na atenção
- Bloqueio para aprender tarefas motoras
- Mudanças de percepção do estado emocional
- Diminuição na memorização
- Agressividade (privação específica do sono REM)

- 2) **Teoria da Adaptação.** Esta teoria está associada com vários mecanismos adaptativos: relação presa-predador, mecanismos de conservação de energia.

Resumindo, os três estados funcionais do cérebro podem ser identificados na seguinte tabela:

	Acordado	Sono não-REM	Sono REM
<b>EEG</b>	Voltagem baixa, ondas rápidas	Voltagem baixa, ondas lentas e sincronizadas	Voltagem baixa, ondas rápidas
<b>Sensação</b>	Vivida Gerada por estímulos externos	Vago (sono leve) Ausente (sono profundo)	Vivida Gerada por estímulos internos
<b>Raciocínio</b>	Lógico e progressivo	Lógico e repetitivo	Vivido, lógico e bizarro
<b>Movimento</b>	Contínuo e voluntário	Ocasional e Involuntário	“Paralisia muscular”
<b>REM</b>	Frequente	Raro	Frequente

## Fatores que promovem (facilitam) o SONO

**Dipeptídeo Muramil:** sintetizado por bactérias. Esta substância estimula a febre e as células do sistema imune.

**Interleucina-1**, produzida pelo cérebro, gliócitos e macrófagos estimular o sistema imune.

Esses fatores promotores do sono não são seguramente os indutores primários do sono, mas parece indicar que sono e estimulação do sistema imune são formas de combate às infecções.

**Colecistocinina (CCK).** Considerando que ela é liberada em grande quantidade após as refeições, sugere-se que seja responsável pela sonolência pós-prandial.

**Substância S** ("sleep substance"), e foi detectado em cabras mantidas em vigília por longos períodos. Após o que, retirou-se o líquido que foi injetado em cabras ativas, induzindo o sono. Esta substância, de PM de 500 daltons, seria produzida progressivamente e, quando o indivíduo está privado de sono por muito tempo (70 horas), atingindo níveis suficientes para agir como hipnótico. No ciclo normal não atingiria níveis suficientes.

**Melatonina.** Administrada, ela tem efeito direto sedativo-hipnótico, sem efeitos colaterais. Doses reduzidas, equivalentes às produzidas pelo organismo, podem repor os níveis hormonais e regularizar os ciclos de sono. Parece ter uma ação mais eficiente sobre o sono paradoxal. Tem sido utilizada para combater o "jet lag" (diferenças no fuso horário, nas viagens), que desorganiza o sono.

## Desordens do sono

**Insônia.** Pelo menos 10% da população apresenta insônia crônica, ou seja, dificuldade para dormir. Muitas são as causas e entre eles incluem inquietações obsessivas e rumações, fatores ambientais tais como troca de turno no trabalho, álcool ou abuso de drogas, dor crônica, dores crônicas. Como consequência o indivíduo fica privado de sono.

**Apnéia do sono.** Geralmente, decorrente da obstrução intermitente das vias aéreas superiores e é mais comum no homem de meia idade. Pode estar associada com a obesidade, um pescoço curto, uma faringe pequena, hiperglossia, micrognatia ou deformações do septo nasal. Acompanha uma história de ronco excessivo e os episódios duram de 10 a 180 segundos e os movimentos do tórax e abdome ficam proeminentes, e terminam com engasgo ou sufoco nasal. Os episódios são mais evidentes durante o sono REM, provavelmente por causa da atonia. Podem estar associados a problemas cardiovasculares, principalmente bradicardia, levando ao risco de morte súbita ou hipertensão pulmonar crônica.

A apnéia do sono, usualmente manifesta-se como uma excessiva sonolência durante o dia, pois causa dificuldades em iniciar ou manter o sono em seus ciclos normais.

**Narcolepsia** manifesta-se como um desejo irresistível de dormir, geralmente em situações inesperadas como durante uma refeição, ou enquanto a pessoa está de pé. A pessoa dorme menos que 30 minutos. Inicialmente o sono noturno não é afetado, porém, é progressivamente perturbado, com a evolução da doença. Não se conhecem as causas desse problema.

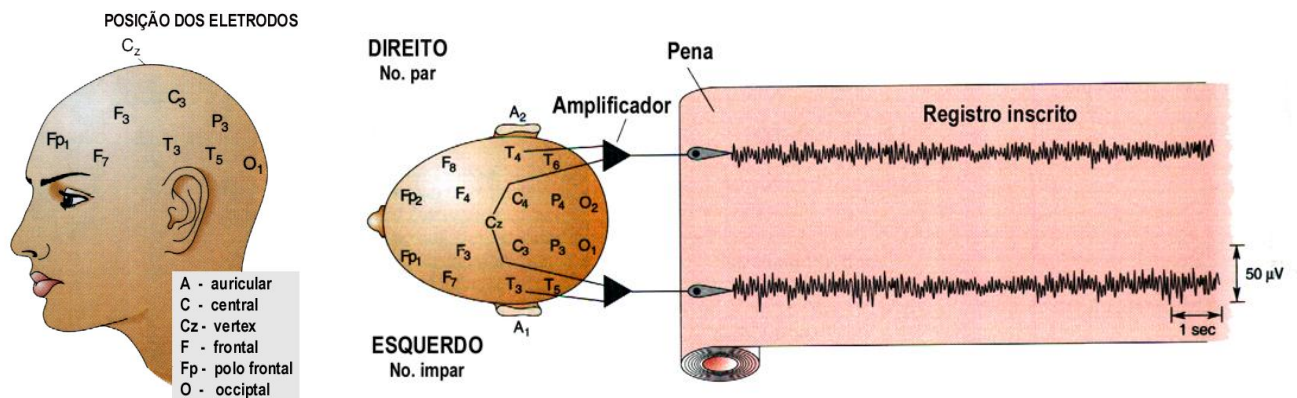
**Terror noturno.** Considerada uma forma severa de sonambulismo. O paciente geralmente se levanta e olha aterrorizado, com vocalização forte, alterações autonômicas como sudorese, taquicardia e midríase. São difíceis de ser acordados e têm pouca lembrança do ocorrido, embora relatem uma vaga cena de medo.

## APÊNDICE

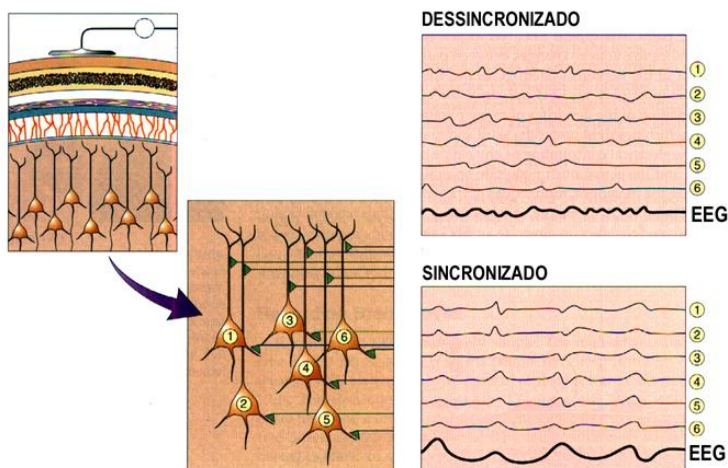
### Atividade Elétrica Cerebral

**Eletroencefalograma (EEG):** ao contrário do estudo de uma única célula nervosa, a EEG baseia-se no registro da atividade coletiva de uma grande população de neurônios. Em 1929, Hans Berger obteve tais registros e observou que a atividade elétrica cerebral era muito diferente durante os estados de **sono** e de **vigília**. Atualmente o EEG é uma importante ferramenta diagnóstica e na pesquisa sobre os mecanismos do sono.

### Método de Registro das Ondas Cerebrais



O método não é invasivo e totalmente indolor. São fixados vários eletrodos sobre o escalpo em posições padronizadas (fixas). Os sinais captados pelos eletrodos são amplificados e traçados sobre um papel que desenha ondas em função do tempo. Flutuações de baixíssima voltagem (usualmente dezenas de microvolts) são detectadas pelos pares de eletrodos. Diferentes regiões do cérebro, anterior-posterior; esquerda e direita podem ser examinadas selecionando pares apropriados.



### O que o EEG registra?

Ele mede a corrente que flui durante a excitação dendrítica da maioria das células piramidais do córtex cerebral e que constituem 80% da massa cerebral. Como a atividade de uma única célula é extremamente reduzida e levando-se em consideração que o eletrodo está muito distante da fonte de geração dos sinais, o que o EEG registra é a atividade simultânea de centenas de células nervosas. Como conseqüência, um "sinal forte" depende do **sincronismo** de uma atividade coletiva. A

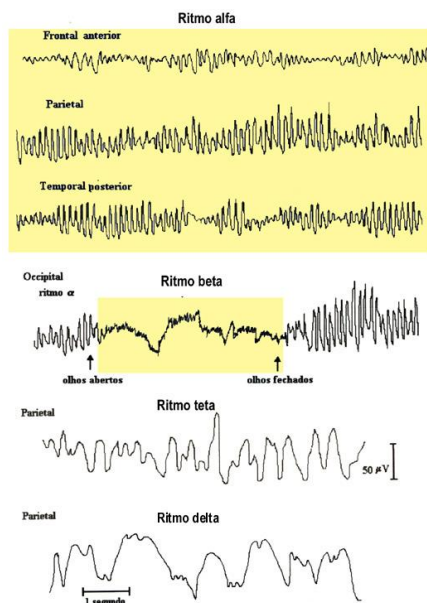
figura ilustra essa tendência. Repare que o que varia no registro do EEG não é o número de células ativas, mas de que maneira estão ativas em função do tempo, isto é, se de maneira **sincronizada** ou **dessincronizada**.

Repare que quando as atividades das células piramidais se sincronizam, o EEG resultante se torna lento e com a amplitude aumentada e quando se tornam dessincronizadas, ocorre o contrário. O EEG registra o padrão temporal de oscilação das atividades dos neurônios corticais em termos de **amplitude**, **freqüência (ritmo)** assim como do grau de atividade sincronizada ou dessincronizada dessas células no tempo.

## Ritmos do EEG

O ritmo eletroencefalográfico varia dramática e freqüentemente e está correlacionado com estados particulares dos comportamentos normais (grau de atenção, se estamos dormindo ou acordados) e anormais (coma, epilepsia). O ritmo é descrito em termos de faixas de **freqüência** indicados por letras gregas e, arbitrariamente, são classificados em ritmos de **ondas rápidas** (alfa e beta) e **ondas lentas** (teta e delta).

Ritmo	Classificação	Freqüência/amplitude	Estado
Ondas $\alpha$ , alfa	Rapida	8-13Hz, baixa amplitude	acordado de olhos fechados
Ondas $\beta$ , beta	Rapida	Acima de 14Hz, amplitude mais baixa	acordado de olhos abertos
Ondas $\theta$ , teta	Lenta	4-7Hz	sono
Ondas $\delta$ , delta	Lenta	menores que 4Hz	Sono (estágios 3 e 4)



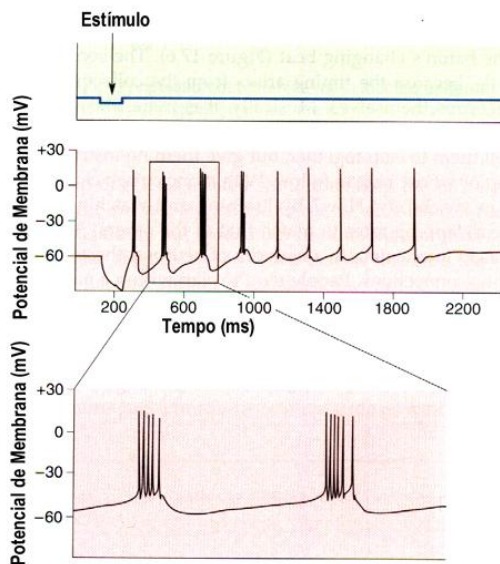
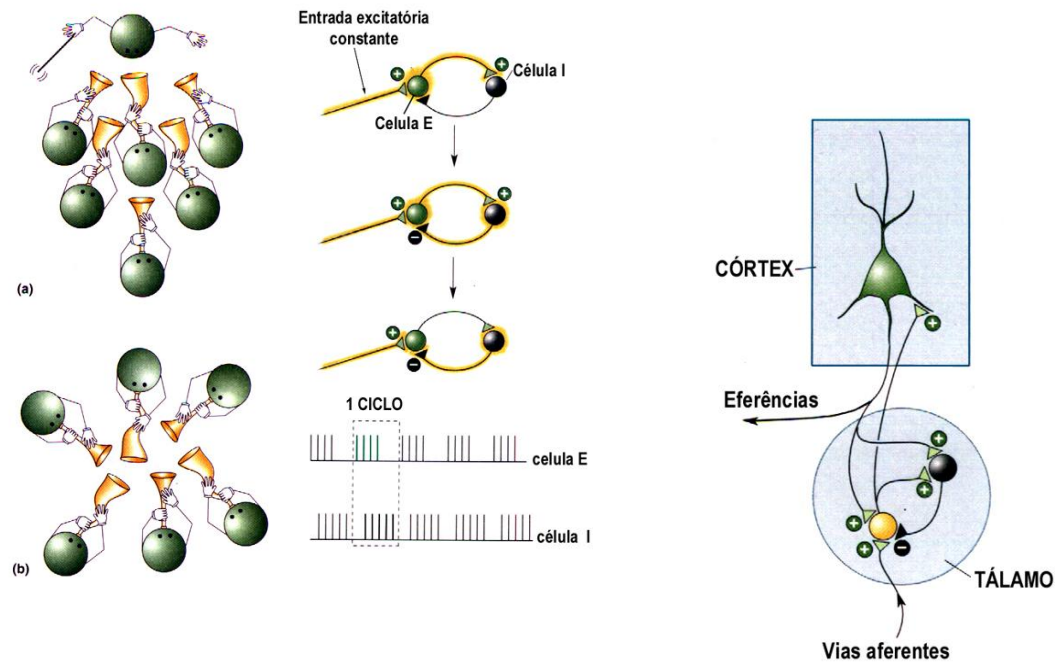
Infelizmente, o EEG **não revela** o que a pessoa está “pensando”, mas nos dá boas dicas **se** está pensando. Geralmente, as ondas de freqüências altas e de amplitude baixas refletem um estado típico de vigília e de atenção. Já quando a pessoa está dormindo, mas não sonhando, as ondas são lentas e de baixa freqüência (como também no estado de coma). Quando estamos acordados e atentos, é esperado encontrarmos uma atividade cortical intensa em função das atividades corticais superiores predominando ondas do tipo  $\alpha$  e  $\beta$  no EEG. Durante o sono profundo, a atividade cortical não está engajada nestas tarefas e os neurônios corticais expressam mais lentidão apresentando atividades elétricas sincronizadas e amplitudes altas.

## Mecanismos e Significados dos Ritmos Cerebrais

Como esses ritmos de atividades corticais sincronizados e dessincronizados são gerados?

Há dois mecanismos onde a atividade de um grande número de neurônios pode ser sincronizado: **a)** iniciado por células marcapasso (orquestra sinfônica comandada por um maestro) ou **b)** por ação sincronizada de neurônios que agem inibindo ou estimulando-se reciprocamente (musicalmente seria mais uma sessão de jazz). Neste ultimo caso, a ação coletiva de todos os neurônios envolvidos podem atingir dimensões temporais e espaciais impressionantes como as ondas humanas que se formam num estádio de futebol.

Entre os circuitos osciladores mais simples que é constituído de **dois neurônios** (Células E e I)



O **tálamo** que é uma estação massiva de recepção nervosa e pode agir como um poderoso gerador de ritmo marcapasso, e regular a atividade elétrica cerebral. Há neurônios talâmicos que possuem canais iônicos voltagem-dependentes e permitem cada célula disparar vários ritmos auto-sustentados de padrões de descargas, mesmo quando não estão recebendo estímulos externos (sensoriais).

Na figura ao lado, à esquerda, temos osciladores do tipo 'um neurônio': repare que quando o neurônio talâmico recebe um único estímulo, responde com um padrão de descargas sustentadas e repetidas de 5Hz. Repare que na escala maior, há um agrupamento de 6 ou 7 PA e depois assume padrões de PA simples na mesma frequência. Esses padrões rítmicos são transmitidos ao córtex por axônios talamo-

corticais (figura a direita) que agem como líder da banda e sincronizam a atividade de grande numero de células corticais (tipo banda).