



Raquel Margarida Pereira Vitória

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Impacto da privação do sono em humanos - terapêutica e abordagem farmacêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Pinto e da Professora Doutora Maria Dulce Cotrim e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Raquel Margarida Pereira Vitório

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Impacto da privação do sono em humanos - terapêutica e abordagem farmacêutica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Ana Pinto e da Professora Doutora Maria Dulce Cotrim e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, *Raquel Margarida Pereira Vitório*, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012119832, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “*Impacto da privação do sono em humanos – terapêutica e abordagem farmacêutica*” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 13 de setembro de 2017.

Raquel Margarida Pereira Vitório

Raquel Margarida Pereira Vitório

“Nunca é tarde demais para ser aquilo que você sempre sonhou ser”

George Eliot

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	1
ÍNDICE DE FIGURAS	2
ÍNDICE DE TABELAS	2
PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	3
1 – INTRODUÇÃO	3
2 – ANÁLISE SWOT	4
2.1 – ANÁLISE INTERNA	4
2.1.1 – PONTOS FORTES	4
2.1.2 – PONTOS FRACOS.....	8
2.2 – ANÁLISE EXTERNA.....	10
2.2.1 – OPORTUNIDADES.....	10
2.2.2 – AMEAÇAS.....	11
3 – CASOS PRÁTICOS	13
3.1 – CASO PRÁTICO: OBSTIPAÇÃO	13
3.2 – CASO PRÁTICO – GENGIVITE	13
3.3 – CASO PRÁTICO- AZIA.....	14
4 – CONCLUSÕES	15
PARTE 2 – MONOGRAFIA “IMPACTO DA PRIVAÇÃO DO SONO EM HUMANOS - TERAPÊUTICA E ABORDAGEM FARMACÊUTICA”	16
1 – NEUROFISIOLOGIA DO SONO	18
1.1 – O SONO NREM.....	19
1.2 – O SONO REM.....	20
1.3 – INDUÇÃO DO SONO.....	21
1.4 – PROMOÇÃO DA VIGÍLIA	23
2 – REGULAÇÃO DO CICLO SONO-VIGÍLIA	25
3 – NECESSIDADES DIÁRIAS DE SONO POR FAIXAS ETÁRIAS	27
4 – PRINCIPAIS DISTÚRBIOS DO SONO	28
5 – IMPACTO DA PRIVAÇÃO DO SONO	29
5.1 – SONO/ INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA.....	30
5.2 – SONO/ DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	31
5.3 – SONO/ DOENÇAS METABÓLICAS.....	32
5.4 – SONO/ ASPETOS IMUNOLÓGICOS.....	34
5.5 – SONO/ ASPETOS COMPORTAMENTAIS, SOCIAIS E HUMOR	36
5.6 – SONO/ IDOSO	37
6 – ABORDAGEM FARMACOTERAPÊUTICA	38
7 – ABORDAGEM FARMACÊUTICA	41
8 – CONCLUSÕES	43
9 – BIBLIOGRAFIA	44

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACh – Acetilcolina
- ACTH – Hormona adrenocorticotrópica
- CRH – Hormona libertadora corticotrópica
- DA – Dopamina
- DCI – Designação comum internacional
- EEG – Electroencefalograma
- EMG – Electromiograma
- EOG – Electro-oculograma
- GABA – Ácido γ -aminobutírico
- H – Histamina
- HHS – Hipotálamo-hipófise-suprarrenal
- 5 – HT – Serotonina
- ICSD – Classificação internacional dos distúrbios do sono
- IMC – Índice de massa corporal
- LC – Locus coreolus
- vPAG/LPT – Substância cinzenta periaquedutal ventrolateral e tegmento pontino lateral
- MICF – Mestrado integrado em Ciências Farmacêuticas
- MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica
- MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica
- NA – Noradrenalina
- NK – *Natural killer*
- NO – Monóxido de azoto
- NREM – *Non-rapid eyes movement*
- NSQ – Núcleo supraquiásmico
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- REM – *Rapid eyes movement*
- SRAA – Sistema reticular ativador ascendente
- SWOT – *Strenghts, Wakenesses, Opportunities, Threats*
- TMN – Núcleo tuberomamilar
- VLPO – Núcleo pré-ótico ventrolateral

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Hipnograma do sono de um indivíduo saudável.....	18
Figura 2 – Electroencefalograma.....	20
Figura 3 – Sono REM e vias de controlo.....	22
Figura 4 – Perfil plasmático de cortisol ao longo de 24 horas.....	22
Figura 5 – As hipocretinas e as suas conexões.....	24
Figura 6 – Regulação homeostática e circadiana do sono.....	26
Figura 7 – Glândula pineal e a fisiologia da melatonina.....	26
Figura 8 – Privação do sono e alterações metabólicas.....	33

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Perfis de actividade de neurotransmissores envolvidos no processo de sono e no despertar.....	23
Tabela 2 – Efeito de alguns fármacos sobre o sono e a vigília.....	39

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

I – INTRODUÇÃO

O estágio curricular constitui um momento de formação privilegiado que visa promover a socialização e integração no meio profissional dos futuros farmacêuticos. Esta altura é o culminar do plano curricular formativo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), que proporciona a aplicação prática de conhecimentos e competências que tornam o farmacêutico um profissional altamente capacitado para a promoção do uso racional do medicamento e consequentemente promove a saúde individual e coletiva.

A farmácia comunitária é o local que primeiramente a população associa à atividade do farmacêutico. É também à farmácia que os utentes recorrem sempre que pretendem um serviço de proximidade e confiança baseados nas competências profissionais do farmacêutico. Por tudo isto, o farmacêutico é essencial à dinâmica do sistema de saúde disponibilizando, para além da dispensa de medicamento, aconselhamento, avaliação de parâmetros bioquímicos e biométricos.

O presente relatório de estágio incide sobre o estágio realizado na Farmácia dos Olivais, em Tomar, no período de 09 de janeiro a 22 de maio de 2017, recorrendo a uma ferramenta de gestão, a análise SWOT (*Strenghts, Wakenesses, Opportunities, Threats*).

2 – ANÁLISE SWOT

A análise SWOT baseia-se na avaliação de duas dimensões complementares, a interna e a externa.

Na análise interna apresento aspetos diferenciadores que podem ser geridos. Os Pontos Fortes são vantagens que procurei realçar ao longo do estágio ao mesmo tempo que encarei os Pontos Fracos como aspetos a ultrapassar.

Na análise externa são contemplados fatores provenientes do meio envolvente ao contexto onde desempenhei as minhas atividades enquanto estagiária. Os fatores positivos, Oportunidades, encarei como uma perspetiva de evolução profissional enquanto os fatores negativos, Ameaças, foram encarados como aspetos a vigiar e contornar.

2.1 – ANÁLISE INTERNA

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Localização da farmácia• Instalações da farmácia• Plano estrutural do período de estágio• Avaliação de parâmetros bioquímicos e biométricos• Prescrição eletrónica• Programa Valormed• Cartão de “pontos” e protocolos	<ul style="list-style-type: none">• Conhecimentos informáticos• Ausência de acompanhamento farmacoterapêutico• Organização dos MSRM• Prescrições manuais ilegíveis ou incompletas• Ausência de administração de vacinas e injetáveis• Conhecimentos de puericultura e alimentação infantil

2.1.1 – PONTOS FORTES

a) Localização da farmácia

A Farmácia dos Olivais localiza-se numa zona habitacional da cidade de Tomar próxima das unidades de saúde familiar de Marmelais e de Santa Maria dos Olivais. A cidade de Tomar também dispõe de um hospital com fácil ligação à farmácia. Nas imediações existe uma clínica dentária e um jardim de infância.

O facto de estar próximo das unidades de saúde familiar e também do hospital faz com que uma percentagem significativa dos utentes da Farmácia dos Olivais procure adquirir medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Este facto fez com que contactasse diariamente com um grande volume de receitas manuais e de receitas eletrónicas, materializadas e desmaterializadas, e desenvolvesse um grande à vontade nos procedimentos de dispensa de MSRM.

O fluxo de utentes provenientes da clínica dentária permitiu-me pôr em prática e aprofundar conhecimentos referentes ao aconselhamento e utilização de produtos bucodentários.

A heterogeneidade da população que recorre à Farmácia dos Olivais levou-me a contactar com diferentes realidades. Os conhecimentos adquiridos, em diferentes unidades curriculares do MICEF, foram essenciais na resposta adequada às necessidades específicas de cada utente.

b) Instalações da farmácia

Algumas das situações como que somos confrontados ao balcão exigem discrição e privacidade só conseguidas em espaços destinados ao atendimento personalizado do utente.

A Farmácia dos Olivais possui uma sala específica para avaliação de parâmetros bioquímicos e biométricos e aconselhamento em ambiente mais privado. Esta realidade fez com que pudesse dar aconselhamento personalizado e estabelecer relações de proximidade e confiança em situações em que o utente necessitava de ambiente individualizado.

c) Plano estrutural do período de estágio

O período em que decorreu o meu estágio foi estruturado de forma a acompanhar o percurso do medicamento na farmácia, desde a encomenda e conseqüente receção até à dispensa do mesmo.

Numa primeira fase tive contacto com as atividades de *back office* onde fiz a encomenda, a receção e a conferência de medicamentos e produtos de saúde e entrei na dinâmica de gestão de *stocks*, preços, validades e condições de armazenamento. O tempo que passei no *back office* foi decisivo para perceber a lógica de arrumação dos medicamentos e produtos de saúde. Deste modo, foi possível agilizar o processo de dispensa reduzindo o

tempo de espera que mediava o pedido do utente e a recolha do medicamento ou produto de saúde.

A gestão de *stocks* e o conhecimento da tendência de vendas ajudou-me a prever saídas e ajustar *stocks* às necessidades dos utentes.

A segunda fase do estágio, caracterizou-se essencialmente pelo desenvolvimento de atividades no *front office*, nomeadamente dispensa de medicamentos e produtos de saúde e realização de testes bioquímicos e biométricos. Nesta fase tive a oportunidade de contactar diretamente com o utente.

A forma como foi estruturado o estágio deu-me a possibilidade de consolidar permanentemente conhecimentos, contactar com os utentes e com diferentes áreas de intervenção do farmacêutico e evoluir ao longo do tempo.

d) Avaliação de parâmetros bioquímicos e biométricos

Tal como acontece na maioria das farmácias, os utentes da Farmácia dos Olivais podem avaliar diferentes parâmetros bioquímicos (colesterol total e glicémia) e biométricos (índice de massa corporal).

O papel do farmacêutico passa pela identificação de fatores de risco e por dar uma resposta adequada a cada situação.

Durante o estágio realizei avaliações do índice de massa corporal, tensão arterial, colesterol total e glicémia. Estas valências, devido à comodidade e facilidade de acesso por parte dos utentes, deram-me a possibilidade de acompanhar algumas pessoas que avaliavam regularmente, por exemplo, a tensão arterial e a glicémia. Experimentei um contato muito próximo com estes utentes e estabeleci um aconselhamento adaptado à evolução de cada caso.

Esta é outra forma de consolidar o papel do farmacêutico junto da população.

e) Prescrição eletrónica de medicamentos

A prescrição eletrónica de medicamentos foi uma das alterações que ocorreu nos últimos tempos e veio introduzir algumas mudanças na prescrição e dispensa de medicamentos. Este modelo permite a prescrição de medicamentos que anteriormente não podiam coexistir na mesma receita devido à sua tipologia bem como um número maior de embalagens de cada medicamento (até seis unidades). Cada linha da prescrição corresponde

a um medicamento que a ele tem associado a designação, quantidade e validade da prescrição.

Ao utente é dada a possibilidade ter os códigos, associados á prescrição, em mensagem telefónica (receita eletrónica desmaterializada), facilitando manuseamento, a acessibilidade à prescrição e reduzindo a utilização de papel.

Enquanto estagiária tive o contacto diário com elevado número de receitas eletrónicas, quer em papel quer desmaterializadas, o que facilitou a dispensa dos medicamentos e evitou dúvidas de prescrição que ocorreram em receitas manuais pouco legíveis.

f) Programa Valormed

A Farmácia dos Olivais colabora na recolha de medicamentos de uso humano e de uso veterinário que se encontrem fora do prazo de validade ou que já não tenham utilidade bem como dos resíduos associados: blisters, frascos, folhetos informativos, cartonagens, etc. Os contentores Valormed disponíveis nas instalações da farmácia proporcionam um acesso fácil e cómodo.

O farmacêutico deve atuar ativamente na proteção da saúde pública.

Durante o estágio percebi que muitas pessoas desconheciam este programa de recolha e gestão de resíduos. Numa tentativa de inverter esta situação procurei sensibilizar e esclarecer os utentes para a importância de um tratamento adequado destes resíduos na prevenção de danos ambientais e numa perspetiva de cuidado da saúde pública. Verifiquei que vários utentes regressaram à farmácia para se libertarem de embalagens de medicamentos no seguimento desta sensibilização.

g) Cartão de “pontos” e protocolos

Os protocolos de cooperação estabelecidos com diferentes entidades e o cartão de “pontos” são duas formas de fidelização dos utentes na Farmácia dos Olivais.

O cartão de “pontos” é uma iniciativa interna que está acessível a todos os utentes que possuem ficha de utente na farmácia. À medida que o utente vai efetuando compras acumula pontos que posteriormente se traduzem em vales de desconto.

Os protocolos contemplam entidades com jardins de infância, lares, bombeiros, etc. e conferem descontos em MNSRM, dermocosmética e diferentes produtos de saúde.

Para mim esta realidade constitui uma forma de fidelização de utentes e de aproximação à equipa da farmácia. Durante o estágio foi bastante perceptível um fluxo periódico de utentes que se dirigiam à farmácia para usufruir destas vantagens e que ao mesmo tempo já tinham estabelecido uma relação de proximidade com a equipa. Mais uma vez tive a possibilidade de acompanhar e adequar o meu aconselhamento aos utentes que desta forma recorriam frequentemente à farmácia.

2.1.2 – PONTOS FRACOS

a) Conhecimentos informáticos

O *software* informático que utilizei no estágio foi o PHC, ferramenta da Logitools. O domínio deste programa informático é a base de todas as atividades desenvolvidas na farmácia quer no *back office*, quer no *front office*.

Neste ponto encontrei algumas dificuldades pois não possuía conhecimentos práticos. Esta é uma lacuna curricular do MICEF que devia ser ponderada na tentativa de minimizar estas dificuldades apesar de eu ter consciência que existem diferentes programas informáticos com características específicas.

b) Ausência de acompanhamento farmacoterapêutico

Um aspeto que dificultou o meu desempenho ao nível do aconselhamento foi a ausência de acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes.

Apesar da fidelização de alguns utentes, devido aos protocolos ou ao cartão dos “pontos”, como já foi referido, não existe a nível informático ou a nível interno o acompanhamento dos medicamentos por estes utilizados.

Numa população maioritariamente idosa, com dificuldades em identificar a medicação que faz habitualmente, tive dificuldades em identificar medicamentos de uso crónico. Tal só foi possível através da pesquisa de vendas. A consulta não é de fácil acesso e podemos estar a cometer erros por omissão uma vez que as vendas podem ter sido terminadas noutro nome, sem identificação ou estar desatualizadas.

c) Organização dos MSRM

Na Farmácia dos Olivais os MSRM estão ordenados por ordem alfabética e divididos de acordo com a sua forma farmacêutica.

Esta organização adotada pela farmácia, constituiu uma desvantagem durante o meu período de estágio pois não possibilitou associação direta do medicamento ao seu grupo farmacoterapêutico. Enquanto estagiária, a organização por grupo farmacoterapêutico teria sido uma mais valia na fácil e rápida identificação de patologias alvo e facilitar o aconselhamento.

d) Prescrições manuais ilegíveis ou incompletas

Apesar de serem em número muito reduzido, as receitas manuais ainda são uma realidade diária nos casos de prescrição ao domicílio, falha do sistema informático, inadaptação do prescritor ou outras situações em que o volume de receituário máximo é de quarenta receitas mensais.

Das dificuldades que senti, na dispensa de medicamentos prescritos em receitas manuais, destaco a caligrafia pouco legível do médico prescritor que punha em dúvida qual o medicamento prescrito, a ausência de dose, a ausência de dimensões de embalagem e a ausência de posologia.

A incerteza sobre a prescrição pode condicionar a confiança do utente e pode desviar a nossa atenção do essencial do atendimento ao utente.

e) Ausência de administração de vacinas e injetáveis

O contributo do farmacêutico tem sido cada vez maior na área da administração de vacinas e outros injetáveis.

Este pode constituir um fator diferenciador e de fidelização de utentes que têm acesso fácil e relativamente rápido a este serviço.

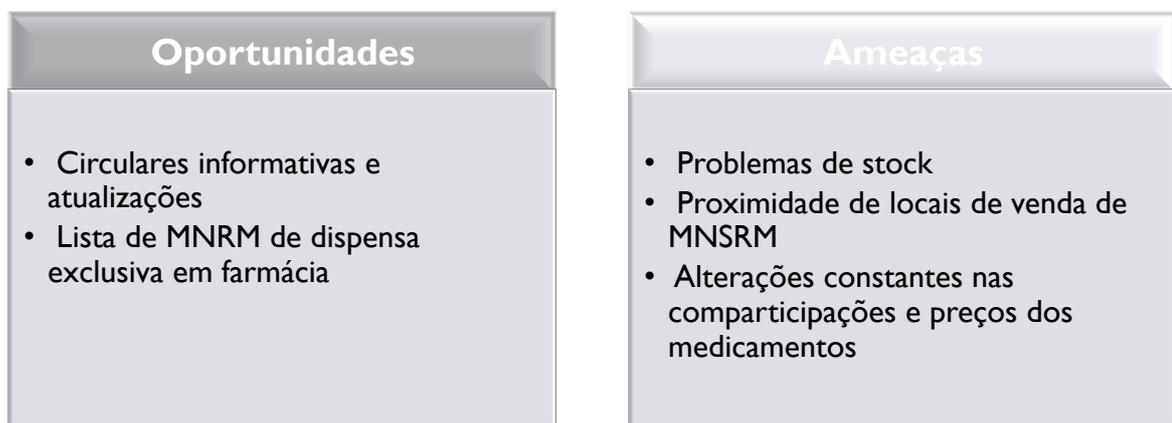
Durante o período de estágio não contatei com a administração de vacinas e injetáveis visto a farmácia não possuir esta valência. Caso existisse, teria sido, para mim, uma boa oportunidade para fornecer um cuidado diferenciado e aumentar a confiança do papel do farmacêutico.

f) Conhecimentos em puericultura e alimentação infantil

Junto à Farmácia dos Olivais existe um jardim de infância. Esta proximidade faz com que muitas das solicitações ao balcão sejam na área da puericultura e da alimentação infantil. Estas duas áreas possuem características muito específicas e uma grande variedade de produtos.

Enquanto estagiária, a abordagem a estas situações suscitou algumas dúvidas. Esta é, a meu ver, uma lacuna no programa curricular de MICF.

2.2 – ANÁLISE EXTERNA



2.2.1 – OPORTUNIDADES

a) Circulares informativas e atualizações

Numa área em constante mutação é fundamental estar a par das novidades relativas ao medicamento como novas formulações, doses, medicamentos retirados do mercado, recolha de lotes, alertas de segurança entre outros, bem como a alterações na legislação.

A internet é uma via privilegiada para a receção de informação bem como a visita de delegados de informação médica.

Tive a oportunidade de contactar de perto com circulares informativas e diversas informações relativas quer a medicamentos quer a alterações na legislação. Um exemplo foi a introdução de um regime de participação direcionado para os produtos de ostomia. Esta alteração suscitou algumas dúvidas por parte dos utentes que se dirigiram à farmácia. Como já tinha tido acesso à informação foi mais fácil prestar auxílio aos utentes.

b) Lista de MNSRM de dispensa exclusiva em farmácia

A existência de um conjunto de medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia constitui um aspeto de extrema importância da afirmação dos valores farmacêuticos e na consolidação do papel do farmacêutico junto dos utentes.

Para adquirir estes medicamentos, o utente tem de se dirigir à farmácia onde terá um aconselhamento direcionado às suas necessidades por parte do farmacêutico.

Esta realidade é uma oportunidade de fomentar a relação utente-farmacêutico em detrimento da oferta, muitas vezes inqualificada, de locais de venda de MNSRM que pode pôr em causa o correto uso do MNSRM.

Durante o estágio aconselhei e dispensei medicamentos constantes nesta lista tentando alertar para o uso racional dos MNSRM e procurando eliminar dúvidas que pudesse comprometer a adesão terapêutica.

2.2.2 – AMEAÇAS

a) Problemas de stock

O facto de existirem com alguma frequência medicamentos esgotados ou cujo fornecimento está condicionado a poucas embalagens é um entrave à satisfação dos utentes que se dirigem à farmácia.

No ato de dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, o utente espera ter acesso aos mesmos de forma rápida e cómoda.

Para além das faltas a nível do fornecimento verifiquei alguns casos de *stocks* errados. A nível informático o produto apresentava *stock* mas na realidade a farmácia não dispunha do produto. Perante uma solicitação ao balcão confirmei a disponibilidade do produto, mas no local de armazenamento não se encontrava nenhuma embalagem, o que se tornou numa situação constrangedora. Tentei ao longo do estágio sinalizar erros de *stock* e fazer sugestões de produtos a ter na farmácia de forma a fazer face às solicitações feitas ao balcão pelos utentes.

b) Proximidade de locais de venda MNSRM

Tem-se verificado, ao longo dos anos, a abertura de vários locais de venda de MNSRM que dispõem, para além de MNSRM, de diferentes linhas de dermocosmética, higiene, puericultura, alimentação infantil, suplementos vitamínicos, etc. Visto estes MNSRM e demais produtos não terem preço fixo possibilitam a prática de preços mais baixos por parte de grandes superfícies em detrimento dos preços praticados na farmácia.

Para além do risco de um uso incorreto dos MNSRM regista-se um afastamento dos utentes da farmácia.

Num caso prático, aconselhei uma utente sobre os cuidados e produtos a aplicar no caso de rosácea que apresentava, tendo esta acabado por não adquirir o produto com a justificativa que conhecia um espaço de venda de MNSRM com preços mais “atrativos”.

c) Alterações constantes nas participações e preço dos medicamentos:

As receitas eletrónicas possuem associado a cada medicamento um preço que representa o preço mais barato. Nem sempre é possível ter o medicamento do laboratório mais barato em *stock* apesar da farmácia procurar ter os quatro laboratórios mais baratos.

A atualização periódica das participações do Estado e a falta de laboratórios mais baratos introduzem desconfiança junto do utente que acaba por se centrar na parte económica.

Enquanto estagiária presenciei situações em que utentes acabaram por não adquirir um medicamento por causa do preço indicado na receita não ser igual ao do medicamento que a farmácia dispunha. Estas situações destabilizam a relação utente-farmacêutico e acabam por colocar o foco na dimensão económica em vez de se centrar no medicamento e na resolução das situações que levaram á necessidade de aquisição do medicamento.

3 - CASOS PRÁTICOS

3.1 – Caso Prático: Obstipação

Mulher com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia descrevendo um quadro de obstipação, com fezes duras e dificuldade em defecar, que indica durar há alguns dias.

Procuro saber se tem mais algum sintoma associado como sangue nas fezes ou hemorróidas ao que obtenho resposta negativa. Doenças do sistema digestivo diz não ter e não faz qualquer medicamento.

De acordo com estes dados, aconselho a utente a adotar um estilo de vida saudável com prática regular de exercício físico e uma dieta equilibrada e rica em fibras. Também aconselho a ingestão de água ao longo do dia.

Para além do aconselhamento não farmacológico sugeri a toma de um xarope de lactulose (laxante osmótico). Uma colher de sopa de lactulose antes do pequeno-almoço e outra antes do almoço, diluídas em água foi a posologia recomendada.

3.2 – Caso Prático – Gengivite

Homem com cerca de 60 anos, recorre à farmácia queixando-se de gengivas inchadas, vermelhas e com sangramento fácil.

Durante a conversa pergunto-lhe se toma alguma medicação nomeadamente, anticoagulante. Disse que não.

Perguntei se tinha o hábito de fazer *check up* dentário regular, a resposta também foi negativa.

Aconselhei ao utente a escovagem dos dentes após as refeições com uma escova adequada e fazendo uso do fio dentário diariamente. A pasta de dentífrica que aconselhei continha flúor, bicarbonato de sódio e extratos de plantas de forma a combater a placa bacteriana. Como complemento aconselhei um elixir contendo clorohexidina.

3.3 – Caso Prático – Azia

Mulher de 40 anos, apresenta com queixa dor epigástrica e amargos de boca com frequência intermitente nos últimos dias.

Questionei-a se tinha histórica de úlcera péptica ou outra patologia digestiva, disse que não. No momento não estava a tomar nenhum medicamento.

Num primeiro momento aconselhei hábitos alimentares que privilegiassem pequenas refeições ao longo do dia, evitar comidas condimentadas e bebidas que pudessem aumentar a acidez (como o café, refrigerantes e bebidas alcoólicas). Em seguida, aconselhei um anti-ácido sob a forma de pastilhas mastigáveis, uma associação de carbonato de cálcio e carbonato de magnésio.

4 – CONCLUSÕES

O estágio curricular, desenvolvido em farmácia comunitária, possibilitou a minha intervenção ao longo do percurso do medicamento, desde que é rececionado até à sua dispensa, o que reflete a abrangência das competências do farmacêutico.

A farmácia comunitária revelou-se uma área aliciante em que constantemente somos confrontados com situações diferentes que requerem a nossa máxima concentração e rigor científico.

Neste domínio apliquei conhecimentos, teóricos e práticos, adquiridos ao longo do MICF tendo sempre presente que esses conhecimentos constituem o ponto de partida para uma permanente atualização e aquisição de novas informações e competências.

Foi importante tomar consciência dos pontos fortes enquanto vantagens competitivas e dos pontos fracos como dimensões a eliminar ou minimizar. As oportunidades são aspetos diferenciadores que devo aproveitar contrariamente às ameaças que devem estar sinalizadas e das quais me devo tentar proteger.

O balanço final do estágio foi extremamente positivo.

PARTE 2 – MONOGRAFIA “IMPACTO DA PRIVAÇÃO DO SONO EM HUMANOS - TERAPÊUTICA E ABORDAGEM FARMACÊUTICA”.

RESUMO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), saúde define-se como “o completo bem-estar físico, mental e social e não simplesmente a ausência de doenças”. Este conceito engloba uma visão multidimensional e dinâmica da noção de saúde.

O sono é um dos aspetos fundamentais da vida do ser humano. Esta importância deve-se à diversidade das suas funções: termorregulação, conservação de energia, consolidação de aspetos cognitivos, restauração de sistemas e componentes celulares. Sendo uma condição fisiológica complexa, o sono, tem sido alvo de interesse e estudo desde a antiguidade ganhando uma compreensão mais profunda com os avanços científicos nas áreas da neurofisiologia, medicina e farmacologia.

A privação do sono pode condicionar negativamente a saúde do indivíduo a curto e longo prazo, constituindo um risco acrescido para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes, problemas cognitivos e comportamentais.

Estima-se que 20% da população portuguesa tenha dificuldade em adormecer, acorde de forma precoce ou várias vezes durante a noite. Aliado a isto, Portugal é dos países europeus com maior consumo de fármacos indutores do sono, segundo dados da Associação Portuguesa do Sono.

Neste sentido é pertinente perceber até que ponto a privação do sono condiciona o indivíduo a curto e longo prazo e desenvolver um esforço interdisciplinar de consciencialização da população.

O farmacêutico, enquanto agente promotor da saúde, assume um papel preponderante na sensibilização das populações para a adoção de bons hábitos de sono e, se for o caso, fornecer informação adequado ao bom uso dos medicamentos e promover a adesão terapêutica.

Palavras chave: Sono, privação do sono, distúrbios do sono, benzodiazepinas, neurónios.

ABSTRACT

According to the World Health Organization (WHO), “health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity”. This concept includes a multidimensional and dynamic view of the notion of health.

Sleep is one of the fundamental aspects of the human being’s life. This importance is motivated by the diversity of its roles: thermos-regulation, energy preservation, consolidation of cognitive aspects and restoration of systems and cellular components. As a complex physiologic condition, sleep has been target of interest and study since antique times gaining a deeper understanding due to scientific advance in medicine, neurophysiology and pharmacology.

Sleep deprivation can cause negative conditions to a subject health condition, both short and long term, causing an aggravated risk of getting cardiovascular diseases, diabetes and cognitive and behavior problems.

It is estimated that 20% of the Portuguese population has problems falling asleep, wake up during night or prematurely. According to the Portuguese Sleeping Association (Associação Portuguesa do Sono), Portugal is also one of the biggest consumer of sleeping drugs.

So, it is pertinent trying to understand how deeply can sleep deprivation affect an individual, long and short term and try to the population aware of this problem diverse areas of knowledge.

As promoter of health, the pharmaceutical has an important role guiding people into having good sleeping habits and, when necessary, provide information about the correct use of sleeping drugs and compliance.

Keywords: Sleep, sleep deprivation, sleep disorders, benzodiazepines, neurons.

I – NEUROFISIOLOGIA DO SONO

O sono é uma necessidade básica para as formas de vida superiores incluindo os humanos. O Homem passa um terço da sua vida a dormir (1).

Este estado fisiológico complexo ocorre de maneira cíclica e caracteriza-se pela alteração do estado de consciência, postura corporal relaxada, com movimentos limitados ou ausentes e reduzida sensibilidade a estímulos externos (2–5).

O sono é essencial à vida devido à sua função reparadora, de conservação de energia, de proteção e de aquisição de informações (aprendizagem e memória).

O sono é reversível passando ao estado de vigília que, por sua vez, se caracteriza por interação com o ambiente e aumento da atividade cerebral. O sono e a vigília estão intimamente ligados e apresentam ritmo circadiano (2,5).

A organização básica estrutural do sono normal é constituída pela alternância de dois tipos de sono: o sono REM (rapid eyes movement) de movimentos oculares rápidos e o sono NREM (non-rapid eyes movement) sem movimentos oculares rápidos (1–5).

O sono NREM subdivide-se nos estadios I, II, III e IV. Cada estadio apresenta características específicas que se baseiam nas variações dos movimentos oculares, das ondas cerebrais e do tónus muscular. Estes parâmetros fisiológicos são avaliados por electro-oculograma (EOG) (movimentos oculares), por electroencefalograma (EEG) (ondas cerebrais) e por electromiograma submentoniano (EMG) (tónus muscular) (1–3).

O hipnograma é um exame que contabiliza o tempo que dura cada fase e verifica a presença de algum distúrbio na alternância cíclica das fases REM e NREM do sono (Figura 1).

75% do sono de um adulto corresponde a sono NREM e 25% a sono REM (5).

Durante o período do sono ocorre alternância dos dois tipos e perturbações deste ciclo conduzem a distúrbios de sono.

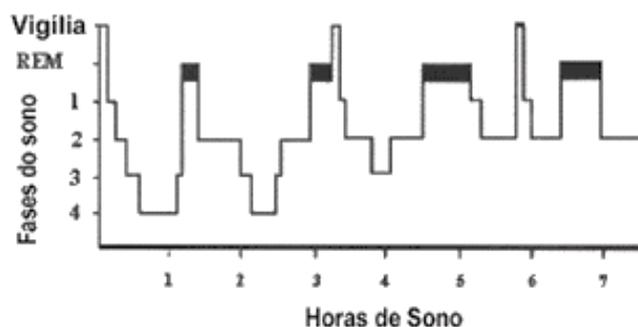


Figura 1 – Hipnograma do sono de um indivíduo saudável. Representação gráfica da alternância de fases de sono NREM e REM e da sua duração ao longo da noite. Retirado de Palma et al. (8).

I.1 – O SONO NREM

No sono NREM há relaxamento muscular com manutenção do tônus basal, registando-se, no EEG, um aumento progressivo das ondas lentas, do estadio I para o IV (Figura 2). Não se registam movimentos oculares rápidos e a respiração é regular (1,3).

Estadio I

- Leva 1 a 7 minutos para iniciar;
- Constitui 2 a 5% do sono total;
- Facilmente interrompido;
- Ondas alfa, baixa frequência, 8 a 13 ciclos por segundo;
- Diminuição do tônus muscular.

Estadio II

- 45 a 55% do sono total;
- Indivíduo precisa de mais estímulos para acordar que no estágio I;
- Ondas delta, de baixa frequência, presença de K-complexos e fusos de sono (associados à consolidação de memórias).

Estadio III

- Ondas lentas;
- Representa 3 a 8% do sono;
- O EEG mostra um aumento das ondas de alta voltagem.

Estadio IV

- Dura cerca de 20 a 40 minutos e representa 10 a 15% do sono;
- Aumento das ondas lentas de alta voltagem;
- É neste estadio que se atinge a máxima regularidade cardiorrespiratória.

1.2 – O SONO REM

Também designado por sono dessincronizado, o sono REM é caracterizado por movimentos rápidos dos olhos e, apesar da hipotonia ou atonia muscular, verificam-se movimentos corporais fásicos (1,3).

A respiração é irregular e o EEG regista ondas de baixa voltagem e frequência mista bem como as ondas em serra (Figura 2). Outra manifestação possível no sono REM são os sonhos.

De um modo geral, após 10 minutos de latência, inicia-se o estadio I do sono NREM com duração aproximada de 1 a 7 minutos seguindo-se o estadio II e 30 a 60 minutos instalam-se os estadios III e IV que constituem a fase mais profunda do sono NREM.

Decorridos 90 minutos ocorre o sono REM com cerca de 5 a 10 minutos de duração. Desta forma concluiu-se um primeiro ciclo de sono.

Durante a noite ocorrem perto de 5 a 6 ciclos de sono (1).

O indivíduo pode despertar em qualquer fase espontaneamente ou através de fatores externos ou patológicos.

O ciclo sono-vigília resulta da interação de diferentes estruturas do sistema nervoso central que, inibindo-se mutuamente, funcionam como um botão “on/off” na transição rápida entre estes dois estados (2,6).

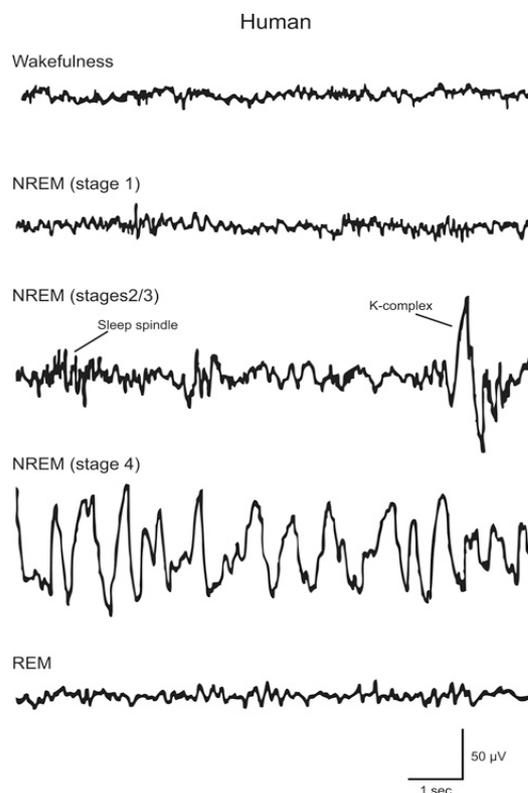


Figura 2 – Electroencefalograma: registo de diferenças entre os diferentes estadios de sono e vigília. Retirado de Brown et al. (43).

1.3 – INDUÇÃO DO SONO

O processo de indução do sono é mediado por neurónios da área pré-óptica e do núcleo pré-óptico ventrolateral (VLPO) do hipotálamo que inibem a atividade dos sistemas ativadores ascendentes (1,7).

A cada 24 horas, os neurónios GABAérgicos e galaninérgicos do VLPO inibem os sistemas aminérgico, colinérgico e hipocretinas/orexinas responsáveis pelo despertar (1,4,6,7).

Ao longo do período de vigília a atividade cerebral metabólica é elevada. Desta atividade celular resultam níveis elevados de adenosina que passam a desempenhar uma função inibitória junto de neurónios promotores da vigília e estimulante de neurónios do VLPO.

A prostanglandina D2 é outro promotor do sono NREM. Os níveis desta molécula lipídica, derivada do ácido araquidónico, são elevados durante o sono.

O início do sono regista o aumento dos níveis de citocinas. As citocinas são glicoproteínas envolvidas na sinalização intercelular e têm a capacidade de induzir o sono (8).

Durante a noite, os neurónios GABAérgicos localizados na ponte proporcionam a passagem de sono NREM para sono REM. Estes neurónios promovem atonia muscular (Figura 3) e atividade autonómica dessincronizada, características do sono REM, e são igualmente responsáveis pela ativação de vias colinérgicas até ao tálamo (1,2).

No final do sono NREM ocorre libertação da hormona de crescimento e é também nesta fase do sono que o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) regista atividade reduzida e o nível de cortisol é baixo.

O eixo HHS é um importante mediador endócrino de resposta a diferentes estímulos e promove a regulação interna sendo fundamental na resposta ao *stress*.

Um estímulo percecionado pelo eixo HHS, promove, junto do núcleo paraventricular (PVN), a libertação da hormona libertadora corticotrófica (CRH). A CRH estimula a hipófise anterior que liberta a hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Por sua vez, a ACTH atua na glândula suprarrenal havendo libertação de glucocorticóides.

A atividade do eixo HHS apresenta um ritmo característico ao longo das 24h.

Os níveis de cortisol e ACTH são muito idênticos. Ao início do dia registam-se níveis plasmáticos elevados, de ambas as substâncias, que decrescem com o avançar do dia (Figura 4). A partir da segunda metade da noite os níveis plasmáticos aumentam de forma rápida (9,10).

O cortisol influencia a atividade do eixo HHS (8).

Estudos realizados *in vitro* revelaram que os neurónios GABAérgicos são inibidos por substâncias como a acetilcolina, dopamina, serotonina e noradrenalina responsáveis pelo despertar (7).

A insónia e a apneia do sono são dois distúrbios que podem ter como causa o funcionamento incorreto do eixo HHS (11).

Lesões no VLPO provocam insónia (1,7).

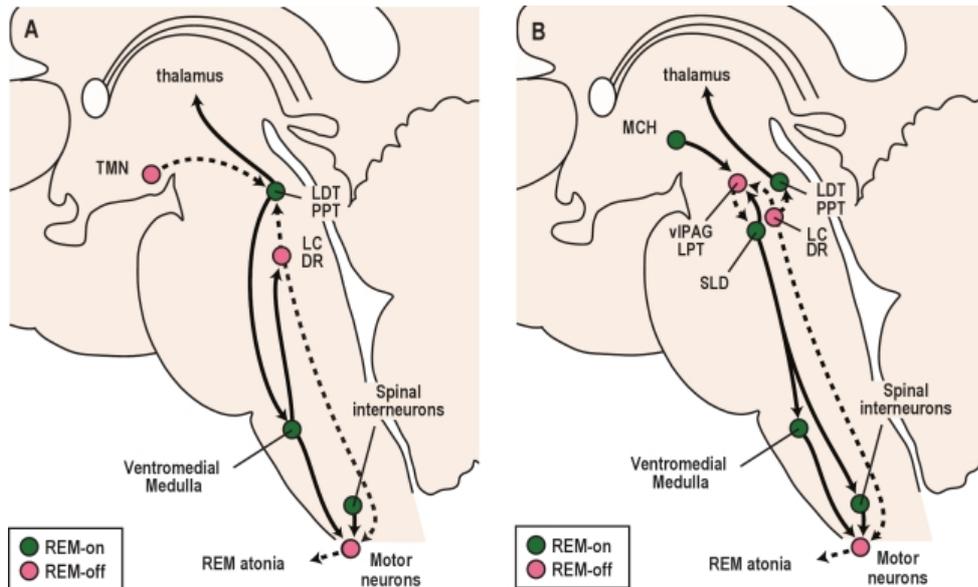


Figura 3 - Sono REM e vias de controle. Em (A) está representada uma abordagem mais clássica em que o sono REM resulta da interação dos sistemas aminérgico e colinérgico. No modelo (B) durante o sono REM, são ativados neurónios que libertam GABA e glicina, na medula ventromedial e na espinal medula e inibem motoneurónios. O viPAG/LPT pode ser inibido por neurónios libertadores de hormona concentradora de melanina (MCH) e outros neurotransmissores. (Linhas a tracejado indicam vias inativas durante o sono REM e linhas sólidas são indicativas de vias ativas durante o sono REM). Retirado de España A. e Scammel, T.(14).

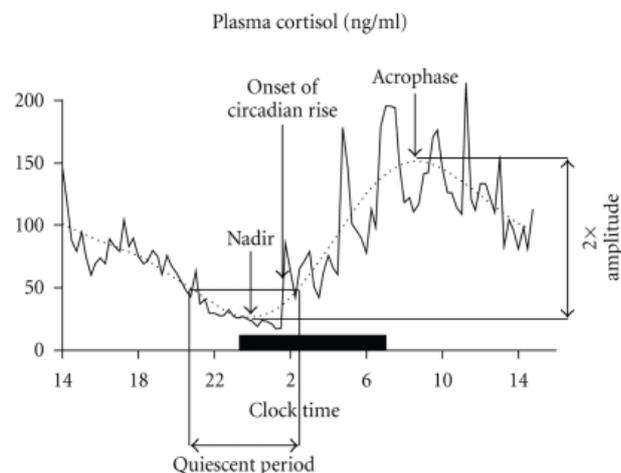


Figura 4 – Perfil plasmático de cortisol ao longo de 24 horas (linha sólida). A barra preta representa o período de sono. A curva a tracejado permite calcular o mínimo, o máximo e a amplitude (50% da diferença do máximo e do mínimo) do perfil de cortisol. Retirado de Balbo et al.(9).

1.4 – PROMOÇÃO DA VIGÍLIA

O despertar, ou estado de vigília, é promovido pelo sistema reticular ativador ascendente (SRAA) (2,3).

Podemos distinguir duas vias principais deste sistema. Uma via é composta por neurónios colinérgicos com origem no tronco cerebral e na área superior da ponte. Estes neurónios estão envolvidos em processos cognitivos de aprendizagem e memória participando também na promoção da vigília e no sono REM. A transmissão de informações sensoriais ao córtex cerebral é devida à libertação de acetilcolina ao nível do tálamo. A outra via compreende neurónios monoaminérgicos (que libertam noradrenalina (NA), histamina (H), serotonina (5-HT) e dopamina (DA)).

O LC constitui a principal fonte de noradrenalina. Este neurotransmissor é importante na ativação do sistema nervoso simpático e em situações que necessitem de elevada atenção. A atividade dos neurónios do LC é intensa no período de vigília, decresce durante o sono NREM e inexistente durante o sono REM.

A histamina está envolvida na inibição do VLPO e, deste modo, na promoção da vigília. A sua libertação ocorre ao nível do núcleo tuberomamilar (TMN) sendo elevada durante a vigília e baixa durante o sono NREM e sono REM (4).

Os níveis de serotonina seguem um perfil idêntico ao da NA e da H. A sua libertação deve-se a neurónios do núcleo dorsal da *raphe*. A 5-HT influencia, para além do processo sono/vigília, diferentes aspetos comportamentais, ansiedade, humor e até o apetite.

Envolvida em diferentes processos como a aprendizagem, a motivação e a recompensa, a dopamina tem um efeito na promoção da vigília. Os neurónios dopaminérgicos localizam-se na substância nigra e na área tegmental ventral.

Ao nível do prosencéfalo somam-se estímulos provenientes de células contendo acetilcolina e ácido γ -aminobutírico (GABA) que acabam por difundir para o córtex cerebral ativando e preparando as células nervosas para a entrada de estímulos sensoriais (1).

Os neurónios aminérgicos também recebem, no hipotálamo, estímulos de células nervosas que contêm neuropeptídeos designados por hipocretinas/orexinas.

As hipocretinas/orexinas são neuropeptídeos hipotalâmicos, descobertos em 1998 com um papel importante na regulação de diferentes funções das quais se destaca o sono-vigília (Figura 5). Estes neuropeptídeos são essenciais para estabilizar o sistema aminérgico e colinérgico do ciclo sono/vigília (Tabela 1) (4,7,12,13).

Durante a vigília, as hipocretinas/orexinas registam níveis elevados não se verificando a sua presença durante o sono NREM e REM.

Lesões no hipotálamo posterior, onde se localizam os neurónios responsáveis pela libertação de hipocretinas/orexinas refletem alterações do processo de sono (7).

Imediatamente antes do despertar ocorre a ativação do eixo HHS e do sistema nervoso simpático influenciado também pela libertação de cortisol, que nesta altura tem o seu pico máximo (Figura 4) (8).

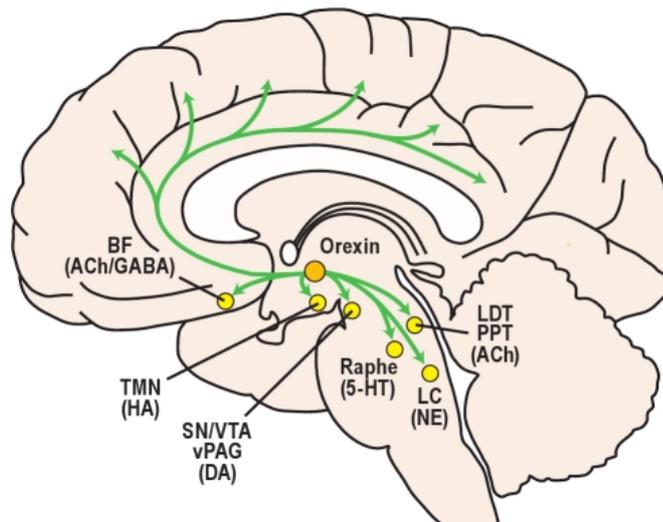


Figura 5 – As hipocretinas e as suas conexões. Os neurónios do hipotálamo lateral libertam hipocretinas que influenciam vias ascendentes até ao córtex cerebral. A vigília regista níveis elevados de hipocretinas. Retirado de España A. e Scammel, T.(14)

Tabela 1 – Perfis de atividade de neurotransmissores envolvidos no processo de sono e no despertar (↑↑ - libertação rápida; ↑ - libertação lenta; - libertação pequena ou inexistente). Adaptado de España A. e Scammel, T.(14).

Neurotransmissor	Vigília	Sono NREM	Sono REM
Acetilcolina	↑↑	-	↑↑
Monoaminas	↑↑	↑	-
Hipocretinas	↑↑	-	-

2 – REGULAÇÃO DO CICLO SONO-VIGÍLIA

O ciclo sono-vigília é influenciado pelo ritmo circadiano (do latim: circa=em torno de; dies=do dia) e por fatores homeostáticos (Figura 6) (1–3,5).

O ritmo circadiano regula a atividade física, a ingestão de alimentos, a temperatura corporal, a secreção hormonal e o tônus muscular, estando na base da adequação do ciclo sono/vigília às 24 horas do dia (1,3,4).

Este “relógio biológico” é gerado por uma estrutura hipotalâmica (hipotálamo anterior), o núcleo supraquiásmico (NSQ).

A informação luminosa atua sobre as células da retina e o sinal gerado passa através do nervo ótico ao trato retinohipotalâmico e subsequentemente ao NSQ. As células do NSQ vão transmitir sinais às áreas hipotalâmicas adjacentes, de forma coordenada, e estimular ou suprimir a produção de melatonina pela glândula pineal (Figura 7).

A melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina) é uma neurohormona responsável pela sincronização do ciclo sono/vigília. A liberação de melatonina é inibida pela luminosidade e estimulada pela escuridão (15).

Verifica-se o pico máximo de melatonina às primeiras horas do período de sono (entre as 2 e as 4 horas da noite) e os seus níveis decrescem na segunda metade (2,3,15).

Durante o ciclo sono/vigília verifica-se a secreção de outras substâncias que influenciam o mesmo como é o caso do cortisol.

Durante a noite, regista-se o pico máximo da hormona antidiurética que reduz a produção de urina, já nas primeiras horas da manhã ocorre o aumento da secreção de hormonas tiroideias, cortisol e insulina (1,3).

Relativamente à regulação homeostática verifica-se, ao longo do dia, aumento progressivo da sonolência devido ao aumento da concentração de adenosina no cérebro. A adenosina é produto do metabolismo celular e acumula-se na fenda sináptica. Esta substância tem a capacidade de inibir as vias colinérgicas envolvidas no processo de vigília.

As rotinas individuais, como o horário das refeições, também podem condicionar o ritmo biológico sono/vigília (4).

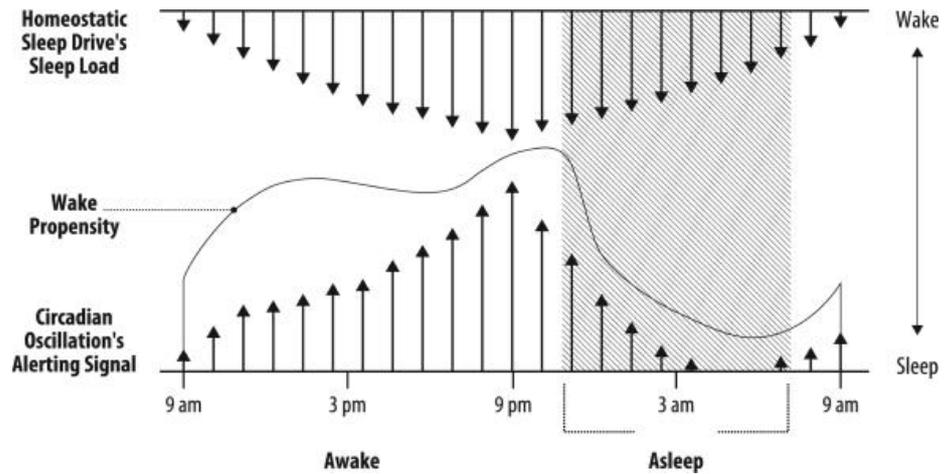


Figura 6 – Regulação homeostática e circadiana do sono. Estas duas dimensões interagem de forma a que o sono e a vigília ocorram na altura própria. A necessidade de dormir vai-se acumulando ao longo do dia e desaparece durante o sono. Retirado de Doghramji, K (15).

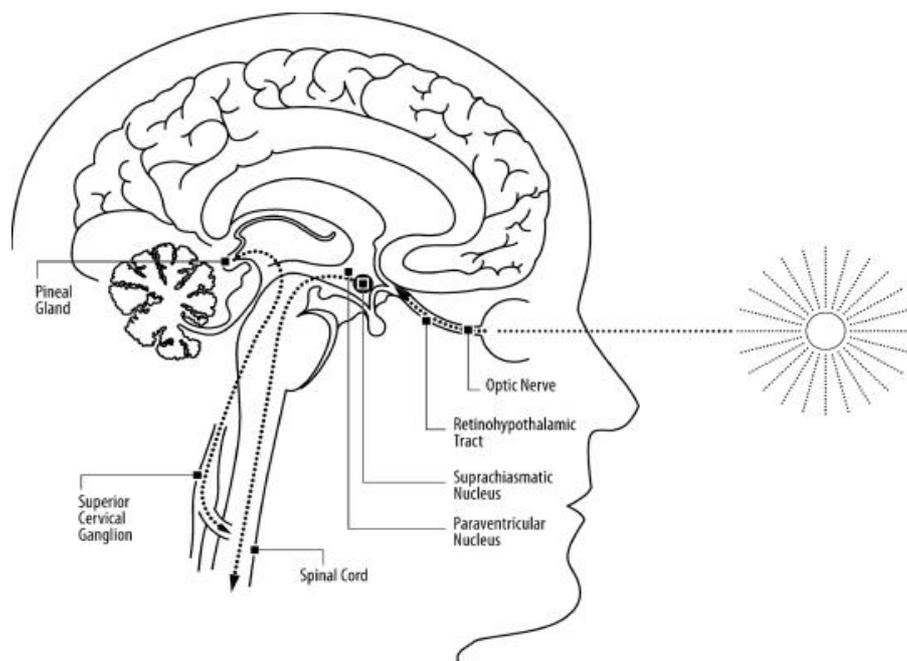


Figura 7 – Glândula pineal e a fisiologia da melatonina. A síntese e libertação de melatonina, pela glândula pineal é estimulada pela escuridão e inibida pela luz do dia. Retirado de Doghramji, K (15).

3 – NECESSIDADES DIÁRIAS DE SONO POR FAIXAS ETÁRIAS

Os padrões de sono e necessidades diárias variam sobretudo com a idade e com a condição fisiológica individual (1,3).

De um modo geral, a eficiência do processo de sono diminui com o avançar da idade (1).

No recém-nascido o sono é distribuído de modo irregular pelo dia e pela noite constituindo cerca 80% das 24 horas do dia. De acordo com o seu ciclo alimentar são estabelecidos episódios de vigília a cada 3-4 horas. Estas irregularidades no ciclo sono-vigília demonstram que o ritmo circadiano ainda não está completamente estabelecido, o que só se verifica a partir do terceiro mês de vida.

Durante o primeiro ano de vida, verifica-se o aumento do tempo de vigília diurno.

Numa fase pré-escolar, para além dos fatores fisiológicos, a dimensão cultural e social influencia a diminuição das horas de sono que nesta fase rondam as 12 horas muitas das vezes acompanhadas de um período de sono durante o dia.

Nas crianças, em idade escolar, o sono tem duração entre as 10 e as 12 horas. Nesta faixa etária é comum as crianças vivenciarem, durante a noite, pesadelos o que pode perturbar esse período.

Na adolescência a duração do sono estabelece-se nas 9 a 10 horas verificando-se alterações nos hábitos de sono como o atrasar da hora de deitar.

A idade adulta continua a registar variações e o período de sono dura cerca de 6 a 8 horas. É importante ressaltar que nos adultos muitas vezes se verifica o atrasar da hora de deitar, acordar várias vezes durante a noite e levantar cedo (1,3).

4 – PRINCIPAIS DISTÚRBIOS DO SONO

A Academia Americana de Medicina do Sono desenvolveu, em cooperação com as Sociedades de Estudo do Sono Europeia, Japonesa e Latina, a classificação internacional dos distúrbios do sono (ICSD). Segundo esta classificação os distúrbios subdividem-se em:

1 – Dissónias

1.1 – Distúrbios intrínsecos ao sono (como insónia, narcolepsia, síndrome das pernas inquietas, síndrome obstrutivo da apneia do sono).

1.2 – Distúrbios extrínsecos ao sono.

1.3 – Distúrbios do ritmo circadiano (como “jet leg”, “*shift work sleep disturb*”).

2 – Parassónias

2.1 – Distúrbios do sono por excitação (como sonambulismo).

2.2. – Transtornos na transição sono/vigília (como falar durante o sono).

2.3. – Distúrbios associados ao sono REM (como pesadelos).

2.4. – Outras parassónias (como bruxismo).

3 – Distúrbios do sono associados a doenças mentais, neurológicas ou outros distúrbios médicos.

5 – IMPACTO DA PRIVAÇÃO DO SONO

A privação parcial ou total do sono leva à alteração da estrutura normal do sono.

Uma noite em que ocorra privação do sono leva a que na noite seguinte aumente o sono REM e na subsequente, o sono NREM, restabelecendo-se o ciclo normal de sono apenas durante a terceira noite. Este fato reveste-se de extrema importância em indivíduos sujeitos a privação do sono quer por força da sua atividade profissional quer decorrente de alguma patologia (3).

A hiperativação do eixo HHS é uma das consequências decorrentes da privação do sono (11).

Para além de sonolência, cansaço e irritabilidade, podem ser comprometidos processos fisiológicos e imunológicos fundamentais à homeostasia do organismo humano (3).

5.1 – SONO/ INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

Em todo o mundo, estima-se que 10 a 75% das crianças apresentem alterações do sono, estando estas associadas a patologias ou simplesmente a situações pontuais e transitórias (16).

O sono e os seus mecanismos sofrem maturação desde a infância até à adolescência, verificando-se, nesta faixa etária, uma necessidade maior de dormir que nos adultos (17,18).

O papel do sono é de extrema importância nos processos cognitivos como a aprendizagem, memória e consolidação, desempenho escolar, nos aspetos emocionais e até no controlo do peso (16,17).

Patologias como a epilepsia e a hiperatividade com défice de atenção, comuns em crianças e adolescentes, podem causar alterações na arquitetura do sono. Na epilepsia ocorre alteração do ritmo circadiano, com aumento do período de latência do sono, despertares noturnos frequentes, fragmentação do sono REM. Estas alterações, com consequente diminuição da qualidade do sono, são responsáveis por transtornos comportamentais nos doentes com epilepsia. Por sua vez a privação do sono leva a um aumento de manifestações epiléticas. No caso da hiperatividade com défice de atenção, estima-se que entre 25 a 50% das crianças e adolescentes que sofrem da patologia apresentem alterações do sono como insónia, despertares noturnos e aumento da latência das fases do sono (19).

Associado a uma dieta desequilibrada, o sono insuficiente ou de curta duração pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade infantil e juvenil.

Estudos realizados com crianças de diferentes países, demonstraram que o aumento do período de sono (em cerca de 1,5 horas) em crianças pode levar à diminuição da ingestão alimentar com registo de níveis de leptina (hormona da saciedade) em jejum. Por outro lado, um sono de má qualidade promove uma ingestão mais rápida e irregular de alimentos.

Crianças com índice de massa corporal mais altos têm, na sua maioria, um sono de má qualidade que sugere que distúrbios de sono aliados a uma dieta desequilibrada potenciam o risco de desenvolver obesidade (20).

Tendo em conta as inúmeras mudanças e transições que ocorrem, quer física quer cognitivamente, desde a infância até à idade adulta, é fundamental que a criança/ adolescente tenha um sono adequado em tempo e qualidade, de modo a não comprometer os seus desenvolvimentos físico, cognitivo e comportamental (18).

5.2 – SONO/ DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A privação do sono está associada a diferentes efeitos negativos no sistema cardiovascular (21).

O aumento da morbidade e da mortalidade cardiovascular associados ao decréscimo de qualidade e quantidade de sono são relatados em diferentes estudos (22,23).

Um sono insuficiente promove o aumento da tensão arterial e potencia fatores de risco de doença cardiovascular como diabetes, obesidade, hipertensão e deslipidémias (1,21,23).

O sono de curta duração (<6h) é associado ao risco aumentado de acidente vascular cerebral isquémico enquanto o trabalho por turnos se relaciona com a doença cardíaca isquémica, enfarte do miocárdio e aterosclerose (23).

Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e a privação do sono ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Uma hipótese é a ativação de mecanismos inflamatórios decorrentes da privação do sono, total ou parcial, com aumento da proteína C reativa (22).

A disfunção endotelial é outro fator com relevância nos distúrbios cardiovasculares promovendo a aterosclerose. Existe, nestes casos, um desequilíbrio na vasodilatação com aumento da vasoconstrição e ação protrombótica.

O endotélio é uma camada fina de células justapostas que reveste, internamente, os vasos sanguíneos cuja função assenta na manutenção da homeostasia interna. De acordo com os estímulos hemodinâmicos que recebe, promove constrição ou relaxamento dos vasos através da libertação de substâncias vasoativas, como é o caso do monóxido de azoto (NO). Esta substância é responsável por regular o tónus vascular, o crescimento celular local e proteger os vasos de potenciais danos de células sanguíneas.

Estima-se que a diminuição da função endotelial, em indivíduos sujeitos a privação do sono se relacione com a hiperativação do sistema simpático que promove a vasoconstrição e consequente aumento da tensão arterial. Para além da estimulação simpática, as alterações no endotélio estão também associadas à diminuição da expressão da sintase do NO e da sua atividade pela falta de cofatores fundamentais. O aumento dos radicais livres em detrimento das defesas antioxidantes promove *stress* oxidativo nos vasos sanguíneos e consequente diminuição do NO disponível (21).

5.3 – SONO/ DOENÇAS METABÓLICAS

A privação do sono tem repercussões no metabolismo corporal levando a um aumento de doenças metabólicas como é o caso da diabetes e da obesidade (23–25).

Em indivíduos sujeitos a restrição, total ou parcial, do sono, verifica-se a ativação do eixo HHS com conseqüente desregulação neuro-endócrina. O aumento dos níveis de cortisol leva à sobrecarga de glucocorticóides no organismo com importantes conseqüências para este. A hiperativação do eixo HHS é, por isso, um dos principais mecanismos responsáveis pelo aumento do risco de desenvolvimento de doenças metabólicas (22,24).

A doença de Cushing resulta da exposição crónica a níveis elevados de glucocorticóides com aumento da morbidade e mortalidade. Ocorrem alterações na distribuição da gordura, corporal, osteoporose, intolerância à glicose, depressão e até casos de psicose (26).

Outra conseqüência de longos períodos de vigília, com elevação dos níveis de glucocorticóides, é a diminuição da sensibilidade à insulina em indivíduos não diabéticos.

Os glucocorticóides também são responsáveis por estimular o apetite (1,24,27).

O sono corresponde, naturalmente, a um período de jejum. O hipotálamo é responsável pelo controlo do metabolismo existindo redes de neurónios sensíveis aos níveis de hormonas responsáveis pela ingestão alimentar: a leptina e a grelina. A leptina, produzida pelo tecido adiposo, promove a saciedade e apresenta níveis mais elevados durante o sono do que na vigília. A grelina, por sua vez, é produzida pelo intestino e exerce o efeito contrário à leptina, estimula o apetite.

A privação do sono promove o desequilíbrio entre a ingestão de alimentos e a energia que é gasta pelo organismo com conseqüência direta no aumento de peso. Existe um aumento da secreção de grelina e o decréscimo de leptina (22,27,28).

A obesidade frequentemente é associada a narcolepsia, um distúrbio do sono caracterizado por níveis baixos de hipocretinas. Estes doentes apresentam índice de massa corporal (IMC) elevados, e resistência à insulina (24).

O sedentarismo, decorrente da sonolência diurna e da fadiga sentidas por indivíduos sujeitos a privação do sono, potencia o desenvolvimento de doenças metabólicas (24).

Outro aspeto a considerar relacionado com doenças metabólicas e a privação do sono é a flora intestinal. A flora intestinal é responsável, entre outras coisas, por simplificar os lípidos em ácidos gordos de cadeia curta como o acetato, butirato e propionato. O butirato e o propionato interagem no processo intestinal de gluconeogénese enquanto o

acetato pode diminuir o apetite e promover a secreção de insulina. Alterações nas espécies bacterianas intestinais responsáveis por estas transformações perturbam o metabolismo da glicose e dos lípidos. O aumento total dos níveis de ácidos gordos de cadeia curta está associado à obesidade (28).

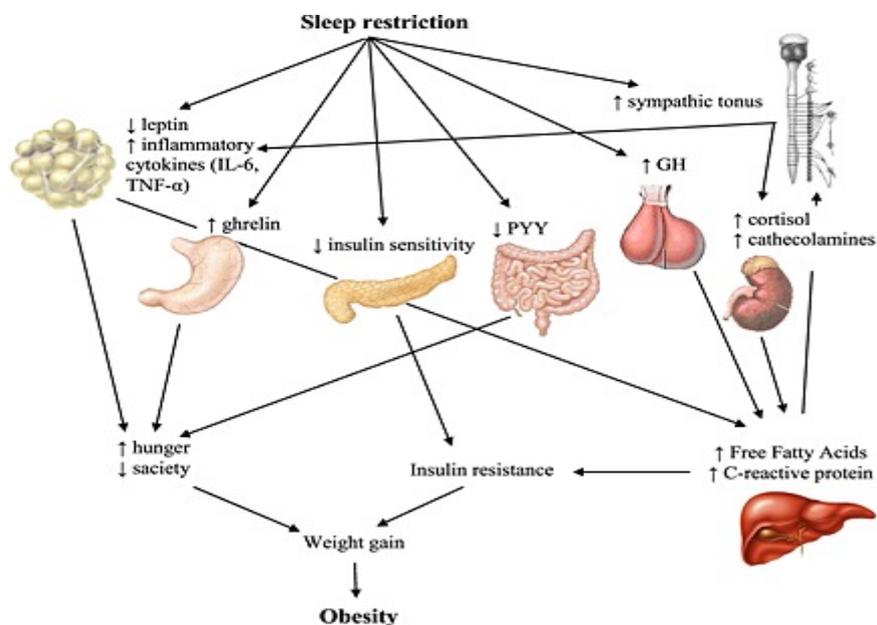


Figura 8 – Privação do sono e alterações metabólicas. Retirado de Dâmaso A. et al. (44).

5.4 – SONO/ ASPETOS IMUNOLÓGICOS

O sono e o sistema imunitário influenciam-se mutuamente. Apesar de esta relação não estar completamente estabelecida sabe-se que a privação do sono pode diminuir as defesas do organismo e torná-lo mais suscetível a infeções e quando estamos perante uma infeção é comum ocorrer sonolência (8,29).

As alterações no sistema imunitário decorrentes da privação do sono podem resultar da ativação do sistema simpático e/ou do eixo HHS. A ativação do sistema simpático inibe respostas antivirais e estimula genes pró-inflamatórios enquanto a ativação do eixo HHS inibe quer genes antivirais quer pró-inflamatórios (8,30).

Os níveis sanguíneos de linfócitos T estão associados aos níveis de cortisol. A elevação dos níveis de cortisol, a quando do início do período de vigília, é precedida da diminuição de células T e a situação inversa ocorre ao início do sono (29,31).

Dados “*in vitro*” avaliaram os efeitos do cortisol isolado ou em associação com a melatonina na proliferação de células linfocitárias humanas. No primeiro caso, em que se estudou o cortisol sozinho (mimetizando o que ocorre durante o dia) verificou-se a inibição da proliferação dos linfócitos. Relativamente à associação cortisol/ melatonina (que acontece em indivíduos que apresentam trabalho noturno ou por turnos) essa inibição é ainda mais eficaz, demonstrando que alterações nas concentrações de cortisol e melatonina influenciam a estabilidade do sistema imunológico (8).

Durante o período de vigília, altura em que é mais provável o aparecimento de agentes invasivos, células diferenciadas, como as NK (*natural killer*), têm o seu auge, promovendo a defesa rápida contra antigénios. Por outro lado, é durante o sono que as células indiferenciadas, como os linfócitos T, apresentam o seu pico visto se tratar do desenvolvimento da resposta imunitária mais lenta (31).

Doentes com insónia crónica apresentam diminuição do número de células CD3+, CD4+ e CD8+ e resposta imune humoral aumentada (predomínio de T *helper* 2). O nível elevado de cortisol, nestes indivíduos, pode estar na base destas alterações. De ter em conta que o desequilíbrio entre as populações de Th1/Th2 é característico de doenças autoimunes.

Casos de privação crónica do sono, apresentam na prática clínica um decréscimo da atividade das células NK e dos níveis de CD16+, CD 56+, CD 57+ e IL-2. Estas populações de linfócitos, participantes da imunidade inata, são fundamentais na defesa contra vírus, bactérias intracelulares e contra células tumorais. Estes dados vão ao encontro de estudos que indicam que mulheres que trabalham à noite apresentam maior predisposição para

desenvolver cancro da mama comparativamente a mulheres com horário diurno (8,23,29,30).

Trabalhadores por turnos têm um risco aumentado de desenvolver infeções das vias respiratórias, gripe e constipações, gastroenterites e alterações na memória imunológica após certas doenças (29).

A privação do sono também demonstra afetar negativamente a imunização por vacinas contra, por exemplo, os vírus da hepatite A e B e gripe. Laboratorialmente, verifica-se redução na produção de anticorpos algumas semanas após a imunização em indivíduos sujeitos a privação do sono (8,22,30).

5.5 – SONO/ ASPETOS COMPORTAMENTAIS, SOCIAIS E HUMOR

A privação do sono é responsável pela degradação de diferentes dimensões cognitivas como o humor, a aprendizagem e até a memória. Ansiedade, depressão, irritabilidade, confusão, perda de energia, sonolência e fadiga são o resultado negativo de um sono inadequado (1,32).

Doentes com depressão major apresentam alterações significativas na sua estrutura do sono e hiperatividade do eixo HHS. Os níveis de cortisol e de ACTH estão aumentados. O EEG, destes indivíduos, apresenta aumento do período de vigília, início curto do sono REM e aumento da densidade do sono REM (8,10).

A fadiga e a sonolência diurna diminuem a performance do indivíduo e aumentam a probabilidade de ocorrer erro humano na execução de atividades e consequentemente a ocorrência de acidentes (23,32).

Alguns dos acidentes rodoviários estão associados a quadros de fadiga e sonolência de indivíduos sujeitos a privação do sono aguda ou crónica ou condução sob o efeito de medicamentos ansiolíticos (32).

Alterações na aprendizagem e na memória também estão associadas à privação do sono. A privação do sono de curta ou longa duração promove a redução da conectividade da estrutura de neurónios no hipocampo (33).

A função emocional é muito afetada pela privação do sono. A redução do tempo de sono promove a diminuição da sensibilidade emocional percetiva afetando negativamente o discernimento de expressões faciais e emoções em diferentes contextos. A dificuldade em distinguir expressões faciais pode comprometer o relacionamento interpessoal e comprometer o tempo e o modo de reagir às alterações do meio ambiente envolvente (34).

5.6 – SONO/ IDOSO

A maioria da população idosa apresenta alterações no processo de sono. Estas perturbações, das quais se destaca a dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, prevalecem em idosos que concomitantemente sofrem de problemas físicos, alterações respiratórias ou depressão.

Com o avançar da idade verifica-se uma desregulação do ritmo circadiano consequência da diminuição da concentração de melatonina associada à deterioração progressiva de áreas hipotalâmicas. O indivíduo apresenta um sono mais superficial com despertares frequentes durante a noite o que compromete a sua homeostase fisiológica.

A noctúria, a diminuição da mobilidade devido à redução do exercício físico regular e horários irregulares das refeições são fatores que igualmente condicionam o sono nesta faixa etária.

Os idosos podem apresentar uma diminuição do estadio III do sono NREM e do sono REM; o estadio IV do sono NREM pode nem sequer ocorrer. Os estadios I e II do sono não REM podem estar aumentados (3,5).

Estas perturbações do sono refletem-se negativamente no estado de alerta, no estado de espírito e na qualidade de vida dos indivíduos (1).

6 – ABORDAGEM FARMACOTERAPÉUTICA

Muitos dos fármacos utilizados para promover o sono interagem ao nível do sistema GABAérgico (2).

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor que atua sobre dois tipos de recetores ($GABA_A$ e $GABA_B$) e conduz à diminuição da excitabilidade de estruturas pós-sinápticas. Do recetor $GABA_A$ faz parte um canal de cloro e diferentes locais de ligação de substâncias como o GABA, as benzodiazepinas ou os barbitúricos.

O GABA interage de forma inibitória no complexo recetor $GABA_A$ aumentando a permeabilidade das membranas neuronais ao ião cloro. A difusão passiva deste ião, aumenta o potencial elétrico negativo intracelular, conduzindo esta hiperpolarização ao aumento do limiar de excitabilidade dos neurónios (35).

As benzodiazepinas são um dos principais grupos de fármacos que interagem com o recetor $GABA_A$ e inibem a excitabilidade neuronal (36).

Descobertas na década de 60, as benzodiazepinas têm sido amplamente utilizadas na clinica como hipnóticos no tratamento de diferentes transtornos do sono. Apresentam diferentes tempos de semi-vida o que possibilita uma escolha adaptada a cada situação. Benzodiazepinas de semi-vida curta estão indicadas na promoção e manutenção do sono (35).

Os agonistas do recetor das benzodiazepinas foram desenvolvidos, nos anos 80, para minimizar os efeitos das benzodiazepinas- Um exemplo é o zolpidem. Apesar de não ser classificado quimicamente como uma benzodiazepina é um agonista do recetor benzodiazepínico $GABA_A$. O zolpidem apresenta semi-vida curta e está indicado em situações de dificuldade em adormecer em terapêuticas de curta duração (5,35–37).

Quer as benzodiazepinas quer os agonistas dos recetores das benzodiazepinas diminuem a frequência do despertar durante a noite.

Como reações adversas destaca-se sonolência matinal, fadiga, diminuição do tónus muscular, indiferença. Em idosos é frequente ocorrer confusão, hipotermia, incontinência, alterações da memória e ataxia pelo que devem ser usados com precaução nesta faixa etária.

Tratamentos prolongados e com doses elevadas podem derivar em casos de habituação, tolerância e dependência física e psíquica (35,37).

As benzodiazepinas estão contra-indicadas em casos de apneia do sono (37).

A pregabalina produz efeitos ansiolíticos, aumentando o sono delta. A sua ação é diferente das benzodiazepinas uma vez que não atuam no recetor $GABA_A$ mas no canal de

cálcio impedindo a libertação de neurotransmissores excitatórios na fenda pré-sináptica, como o glutamato e o aspartato (4).

O suvorexant (não comercializado em Portugal) é uma antagonista dos recetores das hipocretinas, induzindo o sono e proporcionando a sua manutenção (36).

Fármacos antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e a trazodona, interferem com a recaptação de neurotransmissores como a serotonina e a noradrenalina, podem ser utilizados em quadros de perturbações do sono, em doses baixas e por curtos períodos de tempo. A trazodona prolonga o sono REM e os estádios III e IV do sono NREM, bloqueando neurónios adrenérgicos e histaminérgicos. O uso de amitriptilina em quadros de insónia está a cair em desuso face à existência de outras terapêuticas mais eficazes (2,5,36,37).

Para além da eficácia em quadros de psicose, fármacos antipsicóticos, como a quetiapina, olanzapina e risperidona, apresentam efeito sedativo (36,37).

Os anti-histamínicos sedativos, atravessam a barreira hematoencefálica, e o seu efeito hipnótico é usado em alternativa a fármacos benzodiazepínicos, apresentando menor número de efeitos secundários diminuindo o período de início de sono. A hidroxizina, a doxolamina, a difrenidramina e o dimetindeno são exemplos de antagonistas dos recetores da histamina H1 (2,4,36,37).

A melatonina induz o sono e regula o ritmo circadiano. Esta neurohormona, produzida pela glândula pineal, atua em recetores acoplados à proteína G, o MT1 e MT2 que se encontram maioritariamente no sistema nervoso central. A melatonina é usada em casos de insónia primária e de perturbações do ritmo circadiano como por exemplo o *jet lag*, constituindo uma das primeiras abordagens aos distúrbios do sono sem recurso a prescrição médica.

Outra opção terapêutica nos distúrbios circadianos são os agonistas seletivos dos recetores da melatonina MT1 e MT2 como o ramelteon e a aglomelatina. O ramelteon (não comercializado em Portugal) tem semi-vida de 1 a 3 horas e maior afinidade para os recetores MT1 e MT2 que a melatonina. A aglomelatina, para além da afinidade com os recetores MT1 e MT2 também tem afinidade para os recetores da serotonina. Este fármaco restabelece o ritmo circadiano e demonstra uma melhoria da qualidade de sono em doentes com depressão (2,5,36).

Os medicamentos à base de plantas ou suplementos alimentares com extratos de plantas constituem uma primeira escolha em situações agudas de distúrbios do sono apresentando uma alternativa segura e com reduzido número de efeitos secundários comparativamente a terapêuticas farmacológicas (por exemplo, benzodiazepinas).

Reconhecidas desde há muito tempo pelas suas propriedades sedativas ou calmantes a valeriana, o lúpulo, a camomila e a passiflora são exemplos das plantas que frequentemente se encontram nas formulações que não necessitam de prescrição médica.

A *Valeriana officinalis* e *Valeriana edulis* são duas espécies usadas de plantas usadas na promoção do sono. Apesar de o seu mecanismo não estar completamente esclarecido, diferentes estudos apontam para uma ação estimulante da libertação de GABA. Os diferentes componentes da planta proporcionam, para além da ação sedativa, ação tranquilizante e relaxamento muscular (36,38).

O lúpulo (*Humulus lupulus*) é uma planta com propriedades sedativas. Inibe o sistema nervoso e estimula a atividade do GABA (38,39).

Das plantas mais usadas em infusões e em medicamentos à base de plantas, a camomila (*Matricaria recutita*) reduz o estado de ansiedade e promove o sono. A *Passiflora incarnata* L. produz efeitos semelhantes aos da camomila, estando a ação destas plantas relacionadas com o estímulo dos recetores GABA (38,40,41).

Podemos encontrar o extrato de uma única planta ou uma associação de extratos. Cápsulas, comprimidos revestidos ou orodispersíveis ou chás medicinais são algumas das apresentações (35).

Tabela 2 – Efeito de alguns fármacos sobre o sono e a vigília. Adaptado de España A. e Scammel, T.(14).

Fármaco	Exemplos	Efeito Farmacológico	Mecanismo Neurobiológico	Efeitos Clínicos
Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (5-HT)	Fluoxetina Fluvoxamina Citalopram	Aumento dos níveis extracelulares de 5-HT	5-HT inibe células promotoras de sono REM	Diminuição do sono REM
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptalina Clomipramina	Aumento dos níveis extracelulares de 5-HT e NA	5-HT e NA Inibem células promotoras de sono REM	Diminuição do sono REM
Estimulantes Anfetamínicos	Amfetamina Metilfenidato	Aumento dos níveis extracelulares de DA e NA	Aumento do sinal da DA e da NA	Aumento da vigília
Medicamento com ação específica em perturbações ciclo sono/vigília	Modafinil	Aumento dos níveis extracelulares de DA	Aumento do sinal da DA	Aumento da vigília
Benzodiazepinas	Diazepam Clonazepam Lorazepam Triazolam	Estimula o recetor GABA _A	GABA inibe vias excitatórias	Aumento do Sono
Sedativos não benzodiazepínicos	Zolpidem	Estimula o recetor GABA _A	GABA inibe vias excitatórias	Aumento do Sono
Anti-histamínicos	Difrenidramina	Bloqueio dos recetores H ₁ da H	Redução do sinal de H	Aumento do Sono
Antipsicóticos	Haloperidol Clorpromazina	Bloqueio dos recetores da DA	Redução do sinal da DA	Aumento do Sono

7 – ABORDAGEM FARMACÊUTICA

A prática farmacêutica é confrontada diariamente com problemas da população em dormir. As dificuldades em adormecer, manter o sono ou a falta de um sono “reparador” são quadros descritos com frequência e para os quais os utentes procuram ajuda junto do farmacêutico.

Na abordagem inicial, de cada caso, importa perceber a duração da sintomatologia. Situações limitadas temporalmente (alguns dias) podem ser resolvidas com a simples alteração de hábitos de vida e com a implementação de medidas de higiene do sono.

Em 1977 Hauri introduziu o conceito de Higiene do sono, um conjunto de boas práticas e hábitos de sono, para tratar distúrbios de sono sem recurso a fármacos. Dessas orientações destacam-se:

- Estabelecer um horário de levantar e deitar à mesma hora, mesmo aos fins de semana, evitando sestas durante o dia;
- Permanecer na cama apenas durante o sono;
- Praticar regularmente exercício físico, evitando nas 2 a 4 horas antes de deitar;
- Não ir para a cama com fome e dar preferência a refeições leves à noite;
- Deitar-se apenas quando estiver com sono;
- Evitar o consumo de bebidas alcoólicas e estimulantes como a cafeína 4 e 6 horas antes de deitar;
- Evitar luminosidade e sons estranhos e intensos;
- Tomar banho quente e relaxante antes do deitar;

Nas situações em que os sintomas se verificam há algumas semanas, para além do aconselhamento não farmacológico, anteriormente descrito, e na falta de resultados do mesmo, deve encaminhar-se o doente para avaliação do médico especialista.

É frequente a terapêutica passar pelo uso de benzodiazepinas de curta/ intermédia ação como estazolam, brotizolam, flunitrazepam ou triazolam, ou fármacos não benzodiazepínicos como zolpidem ou a melatonina.

Doentes com terapêutica benzodiazepínica devem ser alertados para os possíveis efeitos secundários destes fármacos (tolerância e dependência) e para a sua posologia. A interrupção brusca na toma de benzodiazepinas de curta/ intermédia duração pode levar à reincidência dos sintomas.

Em quadros clínicos de dificuldade crónica em adormecer e/ou manter o sono (duração \geq 1 mês), o clínico poderá recorrer a antidepressivos com amitriptilina e trazodona.

O farmacêutico deve reforçar a ideia que a terapêutica deve ser cumprida de acordo com as suas orientações e do médico assistente de forma e evitar a reincidência da sintomatologia. É de evitar a suspensão brusca da toma de benzodiazepinas (42).

A memória a curto prazo é alterada por fármacos benzodiazepínicos.

Outro aspeto fundamental é alertar os doentes para a possível ocorrência de sonolência e fadiga no início da manhã que poderá pôr em causa a condução de veículos e o manuseamento de máquinas (42).

Na população idosa, a abordagem farmacêutica deve procurar despistar os casos de falsa privação do sono. Muitos idosos relatam alterações do sono, mas desvalorizam ou omitem o facto de dormirem durante o dia, alterando os ritmos naturais do sono/vigília.

8 – CONCLUSÕES

O estudo da neurofisiologia do sono e os processos inerentes à promoção do ciclo sono/vigília assumem desde há muito um importante papel na saúde individual e coletiva. Neste processo estão envolvidos diferentes neurónios e neurotransmissores. A articulação entre estes sistemas de comunicação permite compreender os diversos distúrbios do sono, o seu impacto na qualidade de vida do indivíduo e adaptar terapêuticas.

As consequências da privação do sono e das patologias a ela associadas apresentam um impacto negativo de grandes dimensões na saúde individual e pública.

A privação do sono aumenta o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes, obesidade e depressão.

Indivíduos sujeitos a privação crónica de sono apresentam diminuição da sua performance e dos seus níveis de produtividade. A fadiga e sonolência diurnas, decorrentes de noites “mal dormidas”, podem conduzir a falhas e a acidentes de dimensão individual, social, económica e até ambiental.

Os profissionais de saúde, com especial enfoque para a profissão farmacêutica, devem sensibilizar as populações para a importância do sono de forma a prevenir e minimizar os efeitos negativos que a privação do sono, ou a falta de qualidade do mesmo, induz na vida dos indivíduos.

O farmacêutico deve ter um papel pró-ativo na identificação de distúrbios do sono e proporcionar um aconselhamento adaptado a cada caso. A adesão terapêutica é fundamental.

É necessária coordenação multidisciplinar, desenvolvimento de estudos e ações de sensibilização junto das populações.

9 – BIBLIOGRAFIA

1. Colten H, Altevogt BBM, Colten. H. Sleep Disorders and Sleep Deprivation: An Unmet Public Health Problem. Committee on Sleep Medicine and Research. 2006. 217-23 p.
2. Gomes M, Quinhones MS, Engelhardt E, Gheerbrant J. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos Neurophysiology of sleep and pharmacotherapeutic aspects of their disorders. Rev Bras Neurol. 2010;46(1):5–15.
3. Rente P, Pimentel T. O Sono normal. A Patol do sono. 2004;39(2):240.
4. Alóe F, De Azevedo AP, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. Rev Bras Psiquiatr. 2005;27(SUPPL. 1):33–9.
5. Neves GSML, Giorelli AS, Florido P, Gomes MDM. Transtornos do sono: visão geral. Rev Bras Neurol. 2013;49(2):57–71.
6. Schwartz JRL, Roth T. Neurophysiology of Sleep and Wakefulness: Basic Science and Clinical Implications. Curr Neuropharmacol. 2008;6(4):367–78.
7. Salin-Pascual R, Gerashchenko D, Greco M, Blanco-Centurion C, Shiromani PJ. Hypothalamic regulation of sleep. Neuropsychopharmacology. 2001;25(5 Suppl):S21–7.
8. Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. Repercussões imunológicas dos distúrbios do sono: o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal como fator modulador. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(55 11):s33–8.
9. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. Int J Endocrinol. 2010;2010:1–16.
10. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. Rev Bras Psiquiatr. 2004;26(3):189–201.
11. Bush B, Hudson T. The Role of Cortisol in Sleep. Nat Med J. 2010;2(6).
12. Nunez A, Rodrigo-Angulo M, De Andres I, Garzon M. Hypocretin/Orexin Neuropeptides: Participation in the Control of Sleep- Wakefulness Cycle and Energy Homeostasis. Curr Neuropharmacol. 2009;7(1):50–9.
13. Del Cid-Pellitero E, Garzón M. Hypocretin I/orexin A-immunoreactive axons form few synaptic contacts on rat ventral tegmental area neurons that project to the medial prefrontal cortex. BMC Neurosci. 2014;15:105.
14. España RA, Scammell TE. Sleep Neurobiology from a Clinical Perspective. Sleep. 2011;34(7).

15. Doghramji K. Melatonin and Its Receptors : A New Class of Sleep-Promoting Agents. 2007;(215).
16. Silva FG, Silva CR, Braga LB, Neto AS. Portuguese Children's Sleep Habits Questionnaire - Validation and cross-cultural comparison. *J Pediatr (Rio J)*. Sociedade Brasileira de Pediatria; 2014;90(1):78–84.
17. Telzer EH, Goldenberg D, Fuligni AJ, Lieberman MD, Gálvan A. Sleep variability in adolescence is associated with altered brain development. *Dev Cogn Neurosci*. Elsevier Ltd; 2015;14:16–22.
18. Brand S, Kirov R. Sleep and its importance in adolescence and in common adolescent somatic and psychiatric conditions. *Int J Gen Med*. 2011;4:425–42.
19. Neto FK, Noschang R, Nunes ML. The relationship between epilepsy, sleep disorders, and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children: A review of the literature. *Sleep Sci*. Elsevier; 2016;9(April):0–1.
20. Collection S. HHS Public Access. 2016;8(5):583–92.
21. Kohansieh M, Makaryus AN. Sleep Deficiency and Deprivation Leading to Cardiovascular Disease. *Int J Hypertens*. Hindawi Publishing Corporation; 2015;2015.
22. Banks S, Dinges D. Behavioral and Physiological Consequences of Sleep Restriction. *J Clinical Sleep Med*. 2007;3(5):519–28.
23. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Sleep: a health imperative. *Sleep*. 2012;35(6):727–34.
24. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Sci*. Elsevier; 2015;8(3):143–52.
25. Reynolds AC, Broussard J, Paterson JL, Wright KP, Ferguson SA. Sleepy, circadian disrupted and sick: Could intestinal microbiota play an important role in shift worker health? *Mol Metab*. The Authors; 2016;6(1):4–5.
26. Daniel E, Newell-Price J. Recent advances in understanding Cushing disease: resistance to glucocorticoid negative feedback and somatic USP8 mutations. *F1000Research*. 2017;6(May):613.
27. Cedernaes J, Schiöth HB, Benedict C. Determinants of shortened, disrupted, and mistimed sleep and associated metabolic health consequences in healthy humans. *Diabetes*. 2015;64(4):1073–80.
28. Benedict C, Vogel H, Jonas W, Woting A, Blaut M, Schürmann A, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals. *Mol Metab*. Elsevier GmbH; 2016;5(12):1175–86.

29. Almeida CMO de, Malheiro A. Sleep, immunity and shift workers: A review. *Sleep Sci.* 2016;9(October):164–8.
30. Irwin MR. Sleep and Infectious Disease Risk. 2012;1–2.
31. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. 2012;121–37.
32. Durmer JS, Ph D, Dinges DF, Ph D. Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation. 2005;25(1):117–29.
33. Havekes R, Park AJ, Tudor JC, Luczak VG, Hansen RT, Ferri SL, et al. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. 2016;1–22.
34. Killgore WDS, Balkin TJ, Yarnell AM, Capaldi VF. Sleep deprivation impairs recognition of specific emotions. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythm.* Elsevier Inc.; 2017;3(January):10–6.
35. Guimarães S, Moura D, Silva P. *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas.* 5ª. Editora P, editor. 2006.
36. Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther.* Elsevier; 2016;38(11):2340–72.
37. *Prontuário Terapêutico II.* Infarmed. 2012. 109, 117, 118, 129 p.
38. Cunha AP, Silva A, Roque O. *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia.* 3rd ed. Gulbenkian FC, editor. Lisboa; 2009.
39. Franco L, Sanchez C, Bravo R, Rodriguez A, Barriga C, Juárez J. The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiol Hung.* 2012;99(2).
40. Zick SM, Wright BD, Sen A, Arnedt JT. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: A randomized placebo-controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* BioMed Central Ltd; 2011;11(1):78.
41. Miroddi M, Calapai C, Navarra M, Mincinillo P, Gangemi S. *Passiflora incarnata L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials.* *J Ethnopharmacol.* 2013;150(3).
42. Monti JM. Insônia primária: diagnóstico diferencial e tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22(1):31–4.
43. Brown RE, Basheer R, Mckenna JT, Strecker RE, Robert W. NIH Public Access. 2013;92(3):1087–187.

44. Dâmaso A, Zimberg IZ, Dâmaso A, Re M Del, Carneiro AM, Souza HDS. Short sleep duration and obesity : Mechanisms and future perspectives Short sleep duration and obesity : mechanisms and future perspectives. 2017;(July).