

# ALTERAÇÕES DO SONO NA ESQUIZOFRENIA

Pedro AFONSO, Vânia VIVEIROS, Tiago VINHAS DE SOUSA

## RESUMO

**Introdução:** A esquizofrenia encontra-se associada a alterações do sono. Na prática clínica, verificamos que a insónia é frequentemente reportada pelos doentes. A dificuldade em iniciar, manter, ou alcançar um sono reparador encontra-se relacionada com a gravidade da psicopatologia e tem sido referenciada como um sintoma prodromático da agudização da doença. As alterações do sono na esquizofrenia podem surgir na fase aguda da doença e persistir, em muitos casos, na fase crónica. **Objectivos:** Os autores pretendem rever as principais alterações do sono observadas na esquizofrenia, os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o seu impacto clínico, e os efeitos da medicação antipsicótica na arquitectura do sono.

**Métodos:** Neste trabalho, foi efectuada uma pesquisa sistemática da literatura publicada de Janeiro de 1965 a Maio de 2010, através da PubMed, utilizando como palavras-chaves: sono, sono REM, sono NREM, esquizofrenia, polissonografia, actigrafia e antipsicóticos.

**Resultados:** Nos doentes com esquizofrenia, as alterações mais frequentemente encontradas, nos estudos objectivos com recurso à polissonografia, são: redução do tempo total do sono, diminuição do sono lento profundo, diminuição da latência de REM e da eficiência do sono. Estudos realizados com actigrafia revelam ainda que estes doentes apresentam alterações do ritmo circadiano do sono, mais precisamente do tipo avanço de fase e irregular. Apesar de algumas alterações do sono melhorarem com a terapêutica antipsicótica, em muitos casos, mesmo no período de remissão da doença, o sono continua alterado o que faz supor que hajam mecanismos fisiopatológicos da doença envolvidos na perturbação do sono destes doentes.

**Conclusão:** A ausência de um sono adequado e restaurador tem um impacto negativo na qualidade de vida dos doentes com esquizofrenia, podendo contribuir para o agravamento dos défices cognitivos, dificultando uma adequada reabilitação socioprofissional e o prognóstico da doença.

## SUMMARY

### SLEEP DISTURBANCES IN SCHIZOPHRENIA

**Introduction:** Schizophrenia is often related with sleep disorders. In clinical practice insomnia is a common feature in schizophrenia. Difficulty falling asleep, maintaining or achieving a restful sleep is associated with symptoms severity and has been listed as a prodromal symptom of psychotic relapse. Sleep disturbances in schizophrenia may arise during the acute phase of illness and persists in many cases in chronic phase.

**Objectives:** The authors intend to review the main sleep disturbances observed in schizophrenia, the possible pathophysiological mechanisms, their clinical impact, and the effects of antipsychotic medication on sleep architecture.

**Methods:** This study was carried out a systematic search of published literature from January 1965 to May 2010, through PubMed, using the following key words: sleep, REM sleep, NREM sleep, schizophrenia, polysomnography, actigraphy and antipsychotics.

**Results:** Most changes found in objective studies using the polysomnography, in patients with schizophrenia are: reduction of total sleep time, decrease in slow wave sleep, REM latency and sleep efficiency. Studies using actigraphy also reveal that these patients experience changes in circadian rhythm sleep disorders, specifically the irregular type and phase advance. Although some sleep disorders improve with antipsychotic treatment, in many cases, even during the remission of the disease, sleep continues fragmented, suggesting that there are physiopathologic mechanisms involved in sleep disturbance in these patients.

**Conclusion:** Privation of adequate and restful sleep has a negative impact on rehabilitation strategies, quality of life of patients with schizophrenia, and may contribute to worsening of cognitive deficits.

P.A., V.V., T.V.: Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa. Lisboa, Portugal.

## INTRODUÇÃO

Já no início do século XX, Bleuler referiu nos seus trabalhos que, na esquizofrenia, o sono se encontra perturbado, defendendo que algumas ideias delirantes se constituem durante o sonho e que o pensamento onírico e o pensamento autístico esquizofrénico são idênticos no essencial. Segundo este autor: *Os doentes com esquizofrenia tratam as suas alucinações oníricas como se fossem reais, constituem as suas ideias delirantes no decurso do sonho e agarram-se-lhes no estado de vigília*. Porém, a avaliação objectiva do sono alcançada pelo aparecimento da polissonografia mostrou que a quantidade, a qualidade, e a distribuição da fase de sono REM não apresentava diferenças significativas entre doentes com esquizofrenia não medicados e indivíduos saudáveis<sup>1</sup>.

Na prática clínica verificamos que, na esquizofrenia, a insónia é uma queixa frequentemente reportada pelos doentes e familiares. A dificuldade em iniciar, manter, ou alcançar um sono reparador encontra-se relacionada com a gravidade da psicopatologia e tem sido referenciada como um sintoma prodromático da agudização da doença<sup>2-4</sup>. Também se observa com frequência uma dificuldade em manter um ritmo circadiano sono-vigília regular e adaptado às necessidades socioprofissionais. Este factor compromete o processo reabilitativo uma vez que dificulta o cumprimento dos horários laborais e o ajustamento às actividades sociais. Neste âmbito, para além da doença, devem ser considerados os eventuais efeitos secundários dos antipsicóticos que também poderão contribuir para este desajustamento, causando, por exemplo, uma excessiva sedação diurna. O facto de a maioria destes doentes não ter ocupação profissional conduz a uma diminuição das pistas sócio-ambientais que funcionam como *dadores de tempo* (*zeitgebers em alemão*), importantes para a sincronização do relógio biológico interno, o que poderá aumentar o risco de aparecimento de alterações do ciclo sono-vigília.

Nesta patologia psiquiátrica, a qualidade de sono encontra-se relacionada com a qualidade de vida<sup>5</sup>. Corrigir as alterações do sono observadas na esquizofrenia, deve ser considerada uma prioridade terapêutica dado que, para além de ajudar a melhorar a qualidade de vida destes doentes, um adequado ajustamento do ritmo sono-vigília poderá facilitar a integração sócio-profissional e consequentemente proporcionar um maior sucesso no projecto de reabilitação.

As alterações do sono na esquizofrenia podem surgir na fase aguda da doença e persistir, em muitos casos, na fase crónica. Ou seja, em doentes que se encontram medicados e estabilizados clinicamente, o que faz supor que possam existir mecanismos fisiopatológicos da própria doença que comprometem o normal desempenho desta importante necessidade fisiológica.

## OBJECTIVOS

Os autores pretendem rever as principais alterações do sono observadas na esquizofrenia, os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o seu impacto clínico, e os efeitos da medicação antipsicótica na arquitectura do sono. Se é verdade que na esquizofrenia os sintomas psiquiátricos são agravados e amplificados pelas perturbações do sono, também é verdade que a doença também parece contribuir para uma pior qualidade do sono. Este aspecto reforça a necessidade de se aprofundar este tema de modo a que seja possível proceder a uma melhor intervenção ao nível terapêutico. Apesar da arquitectura do sono melhorar com o tratamento com antipsicóticos, em muitos casos o sono permanece fragmentado e não regressa ao padrão normal, sugerindo que estas alterações têm uma relevância fisiopatológica. Este sintoma clínico tem importância na qualidade de vida dos doentes, na abordagem terapêutica, e no prognóstico da doença.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura em Inglês, através de pesquisa na PubMed, de Janeiro de 1965 a Maio de 2010. Foram também incluídos alguns artigos a partir das referências da bibliografia previamente seleccionada.

Os estudos revistos foram seleccionados de acordo com a sua relevância para o tema, tendo sido usadas as seguintes palavras-chave: *sleep, schizophrenia, polysomnography, NREM/REM sleep, antipsychotics, actigraphy*.

## RESULTADOS

### Aspectos subjectivos

As alterações do sono são frequentemente reportadas pelos indivíduos com perturbação psiquiátrica<sup>6</sup>, sendo parte integrante dos critérios de diagnóstico de algumas doenças psiquiátricas graves, incluindo as Perturbações Depressiva *Major*, Bipolar, Ansiedade Generalizada e Stress Pós-Traumático<sup>7</sup>.

A insónia é muitas vezes uma queixa referida pelos doentes com esquizofrenia. Neste caso, existe uma dificuldade em iniciar e manter um sono reparador, uma vez que este é prejudicado por múltiplos despertares nocturnos, o que resulta numa diminuição do tempo total de sono<sup>8,9</sup> (TTS). Além disso, o sono é geralmente inquieto e agitado, e os pesadelos são comuns<sup>3</sup>.

A manutenção da insónia poderá favorecer uma inversão do ritmo circadiano nos indivíduos com esquizofrenia, reflectindo-se numa grande sonolência diurna, com tendência para dormir durante o dia e permanecer acordado durante a noite<sup>10</sup>. Este aspecto poderá

contribuir para uma deterioração no funcionamento social e profissional. Deste modo, tal como acontece com outras perturbações psiquiátricas, a insónia na esquizofrenia tem efeitos negativos importantes no curso da doença e no funcionamento e qualidade de vida dos doentes<sup>5,11-14</sup>.

Tem sido sugerida uma associação entre a insónia e a gravidade da psicopatologia apresentada pelos doentes<sup>2,15-17</sup>. Neste contexto, é importante referir que alterações moderadas do sono podem ser consideradas um pródromo de agudização da doença, podendo revelar-se como um prelúdio de um surto psicótico<sup>2,9,15-19</sup>, o que reforça a necessidade de se valorizar as queixas de insónia reportadas pelos doentes com esquizofrenia.

### Aspectos Objectivos

Após a descrição do sono REM feita por Aserinsky e Kleitman em 1953, levantou-se a possibilidade de alguns aspectos clínicos da esquizofrenia, nomeadamente as alucinações, poderem corresponder a uma intrusão anómala desta fase do sono no estado de vigília. Embora esta hipótese não tenha sido confirmada, a verdade é que a polissonografia veio trazer outros dados objectivos sobre as alterações do sono na esquizofrenia. Não obstante as vantagens desta técnica na avaliação quantitativa do sono, a verdade é que a colaboração desta população de doentes é bastante limitada na fase aguda da doença. Este aspecto condiciona a possibilidade de se realizarem estudos comparativos do sono entre a fase aguda e a fase crónica da doença, dificultando a disponibilidade de dados polissonográficos que possam contribuir para um melhor esclarecimento do impacto mecanismos fisiopatológicos da doença no sono. Apesar disso, vários aspectos da arquitectura do sono têm sido estudados, tendo havido um particular interesse na avaliação dos seguintes parâmetros polissonográficos: latência do sono (LS); manutenção do sono, neste caso avaliada através do TTS e da eficiência do sono (ES); sono NREM (estádios 1-4); latência do sono REM (LREM).

### Sono total, continuidade e manutenção do sono

As queixas subjectivas de insónia têm sido confirmadas pelos estudos objectivos de polissonografia<sup>8,20,9</sup>. Na fase aguda da doença, foi observada uma diminuição da ES<sup>2,21</sup>, do TTS<sup>2,22</sup>, além de insónia inicial, média e tardia<sup>3</sup>. De facto, quando comparados com o grupo de controlo, os doentes com esquizofrenia apresentam alterações significativas da continuidade do sono, com maior número de despertares nocturnos, permanecendo acordados por um maior período de tempo<sup>23</sup>.

O aumento da LS, parece ser a alteração mais consistentemente reportada. Enquanto que em indivíduos saudáveis a LS raramente excede os 30 minutos, nos doentes com esquizofrenia observamos com frequência LS superiores a 60 minutos<sup>20,24</sup>. A insónia é reportada durante

os períodos de agudização da esquizofrenia podendo inclusivamente preceder o aparecimento dos sintomas da doença<sup>25</sup>. Quando a insónia se associa ao agravamento da psicopatologia, nomeadamente dos sintomas positivos e afectivos, acaba por ter uma influência negativa na consolidação da memória, demonstrada através de testes de memória declarativa<sup>26-28</sup>.

Curiosamente, foi referenciada uma correlação positiva entre os níveis de hipocretina – peptídeo que produz um efeito excitatório nos neurónios dopaminérgicos do mesencéfalo – no líquido cefalorraquidiano (LCR) e um aumento da LS<sup>29</sup>. Este achado pode servir como uma hipótese explicativa do aumento da LS, tendo em conta a importância da neurotransmissão da hipocretina na regulação do sono, mais precisamente como promotor do estado de vigília.

Será ainda de referir que a LS e o número de despertares nocturnos foram relacionados positivamente com alterações morfológicas cerebrais subjacentes à doença, como o aumento do volume do sistema ventricular e a atrofia cortical pré-frontal<sup>21,30,31</sup>. Contudo, estes resultados apresentam a limitação de terem sido obtidos através de estudos transversais, devendo-se aguardar por estudos longitudinais de modo a permitir uma melhor avaliação da correlação destas alterações anatómicas com o início e a manutenção do sono.

### Fase de NREM

O sono NREM encontra-se frequentemente alterado na esquizofrenia, verificando-se uma diminuição da sua quantidade, mais concretamente do estágio 4 da fase de sono NREM<sup>17,21,32</sup>, facto que foi inclusivamente observado fora do período agudo da doença<sup>33</sup>, e em doentes que nunca foram submetidos a terapêutica antipsicótica<sup>34</sup>. Porém, este achado está longe de ser consistente nos vários estudos publicados<sup>9</sup>. A heterogeneidade das amostras, as diferenças nas metodologias e a existência de um período prévio de tratamento antipsicótico poderão ajudar a compreender algumas diferenças encontradas no sono NREM destes doentes.

O sistema serotoninérgico poderá estar implicado na diminuição do sono NREM observada na esquizofrenia. A concentração do metabolito da serotonina, ácido 5-hidroindolacético no LCR foi correlacionada positivamente com a quantidade do estágio 4 da fase de sono NREM, sugerindo que a serotonina pode ter um efeito modulador desta fase do sono<sup>35</sup>. De resto, observou-se uma correlação negativa entre o volume ventricular cerebral dos doentes com esquizofrenia e a quantidade de sono NREM, mostrando que a etiologia da redução do sono NREM poderá estar relacionada directa ou indirectamente com a alteração da morfologia cerebral subjacente à doença<sup>3</sup>. Feinberg, em 1982, acabou por propor uma teoria explicativa deste achado polissonográfico, estabelecendo uma relação

com o modelo de neurodesenvolvimento da esquizofrenia<sup>36</sup>, já que durante a adolescência se verifica uma diminuição acentuada do tempo passado no estágio 4 do sono NREM. No caso da esquizofrenia, os doentes poderiam ter uma disfunção no processo normal de maturação neuronal com um excesso de eliminação sináptica, o que condicionava uma maior diminuição da actividade de ondas lentas no EEG e uma conseqüente redução acentuada do estágio 4. Sabemos que a privação de sono está associada a um aumento significativo do sono lento profundo (SLP) na noite seguinte. Esta resposta homeostática tem um papel de recuperação e restauração do sistema nervoso central (SNC). Contrariamente ao que ocorre em indivíduos saudáveis, os doentes com esquizofrenia não apresentam um aumento da quantidade de SLP<sup>37</sup> o que poderá comprometer algumas funções cognitivas, nomeadamente a consolidação da memória<sup>38</sup>.

### Fase de sono REM

Tal como já foi referido anteriormente, e contrariamente ao que se julgava, o sono REM dos doentes com esquizofrenia não se revelou diferente dos indivíduos saudáveis. Também não se verificaram diferenças no sono REM entre doentes com esquizofrenia com e sem actividade alucinatória, o que acabou por desmistificar a ideia de que a esquizofrenia seria *uma forma de sonhar acordado*<sup>39</sup>. Apesar disso, a LREM, definida como o período que compreende o início do sono e o aparecimento do primeiro sono REM, encontra-se habitualmente diminuída na esquizofrenia<sup>17,40-42</sup>, embora tenham surgido vários estudos que não replicaram esta característica polissonográfica<sup>9</sup>. A divergência dos resultados poderá ser explicada pela falta de controlo de algumas variáveis, nomeadamente o sexo, uma vez que se observaram diferenças entre homens e mulheres no que diz respeito LREM e o prognóstico da doença<sup>43</sup>, e a medicação antipsicótica<sup>2</sup>. Neste último caso, a LREM e a percentagem de sono REM estão substancialmente aumentadas durante as primeiras 2-4 semanas em doentes que suspenderam a terapêutica, havendo, porém, uma atenuação desse efeito a partir das quatro semanas. No entanto, Hiatt et al, verificaram que em doentes não medicados, recentemente hospitalizados, a LREM apresentava-se significativamente diminuída<sup>44</sup>. Contudo, decorrido um ano de tratamento, observa-se um aumento da LREM e duração de REM<sup>22</sup>, demonstrando que os antipsicóticos modificam estes parâmetros polissonográficos.

A hipersensibilidade colinérgica foi sugerida como mecanismo neuroquímico subjacente à redução da LREM<sup>45,46</sup>. Na esquizofrenia foi demonstrado um aumento da estimulação colinérgica<sup>47</sup> o que poderá explicar, pelo menos em parte, este achado polissonográfico. A imagiologia cerebral também deu um contributo para se compreender as alterações da LREM. Através de estudos

imagiológicos observou-se uma correlação positiva entre a LREM e os volumes do terceiro ventrículo, do núcleo caudado e do corno anterior<sup>30</sup>. Finalmente, a diminuição da LREM tem sido associada ao aumento da actividade delirante, alucinatória, à desorganização do pensamento e do comportamento<sup>2,17,34</sup>, relacionando-se com um pior prognóstico da doença<sup>3</sup>.

### Alterações do Ritmo Circadiano do Sono

Subsistem evidências que suportam o papel do ciclo sono-vigília e o sistema endógeno circadiano na patogénese de várias doenças psiquiátricas, nomeadamente a esquizofrenia<sup>48</sup>. Apesar de não existirem muitos estudos do ciclo sono-vigília na esquizofrenia, recorrendo à actigrafia, dispomos de vários dados que apontam para a existência de alterações do ritmo circadiano do sono, nomeadamente do tipo de avanço de fase e tipo irregular<sup>14,49,50</sup>.

No avanço de fase o indivíduo adormece mais cedo e acorda mais cedo, face à maioria da população. Os indivíduos queixam-se de uma incapacidade para se manterem acordados no início da noite, apresentando ainda uma insónia no final da noite, despertando mais cedo do que o desejado<sup>51</sup>. Por sua vez, o padrão irregular do ciclo sono-vigília consiste em episódios variáveis e temporários de padrões de sono e despertar desorganizados. O indivíduo não tem uma hora regular para adormecer e acordar; ou seja, não existe uma distinção clara em termos de ritmo sono-vigília, já que o sono é fragmentado por períodos irregulares, podendo haver períodos de vigília durante a noite e períodos de sono durante o dia<sup>51</sup>. As alterações ao ciclo sono-vigília originam, entre outros sintomas, insónia ou sonolência excessiva.

A contribuir para as alterações do ritmo circadiano do sono, e tal como já foi mencionado anteriormente, está o facto de uma grande parte destes doentes não ter uma ocupação estruturada que obrigue ao cumprimento de horários. Isto leva a que as pistas sociais e profissionais, sincronizadoras do relógio biológico, não produzam os efeitos desejáveis. Este factor comportamental é um elemento que poderá contribuir para a dessincronização do ritmo circadiano do sono.

A melatonina é um importante marca-passo do relógio biológico interno. Por conseguinte esta neurohormona poderá protagonizar uma outra hipótese explicativa deste achado, dado que os níveis de melatonina podem encontrar-se reduzidos em doentes com esquizofrenia em comparação com indivíduos saudáveis<sup>52,53</sup>. Além disso, nalguns casos, a epífise de doentes com esquizofrenia apresentou uma marcada esclerose e gliose<sup>54</sup>, o que poderá comprometer a síntese de melatonina.

A estabilidade do ritmo circadiano do sono revela-se essencial para um funcionamento social e profissional adequado. A existência de dados que apontam para alterações do ritmo circadiano sono-vigília na esquizofrenia revela

que, para vários destes doentes, torna-se problemático cumprir horários (profissionais, escolares e sociais) o que acaba por dificultar a sua reintegração socioprofissional e comprometer o prognóstico da doença.

### Tratamento

Na generalidade dos casos, os antipsicóticos têm um efeito positivo na melhoria dos padrões de continuidade do sono<sup>55</sup>. Atendendo ao facto de os antipsicóticos actuarem em diversos receptores no sistema nervoso central, torna-se difícil estabelecer com clareza uma relação causa-efeito do seu perfil farmacológico na arquitectura do sono. O impacto dos antipsicóticos no sono poderá ser, pelo menos parcialmente, explicado pelos seus efeitos nos sistemas dopaminérgico, serotoninérgico, adrenérgico, colinérgico e histaminérgico, diferenciando-se pela sua maior ou menor afinidade para determinado receptor<sup>56</sup>. O bloqueio dos receptores histaminérgicos tem um efeito sedativo e indutor do sono (olanzapina e clozapina). Por sua vez, o antagonismo dos receptores serotoninérgicos, além do efeito sedativo, promove um aumento do SLP (clozapina, olanzapina e risperidona)<sup>57</sup>.

Os efeitos anticolinérgicos associam-se a uma diminuição de REM e a um aumento da LREM (olanzapina e clozapina)<sup>58,59</sup>. A inibição  $\alpha$ -1 adrenérgica parece ter um efeito indutor do sono e uma tendência para aumentar o sono REM (olanzapina, risperidona e clozapina)<sup>10</sup>. A afinidade para os receptores D2, intermédia (clozapina) ou elevada (haloperidol, olanzapina, risperidona) pode explicar, em parte, o efeito benéfico destes fármacos na qualidade de sono dos doentes com esquizofrenia, embora também estejam envolvidos outros receptores<sup>60</sup>.

Os efeitos terapêuticos descritos anteriormente poderão ser benéficos nos casos de insónia e/ou alterações na arquitectura do sono. Apesar disso, a terapêutica utilizada no tratamento da esquizofrenia pode ser responsável por efeitos potencialmente adversos no ciclo de sono, nomeadamente a sedação diurna, as alterações no ritmo circadiano e o aumento de peso<sup>10</sup>. De referir ainda que a descontinuação dos antipsicóticos tem sido associada a uma deterioração progressiva da qualidade de sono<sup>19,61</sup>.

### Antipsicóticos Clássicos

Os antipsicóticos de primeira geração, nomeadamente o haloperidol, o tiotixeno e o flupentixol, melhoram algumas medidas de manutenção do sono, induzindo um aumento do TTS, da ES, da LREM e uma diminuição dos despertares nocturnos e da LS. Contudo, não foi observada nenhuma influência significativa no sono lento profundo<sup>3,40,60-64</sup>. A densidade de REM (DREM), não se encontra habitualmente alterada com a administração de antipsicóticos clássicos<sup>34,65-69</sup>, excepto em doentes com esquizofrenia medicados a longo prazo com doses altas de clorpromazina<sup>66</sup>, tendo-se, neste caso, observado um

aumento deste parâmetro polissonográfico juntamente com um aumento do SL. A suspensão súbita do antipsicótico típico haloperidol, após um período prolongado de utilização, origina uma redução no TTS, no estágio 4 do SL, sono REM e DREM, sendo ainda associado nalguns casos a um aumento do estágio 2 do SL e uma diminuição da ES<sup>63,70</sup>.

O princípio fundamental do mecanismo de acção dos antipsicóticos clássicos é a sua afinidade pelos receptores dopaminérgicos (DA) D2. Este bloqueio ao nível da via dopaminérgica nigroestriada pode levar ao aparecimento de efeitos extra-iramidais indesejáveis como a acatísia, distonia, discinésia tardia e parkinsonismo. Portanto, este antagonismo dopaminérgico pode conduzir ao aparecimento da acatísia e da síndrome das pernas inquietas, o que poderá interferir com a LS e a continuidade do sono<sup>71,72</sup>.

A acatísia manifesta-se pela incapacidade de permanecer quieto e pela necessidade de movimento constante, originando menor interrupção do sono quando comparada com a síndrome das pernas inquietas<sup>73</sup>. Neste caso, a síndrome de pernas inquietas causa muitas vezes insónia inicial ou interrupção do sono, distinguindo-se da acatísia pela presença de desconforto e inquietude motora dos membros inferiores e pela variabilidade circadiana dos sintomas, que tendem a agravar-se durante o sono e/ou em repouso<sup>19</sup>. Importa referir que estes efeitos secundários, com impacto no sono, não são exclusivos dos antipsicóticos clássicos uma vez que também já foram descritos nos antipsicóticos atípicos<sup>74,64</sup>. Os dados disponíveis sobre a prevalência da síndrome das pernas inquietas e movimentos periódicos do sono na esquizofrenia são contraditórios e não permitem associar aumento de risco para patologias<sup>61</sup>. Por último, a sedação é outro efeito secundário frequentemente associado aos antipsicóticos típicos, responsável pelo aparecimento de sonolência diurna significativa<sup>75</sup> que nesta população de doentes varia entre 24% a 31%<sup>24</sup>.

### Antipsicóticos Atípicos

Actualmente, os antipsicóticos atípicos são os fármacos de primeira linha para o tratamento da esquizofrenia, apresentando menos efeitos secundários extrapiramidais, face aos antipsicóticos clássicos. Existem evidências que associam esta nova geração de antipsicóticos a uma maior eficácia no tratamento dos sintomas negativos e défices cognitivos quando comparados aos antipsicóticos clássicos<sup>7</sup>.

Em termos gerais o antipsicóticos atípicos aumentam o TTS e a ES<sup>3,76,61</sup>. Com base no perfil farmacológico 5-HT<sub>2</sub>, a risperidona, olanzapina, ziprazidona e clozapina também têm efeitos sedativos importantes, salientando-se que a sedação diurna constitui o efeito adverso mais comum da clozapina<sup>10</sup>.

A quetiapina e a ziprazidona têm maior capacidade para induzir o sono sem causar sedação diurna. Estas diferenças reflectem, entre outros factores, o tempo de semi-vida curta de ambos os fármacos, 6 h e 4-10 h respectivamente<sup>77</sup>. A clozapina aumenta o TTS, a ES, o estágio 2, tendo diminuído o SLP, principalmente devido à redução do estágio 4, a LS, e os despertares nocturnos<sup>24,10,60</sup>. Enquanto que a olanzapina provoca um aumento TTS, ES, no estágio 2, SLP, LREM e uma diminuição no estágio 1<sup>78,60,10</sup>. Por sua vez, a risperidona origina um aumento significativo do SLP<sup>60</sup>. Já o efeito da paliperidona no padrão de sono relacionou-se com o aumento da ES, TTS, estágio 2 e TREM, e uma diminuição da LS, estágio 1 e dos despertares nocturnos<sup>79</sup>. Relativamente à quetiapina, ficou demonstrada a sua capacidade em melhorar o TTS, ES e LS<sup>80</sup>. A ziprazidona relacionou-se com um aumento do TTS, ES, TS, LREM, SLP, além de um aumento da qualidade de sono<sup>81</sup>. Foi relatada também uma diminuição do sono REM e dos despertares nocturnos<sup>82</sup>.

A substituição de um antipsicótico clássico por um atípico parece relacionar-se com uma melhor qualidade subjectiva do sono e com a melhoria dos sintomas negativos<sup>61,83</sup>. Apesar de estarem associados a menos efeitos extra-piramidais, estes novos antipsicóticos com frequência dão origem a alterações no metabolismo glucídico, lipídico, e consequentemente a um aumento de peso<sup>84</sup>. A obesidade, provocada pelo aumento do peso, varia com o antipsicótico instituído, sendo a clozapina e a olanzapina aqueles que mais se associam a este efeito secundário<sup>85</sup>. Este é um aspecto importante que deve ser considerado na escolha do antipsicótico, dado que o risco de aumento de peso pode aumentar a prevalência da síndrome de apneia do sono, uma vez que esta foi relacionada com o aumento do índice de massa corporal, sexo masculino e a utilização a longo prazo de antipsicóticos<sup>86</sup>.

### Melatonina

A melatonina é uma hormona secretada pela epífise e que tem sido utilizada no tratamento de insónias associadas a alterações da sua secreção. Em indivíduos saudáveis, a melatonina é responsável pela regulação do ritmo circadiano (efeito cronobiótico). A sua síntese é inibida pela luz, observando-se concentrações séricas muito baixas durante o dia, mas que vão aumentando progressivamente durante a noite. Ocorre um pico em torno das 04.00 h, diminuindo progressivamente na segunda parte da noite, tornando-se praticamente indetectável no início da madrugada. A melatonina encontra-se também envolvida na neurogénese, imunomodulação, metabolismo lipídico e eliminação de radicais livres<sup>87</sup>.

Vários estudos têm demonstrado que o aumento nocturno desta hormona, não ocorre da mesma forma em doentes com esquizofrenia<sup>88,89</sup>, apontando para um compromisso da sua síntese<sup>90</sup>, o que poderá ajudar a

explicar as alterações do ritmo circadiano do sono na esquizofrenia. Nesse sentido, a melatonina administrada por via oral apresenta-se como uma estratégia possível na abordagem das alterações do ritmo circadiano do sono em doentes com esquizofrenia<sup>91</sup>, tendo-se mostrado eficaz no aumento da ES e TTS<sup>24</sup>.

### Benzodiazepinas

As benzodiazepinas têm um efeito hipnótico, reduzem a LS, o número de despertares nocturnos e aumentam o TTS. Os dados da polissonografia mostram ainda que este medicamento diminuiu habitualmente o estágio 3 e 4 do sono NREM e o sono REM<sup>92</sup>. Apesar de ter sido documentada uma melhoria no ciclo sono-vigília, na maioria dos doentes tratados com antipsicóticos, alguns relataram insónia residual<sup>75</sup>. Nestes casos, as benzodiazepinas poderão ser utilizados durante um período limitado de tempo, dado o risco de dependência, embora com alguma precaução, particularmente no caso de existirem co-morbilidades (ex: apneia obstrutiva do sono, consumo de álcool e/ou de substâncias ilícitas, etc). Simultaneamente ao uso de benzodiazepinas devem ser reforçadas as medidas de higiene do sono, evitando-se, deste modo, o abuso e a dependência destas substâncias.

### CONCLUSÃO

As alterações do sono na esquizofrenia são frequentemente observadas na esquizofrenia na fase aguda da doença, surgindo concomitantemente com o aparecimento da psicopatologia, podendo ainda persistir no decurso evolutivo da doença, o que faz supor que hajam mecanismos fisiopatológicos envolvidos na perturbação do sono destes doentes. As diferenças dos resultados encontrados nos estudos, recorrendo à polissonografia, e a dificuldade que por vezes existe em encontrarem-se resultados consistentes, devem-se a múltiplos factores que passam, por exemplo, pela heterogeneidade da esquizofrenia, com os seus vários sub-tipos, o tempo de evolução da doença, a idade dos portadores, o número reduzido de algumas amostras, a fase da doença em que é realizada a observação (aguda ou crónica) e os diversos tipos de antipsicóticos utilizados.

Apesar da medicação antipsicótica melhorar habitualmente as alterações do sono observadas na esquizofrenia, mais precisamente a LS, a ES, TTS, LREM e as alterações do ritmo circadiano sono-vigília, a verdade é que em muitos casos estas alterações persistem e o sono normal não é totalmente alcançado.

A ausência de um sono adequado e restaurador tem um impacto negativo na qualidade de vida destes doentes, podendo contribuir para o agravamento dos défices cognitivos, dificultando uma adequada reabilitação socioprofissional e agravando o prognóstico da doença.

Tendo em consideração que esta é uma área que tem suscitado o interesse dos investigadores, espera-se que num futuro próximo possam surgir mais estudos que ajudem a clarificar os mecanismos fisiopatológicos da esquizofrenia envolvidos nas alterações do sono para que deste modo se possa encontrar uma terapêutica mais específica e eficaz, possibilitando que estes doentes recuperem o sono normal.

Conflito de interesses: Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

1. DEMENT W: Dream recall and eye movements during sleep in schizophrenics and normals. *J Nerv Ment Dis* 1955;122:263-9
2. TANDON R, SHIPLEY JE, TAYLOR S et al: Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia: relationship to positive/negative symptoms and prior neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:185-194
3. BENSON KL: Sleep in schizophrenia: impairments, correlates, and treatment. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:1033-45
4. STAEDT J, HAUSER M, GUDLOWSKI Y et al: Sleep disorders in schizophrenia. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2010;78:70-80
5. HOFSTETTER JR, LYSAKER PH, MAYEDA AR: Quality of Sleep in patients with schizophrenia is associated with quality of life and coping. *BMC Psychiatry* 2005;5:1-5
6. KRISTAL DA: Sleep and Psychiatric Disorders: Future Directions. *Psychiatr Clin North Am* 2006;29:1115-30
7. American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161:1-56
8. BENCA MR, OBERMEYER WH, THISTED RA et al: Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:651-668
9. CHOUINARD S, POULIN J, STIP E et al: Sleep in Untreated Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 2004;30:957-967
10. KRISTAL DA, GOFORTH WH, ROTH T: Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:150-160
11. MCCALL WV, REBOUSSIN BA, COHEN W: Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients. *J Sleep Res* 2000; 9: 43-48
12. MORIN CM: Measuring Outcomes in randomized clinical trials of insomnia treatments. *Sleep Med Rev* 2003;7:263-279
13. RITSNER M, KURS R, PONIZOVSKY A et al: Perceived quality of life in schizophrenia: relationships to sleep quality. *Qual Life Res* 2004;13:783-791
14. AFONSO P: A relação entre os padrões do ciclo sono-vigília e os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, tese de mestrado em Ciências do Sono, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa. 2008
15. NEYLAN TC, VAN KAMMEN DP, KELLEY ME et al: Sleep in Schizophrenic patients on and off haloperidol therapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:643-649
16. BENSON KL, ZARCONI VP: REM sleep, eye movement activity in schizophrenia and depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:474-482
17. POULIN J, DAOUSTA, FOREST G et al: Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophrenia Res* 2003;62:147-153.
18. CHEMERINSKI E, HO BC, FLAUM M et al: Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2002;4:393-6
19. NORWOOD R, LEE-CHIONG T: Schizophrenia. Biology of sleep disruption in schizophrenia. New Jersey. John Wiley & Sons 2006;109:830-5
20. BENSON KL, VICENT P, ZARCONI JR: Schizophrenia. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders 2005;1327-36
21. LAUER CG, SCHREIBER W, POLLMACHER T et al: Sleep in schizophrenia: A polysomnographic study on drug-naïve patients. *Neuropharmacology* 1997;16:51-60
22. KESHAVAN MS, REYNOLDS SF, MIEWALD JM et al: A longitudinal study of EEG sleep in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1996;59:203-211
23. YANG C, WINKELMAN J: Clinical significance of sleep and EEG abnormalities in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;82:251-260
24. BENSON KL: Sleep in schizophrenia. *Sleep Med Clin* 2008;3:251-260
25. VAN KAMMEN DP, VAN KAMMEN WB, PETERS JL et al: CSF MHPG sleep and psychosis in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:575-7
26. GÖDER R, BOIGS M, BRAUN S et al: Impairment of visuospatial memory is associated with decreased slow wave sleep in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2004;38:591-9
27. SEECK-HIRSCHNER M, BAIER PC, SEVER S et al: Effects of daytime naps on procedural and declarative memory in patients with schizophrenia. *J Psychiatry Res* 2010;44:42-7
28. MANOACH DS, THAKKAR KN, STROYNOWSKI E et al: Reduced overnight consolidation of procedural learning in chronic medicated schizophrenia is related to specific sleep stages. *J Psychiatr Res* 2010;44:112-120
29. NISHINO S, RIPLEY B, MIGNOT E et al: CSF hypocretin-1 levels in schizophrenia and controls: relationship to sleep architecture. *Psychiatry Res* 2002;110:1-7
30. KESHAVAN MS, REYNOLDS SF, GANGULIE R et al: Electroencephalographic sleep and cerebral morphology in functional psychosis: a preliminary study with computed tomography. *Psychiatry Res* 1991;39:293-301
31. VAN KAMMEN DP, VAN KAMMEN WM, PETERS J et al: Decreased slow-wave sleep and enlarged lateral ventricles in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1988;1:265-71
32. KESHAVAN MS, REYNOLDS CF 3RD, MIEWALD MJ et al: Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:443-8
33. TRAUB AC: Sleep stage deficits in chronic schizophrenia. *Psychol Rep* 1972;31:815-820
34. FEINBERG I, WENDER PH, KORESKO RL et al: Differential effects of chlorpromazine and phenobarbital on EEG sleep patterns. *J Psychiatr Res* 1969;7:101-9
35. BENSON KL, FAULL KF, ZARCONI JR VP: Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia. *Sleep* 1991;14:133-9
36. FEINBERG I: Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982;17:319-334
37. LUBY ED, CALDWELL DF: Sleep deprivation and EEG slow wave activity in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1967;17:361-4
38. GAIS S, BORN J: Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 2004;11:679-685
39. KORESKO RL, SNYDER F, FEINBERG I: "Dream Time" In Hallucinating and non-hallucinating schizophrenic patients". *Nature*. 1963;199:1118-9
40. TAYLOR SF, TANDON R, SHIPLEY JE et al: Sleep onset REM periods in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991;30:205-209
41. ZARCONI VP JR, BENSON KL, BERGER PA: Abnormal rapid eye latencies in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:45-8
42. CALDWELL DF, DOMINO EF: Electroencephalographic and eye movement patterns during sleep in chronic schizophrenic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967;22:414-420
43. GOLDMAN M, TANDON R, DEQUARDO JL et al: Biological predictors of on year outcome in schizophrenia in males and females. *Schizophr Res* 1996;21:65-73
44. HIATT JF, FLOYD TC, KATZ PH et al: Further evidence of abnormal non-rapid-eye-movements sleep in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1985;42:797-802
45. RIEMANN D, HOHAGEN F, KRIEGER S et al: Cholinergic REM

- induction test: muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1994;28:195-210
46. JONES D, KELWALA S, BELL J et al: Cholinergic REM sleep induction response correlation with endogenous major depressive subtype. *Psychiatry Res* 1985;14:99-110
47. TANDON R, GREDEN JF: Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:745-753
48. BOIVIN DP: Influence of sleep-wake and circadian rhythm disturbances in psychiatric disorders. *Psychiatry Neurosci* 2000;25:446-458
49. WULFF K, JOYCE E, MIDDLETON B et al: The suitability of actigraphy, diary data, and urinary melatonin profiles for quantitative assessment of sleep disturbances in schizophrenia: a case report. *Chronobiol Int* 2006;23:485-495
50. MARTIN JL, JESTE DV, ANCOLI-ISRAEL S: Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. *J Psychiatr Res* 2005;39:251-9
51. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, IL: Am Academy Sleep Med 2005
52. FERRIER IN, ARENDT J, JOHNSTONE EC et al: Reduced nocturnal melatonin secretion in chronic schizophrenia: relationship to body weight. *Clin Endocrinol* 1982;17:181-7
53. FANGET F, CLAUSTRAT B, DALERY J et al: Nocturnal plasma melatonin levels in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1989;25:499-501
54. NIETO A, NIETO D: The red nucleus, the substantia nigra and the pineal gland responsible for mental illness. *Int J Neurosci* 1987;32:277-8
55. GODBOUT R: Sleep disturbance in Schizophrenia. *Clin Pharmacol Sleep* 2006:125-131
56. BYMASTER FP, CALLIGARO DO, FALCONE JF et al: Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996;14:87-96
57. SEKINE Y, RIKIHISA T, OGATA H, et al: Correlations between in vitro affinity of antipsychotics to various central neurotransmitter receptors and clinical incidence of their adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:583-7
58. LEONARD BE: Serotonin receptors and their function in sleep, anxiety disorders and depression. *Psychother psychosom* 1996;65:66-75
59. WILSON SJ, BAILEY JE, RICH AS et al: The use of sleep measures to compare a new 5HT1A agonist with buspirone in humans. *Psychopharmacology* 2005;19:609-613
60. MONTI JM, MONTI D: Sleep in Schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Reviews* 2004;8:133-148
61. COHRS S: Sleep Disturbance in patients with schizophrenia. Impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs* 2008;22:939-962
62. MAIXNER S, TANDON R, EISER A et al: Effects of antipsychotic treatment on polysomnographic measures in schizophrenia: a replication and extension. *Am J Psychiatry* 1998;155:1600-2
63. NOFZINGER EA, VAN KAMMEN DP, GILBERTSON MW et al: Electroencephalographic sleep in clinically stable schizophrenic patients: two-weeks versus six-weeks neuroleptic free. *Biol Psychiatry* 1993;33:829-835
64. WETTER TC, BRUNNER J, BRONISCH T: Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:109-111
65. GAILLARD JM, MONEME A: Modification of dream content after preferential blockage of mesolimbic and mesocortical dopaminergic systems. *J Psychiatr Res* 1977;13:247-256
66. KAPLAN J, DAWSON S, VAUGHAN T et al: Effect of prolonged chlorpromazine administration on the sleep of chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1974;32:62-6
67. BRANNEN JO, JEWETTRE: Effects of selected phenothiazines on REM sleep in schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1969;21:284-290
68. RISBERG AM, RISBERG J, INGVAR DH: Effects of promethazine on nocturnal sleep in normal man. *Psychopharmacology* 1975;43:279-284
69. LESTER BK, COULTER JD, COWDEN LC et al: Chlorpromazine and human sleep. *Psychopharmacology* 1971;20:280-7
70. THAKER GK, WAGMAN AM, KIRKPATRICK B et al: Alterations in sleep polygraphy after neuroleptic withdrawal: a putative supersensitive dopaminergic mechanism. *Biol Psychiatry* 1989;25:75-86
71. FARDE L: Selective D1- and D2-Dopamine receptor blockage both induces akathisia in humans-a PET study. *Psychopharmacology* 1992;107:23-9
72. HORNYAK M, FEIGE B, RIEMANN D, VODERHOLZER U: periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10:169-177
73. WALTERS AS, HENING W, RUBINSTEIN M et al: A clinical and polysomnographic comparison of neuroleptic-induced akathisia and the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1991;14:339-345
74. KRAUS T, SCHULD A, POLLMACHER T: Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:478-9
75. LIEBERMAN JA, STROUPS TS, MCEVOY JP et al: Effectiveness of antipsychotics drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23
76. KRISTAL DA: Treating the health, quality of life, and functional impairments in insomnia. *J Clin Sleep Med* 2007;3:63-72
77. MARKOWITZ JS, BROWN CS, MOORE TR: Atypical antipsychotics. Part I: pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *Ann Pharmacol* 1999;33:73-85
78. SALIN-PASCUAL RJ, HERRERA-ESTRELLA M, GALICIA-POLO L et al: Olanzapine acute administration in schizophrenic patients increases delta sleep and sleep efficiency. *Biol Psychiatry* 1999;46:141
79. LUTHRINGER R, STANER L, NOEL N et al: A double-blind, placebo controlled, randomized study evaluating the effect of paliperidone extended-release tablets on sleep architecture in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:299-308
80. COHRS S, RODENBECKA, GUANZZ, et al: Sleep-promoting properties of quetiapine in healthy subjects. *Psychopharmacology* 2004;174:421-9
81. COHRS S, MEIER A, NEUMANN AC et al: Improved sleep continuity and increased slow wave sleep and REM latency during ziprasidone treatment: a randomized, controlled, crossover trial of 12 healthy male subjects. *J Clin Psychiatry* 2005;66:989-996
82. DEMARTINIS AN, WINOKUR A: Effects of Psychiatric Medications on Sleep and Sleep Disorders. *CNS and Neurologic Disorders-Drug Targets* 2007;6:17-29
83. MONTI JM, MONTI D: Sleep disturbance in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:247-253
84. NEWCOMER JW: Second generation (atypical) antipsychotics and metabolic effects: a comprehensive literature review. *CNS Drugs* 2005;19:1-93
85. CONLEY RR, KELLY DL: Clinical pharmacology and medication associated side effects: a review of second-generation antipsychotic for schizophrenia. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses* 2007;1:135-146
86. WINKELMAN JW: Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *J Clin Psychiatry* Jan 2001;62:8-11
87. MALDONADO DM, REITER JR, PÉREZ-SAN-GREGORIO AM: Melatonin as a potential therapeutic agent in psychiatric illness. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24:391-400
88. MONTELEONE P, MAJ M, FUSCO M et al: Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug free paranoid schizophrenics. *Schizophr Res* 1992;7:77-84
89. VIGANÒ D, LISSONI P, ROVELLI F et al: A study of light/dark rhythm of melatonin in relation to cortisol and prolactin secretion in schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 2001;22:137-141
90. AFONSO P: Esquizofrenia- Para além dos mitos, descobrir a doença. Cascais: Principia 2010
91. SHAMIR E, ROTENBERG VS, LAUDON M et al: Firsts-night effects of melatonin treatment in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:691-4
92. PARRINO L, TERZANO MG: Polysomnographic effects of hypnotic drugs. A review. *Psychopharmacology* 1996;126:1-16