

SONO REM E ONTOGÉNESE

Rui F. Cordeiro Bergantim*, Miguel Guerra**, J. Soares Fortunato***

Resumo

O estudo do sono tem-se tornado cada vez mais aliciente. Talvez devido à sua vitalidade e importância fisiológica, talvez devido à complexidade e mistério que desencadeia. O sono não é um processo linear e num ciclo sono/vigília, identificamos dois tipos de sono – o REM (Rapid Eye Movement Sleep) e nREM (Slow Wave Sleep). Cerca de 20% desse ciclo é passado em sono REM, também chamado de Dessincronizado, Paradoxal, Onda Rápida, Activo, D (reaming). Todas estas designações derivam das suas características mensuráveis através de registos tão diversos quanto o electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG) e electrooculograma (EOG).

O sono REM vai ter um impacto muito grande noutras funções fisiológicas, destacando-se o aumento da actividade parassimpática e diminuição do simpático, a atonia dos músculos posturais, a diminuição dos reflexos musculares e respiratórios, ausência da regulação da respiração entre tantas outras. A sua génese, envolvida em muita discussão, assenta sobre o ARAS e na interacção de um conjunto de neurotransmissores cuja excitação/inibição condiciona a indução do sono REM. Assim, a serotonina e noradrenalina inibem o sono REM enquanto a acetilcolina, GABA e glutamato o promovem.

Sendo a idade, a par da homeostasia e circadianismo, um dos principais factores que

actua sobre o sono REM torna-se fulcral o seu estudo numa perspectiva ontogénica. Os recém-nascidos passam quase 60% de sono em estado REM, diminuindo esse valor para cerca dos 20% que assim se manterá até à velhice. Por outro lado, as crianças apresentam períodos de latência muito pequenos que vão aumentar com a idade e se verificam com maior expressão durante a madrugada. O número de despertares aumenta nesta mesma proporção e ocorre com maior incidência no sono REM. Até à velhice, muitas são as características que se alteram verificando-se a sua deterioração progressiva. Curiosamente e acompanhando essas modificações, aspectos tão simples como a posição em que o indivíduo dorme ou tão complexos como os processos de memória e sonho mostram ser ângulos polarizadores da interacção entre idade e sono REM.

Assim, torna-se urgente aprofundar o estudo do sono REM pelo que cada vez mais ele assume um papel de destaque na neurofisiologia e na medicina.

O sono REM... não é apenas um estado de um cérebro em repouso...

Palavras-chave: Sono REM; Sono nREM; Ontogénese; Ciclo sono/vigília.

INTRODUÇÃO

Um terço das nossas vidas é passado a dormir¹.

Caracterizando-se por ser um estado inconsciente do qual uma pessoa pode despertar por um estímulo sensorial ou de outra ordem, o sono torna-se vital no ser humano exercendo várias funções sobre o organismo. Existem múltiplas fases do sono, desde o lento ao rápido. Todavia, os investigadores na área do sono, dividem-no, essencialmente, em dois grandes tipos, o paradoxal (*Rapid Eye Movement Sleep* – REM/

* Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP).

** Monitor de Fisiologia da FMUP.

*** Regente de Fisiologia da FMUP.

/PS) e o de onda lenta (*Slow Wave Sleep* – SWS/*nREM*)². Originalmente assim chamado devido à ostensiva contradição do movimento rápido dos olhos associado à dessincronização do EEG, taquicardia e taquipneia, o sono REM deve o início do seu estudo a Asernisky e Kleitman que em 1953 alertaram para as características mencionadas. Mas só em 1960 o consideraram como um tipo de sono independente e radicalmente diferente do sono nREM e do estado de alerta, tornando-se desde então num terreno excitante de investigação em neurofisiologia¹. Esta tem-se tornado cada vez mais aliciante devido às funções atribuídas ao sono REM que vão da sua participação activa na plasticidade neuronal¹⁹ ao possível envolvimento na memória e aprendizagem¹¹, passando pelo controlo motor e de funções básicas do organismo humano^{1,3,4}.

No útero e imediatamente após o seu nascimento, dorme-se incessantemente. Os recém-nascidos dormem duas a três vezes mais que os adultos. Os idosos dormem muito menos que os jovens. O sono não é um fenómeno estanque e homogéneo. Daqui surge a motivação para a realização deste trabalho no qual, após descrever o sono REM e as suas principais características, pretende mostrar de que modo exerce a sua influência no desenvolvimento humano desde o estado embrionário até ao idoso.

1. MEDIÇÃO DO SONO

Os dois principais estados de sono, REM e nREM, podem ser estudados e distinguidos usando três sinais electrofisiológicos obtidos através de eléctrodos à superfície do organismo³. O EEG é usado para medir a actividade neuronal que se identifica através de potenciais de acção e gradativos. Esta actividade eléctrica pode ser medida pelo uso de eléctrodos colocados na superfície da cabeça para posterior registo num instrumento próprio. As ondas registadas no EEG devem-se essencialmente a potenciais de acção pós-sinápticos na sequência de aferências tálamo-corticais e outras^{5,6}, podendo ser de vários tipos: alpha (8 a 13 Hz); beta (13 a 30 Hz, representando um ritmo dessincronizado); delta (0,5 a 4 Hz); teta (4 a 7 Hz); gama (35 a 45 Hz); complexos K

(potenciais de acção muito lentos e largos; "sleep spindles" (explosões rápidas cuja frequência oscila entre 12 a 14 Hz); e PGO (30 a 50 Hz). O *Electrooculograma* (EOG) regista o movimento dos olhos através de eléctrodos colocados junto aos olhos, enquanto o *Electromiograma* (EMG) é usado para monitorizar os músculos posturais através de eléctrodos colocados nas regiões mentoniana e submentoniana, p.e³.

2. SONO REM, O QUE É?

2.1. Integração do sono REM no ciclo Sono/Vigília

O sono não é um processo linear; o indivíduo começa por adormecer no estado nREM-I no início da noite e progressivamente atinge o estado nREM-IV, entrando no estado REM. Estes estados de nREM e REM alternam ciclicamente durante a noite. No Homem, o sono começa com cerca de 80 min. de sono nREM seguindo-se do REM por um período de 2 a 10 min (Fig. 1). Este ciclo de 90 minutos de nRem-REM é, depois, repetido cerca de três a seis vezes por noite^{2,3,5}.

O sono REM ocupa cerca de 20% do tempo total de sono e enquanto os outros estados de sono diminuem, ele aumenta. Este estado de sono também é chamado de sono dessincroni-

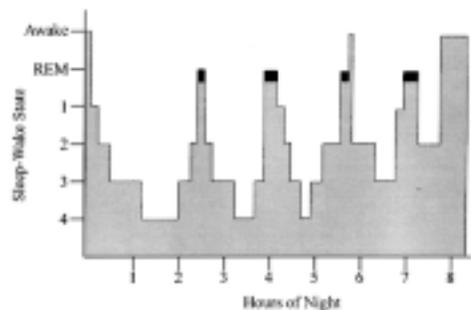


Figura 1 – Histograma representando uma distribuição típica do sono num adulto³.

zado, rápido, de onda rápida, activo, paradoxal ou sono D (*dreaming*)². Cada um destes nomes advém das características fisiológicas do mesmo.

2.2. Características mensuráveis do sono REM através do EEG, EOG e EMG

O EEG torna-se dessincronizado. Durante o registo verifica-se que as ondas de baixa frequência (delta, teta e alfa) são mínimas enquanto que as de rápida frequência (gama e beta) apresentam-se com valores máximos. Durante a noite este padrão sofre ligeiras alterações que mostram existir um aumento na correlação entre as ondas de baixa e alta frequência no sono REM quando comparadas com as que surgem no sono nREM. Isto significa que as actividades de baixa-alta frequência estão desactivadas durante o nREM e activadas durante o REM. Este comportamento deve-se ao trajecto recíproco da actividade de ondas de baixa frequência no lobo temporal durante o sono REM em oposição a um trajecto paralelo durante o sono nREM⁶. Deste modo, o registo no EEG do sono REM assemelhando-se ao registo de um indivíduo acordado e a dificuldade em acordá-lo levam os investigadores a chamá-lo de sono paradoxal^{1,2,3,5}. Precedendo cada episódio de sono REM e mesmo depois deste começar registam-se ondas que atinge os 50 Hz. São as ondas PGO que foram descritas primeiro em gatos² e muito mais tarde no homem⁹. As ondas PGO apresentam durações de 1 a 2 seg e ocorrem como resultado de potenciais de acção gerados no tegmento dorso-lateral mesopontino e transmitidos aos núcleos talâmicos⁹. Um estudo¹⁶ revelou que as descargas relacionadas com as PGO se localizavam quer no núcleo geniculado dorsolateral (LG) quer no perigeniculado (PG), sendo essas ondas relacionadas com as contrações espontâneas dos músculos extraoculares⁹, sonho¹⁹ e promotoras da plasticidade neuronal¹⁶.

O EMG mantém-se em silêncio excepto por momentos periódicos de explosões rápidas de actividade muscular entre os quais nos movimentos dos músculos extraoculares, permanecendo a atonia muscular durante todo o sono REM^{2,3,5,9}.

O EOG – vertical, horizontal e oblíquo – permite inferir acerca dos movimentos dos olhos que são, geralmente, conjugados e cuja velocidade de movimento os assemelha aos movimentos dos olhos em sacada, no estado de alerta^{2,9}.

Os actuais parâmetros associados às características do sono REM permitem dividi-lo em dois estados: o *REM tónico* e o *REM fásico*. No primeiro caso são incluídas características que duram todo o sono REM, como a atonia muscular e dessincronização do EEG², e relacionadas com o tempo e duração do mesmo, como a percentagem de REM no sono total, latência de REM, a duração de cada episódio de REM⁹. No segundo caso são incluídas características que ocorrem periodicamente, como o número de movimentos dos olhos (actividade) e incidência dos mesmos (densidade)^{2,9}.

A percentagem de sono REM, tal como já se referiu, ronda os 20% do sono total em que a duração do primeiro episódio de REM é relativamente mais curta do que o segundo e este menor do que o terceiro e assim sucessivamente (Fig. 1)^{3,9}. A latência do sono REM caracteriza-se por ser o tempo que vai desde o começo do sono ao início de um episódio de sono REM, oscilando entre os 70 a 100 min. Este período de latência é, geralmente, alterado em situações patológicas^{8,9}. A relação entre a duração de um episódio de REM e a densidade do mesmo permitem inferir acerca da intensidade do sono REM que aumenta ao longo da noite, apresentando valores máximos durante a madrugada⁹.

2.3. Alterações nas funções fisiológicas durante o sono REM

Como já foi referido, durante o sono REM, múltiplas alterações ocorrem a nível das funções básicas do organismo humano:

1. *Sistema nervoso autónomo*: a actividade parassimpática aumenta durante as fases de REM tónico e fásico enquanto que a actividade simpática apresenta uma ligeira redução durante o REM tónico. Como resultado há predominio da actividade parassimpática. Durante o REM fásico, a actividade simpática aumenta dramaticamente e predomina, apesar do aumento da actividade parasimpática também ocorrer^{2,3,7}.

2. *Controlo motor*: o sono REM caracteriza-se por dois fenómenos únicos a nível do controlo motor – a supressão do tónus dos músculos posturais e eventos fásicos de aumento do tónus manifestado nos músculos extraoculares, diafragma e intercostais^{2,3,16}. Esta alteração a nível do tónus muscular deve-se a mudanças no potencial de acção dos motoneurónios que enervam os músculos. Ele varia durante o sono nREM e REM devido às variações dos graus de excitação e/ou inibição das células cerebrais. No REM, as aferências excitatórias (por exemplo, serotonina e noradrenalina) diminuem drasticamente levando a uma depressão dos motoneurónios^{3,7}. Estudos em que há lesão do *locus coeruleus*, onde a concentração de noradrenalina é elevada, mostram existir um síndrome em que há sono REM sem atonia muscular. Por outro lado, as aferências inibitórias sofrem um recrutamento intensivo, provocando uma hiperpolarização dos motoneurónios, diminuição da resistência membrana e o aparecimento de potenciais pós-sinápticos. Esta inibição deve-se ao aumento da permeabilidade da membrana dos motoneurónios a iões de Cl⁻, levando a concluir que a glicina e o GABA (ácido gama-aminobutírico) sejam os neurotransmissores libertados^{3,14}. Assim, no sono REM, verificamos que tanto os extensores como flexores estão átonos e os reflexos homónimos monossináptico e flexor estão diminuídos.

3. *Sistema respiratório*: é sobre a respiração que o sono REM apresenta uma das suas influências mais enigmáticas. As alterações de controlo motor não só ocorrem a nível dos músculos posturais mas também afectam os músculos respiratórios. A nível dos motoneurónios respiratórios podemos extrapolar as conclusões tiradas a partir dos motoneurónios posturais, excepto o facto dos respiratórios receberem um impulso rítmico relacionado com a respiração^{14,15}. Os músculos das vias respiratórias superiores tais como os constrictores da faringe e genioglossos, que também desempenham papéis importantes na fonação e ingestão, sofrem uma redução na sua actividade que atinge a atonia completa. Esta redução de tónus leva à estenose das vias respiratórias ou até o seu colapso total, produzindo um som grave e arrastado – ressonar, e a apneia ou

obstrução intermitente das mesmas. Estes eventos estão na base do Síndrome da Apneia no adulto e Síndrome de Morte Súbita, nas crianças³. Contrastando com esta situação temos o diafragma e músculos intercostais que são muito menos afectados pelo sono REM, uma vez que os seus motoneurónios são quase exclusivamente controlados por impulsos respiratórios^{14,15}. A resposta à hipercapnia e hipóxia estão claramente reduzidas durante o sono, em especial do sono REM, comparativamente com o estado de alerta uma vez que a magnitude da diminuição da saturação de O₂ do estado de alerta para o sono REM depende da P(O₂) inicial^{3,7}.

4. *Controlo da temperatura corporal*: durante o sono REM, a regulação da temperatura está ausente levando ao cessar da transpiração e do tremor característico da adaptação corporal ao frio assim como da taquipneia e vasodilatação². Se o sono REM persistir sem a regulação da temperatura esta ajustar-se-á à temperatura ambiente⁷.

5. *Controlo endócrino*: o sono REM é um dos principais moduladores da função endócrina – a secreção de prolactina aumenta perto do acordar, as gonadotropinas aumentam no sono durante a adolescência^{1,2,5,8}, a secreção da hormona de crescimento (GH) é estimulada contrastando com a diminuição da actividade do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal e como tal do cortisol³⁴.

6. *Outras alterações*: volume de ejeção cardíaca diminuído, hipotensão, bradicardia no REM tónico e taquicardia no REM fásico, vasoconstricção, aumento do fluxo sanguíneo cerebral, excreção de urina muito concentrada, erecção peniana e do clitóris, aumento da actividade do lobo frontal e límbico, entre muitas^{1,2,5,7,8,16}.

2.4. Factores que influenciam o sono REM

O sono REM é regulado activamente por vários factores que assentam em três grandes processos: *homeostasia*, pelo controlo da quantidade de sono e estado de alerta^{7,18,29,30}; *circadianismo*, pelo controlo da alternância entre os estados de sono REM, nREM e alerta^{7,8,17,29,30}; e *ultradianismo* que controla a passagem do nREM a REM⁷. Além destes processos o sono REM também é influenciado por factores externos tais

como posição durante o sono¹⁹, ambiente, ruído, temperatura, drogas⁷ e, claro, pela idade^{1,2,3,5,7,8,17,18} que faz variar todas os anteriores.

3. GÉNESE DO SONO REM

O mecanismo de génese do sono REM, tal como o do sono em geral, é um mistério na sua investigação. Esta realidade deve-se ao facto de grande parte do estudo na área do sono ser realizada em animais uma vez que a aplicação de estudo das substâncias e processos que o induzem poderia interferir com a integridade do ser humano. No entanto, a avaliação clínica mostra que os dados conhecidos se coadunam com o sono do Homem de forma consistente¹⁰.

A teoria que actualmente reúne maior consenso face à génese do sono REM é a da sua modulação numa área do tronco cerebral – Sistema Activador Reticular Ascendente (ARAS)^{5,8,10,11,12,13}. Não se trata de um sinónimo fisiológico de Formação Reticular, sendo muito mais do que uma porção dela em que as suas projecções ascendentes, com origem em núcleos diferentes, são projectadas para o tálamo, hipotálamo, subtálamo e núcleos da base¹⁰. Os seus componentes residem no tegmento pontino oral e mesencefálico, incluindo neurónios noradrenérgicos a nível do *Locus Coeruleus* (LC), neurónios colinérgicos no tegmento pedunculo pontino (PTT) e tegmento dorsolateral (LDT) e neurónios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe (DRN) (Fig. 2).

3.1. Os **neurónios colinérgicos dos núcleos LDT e PTT** desempenham papéis fundamentais no despoletar do sono REM e acontecimentos fásicos do REM tais como as ondas ponto-geniculo-occipitais (PGO)^{8,10,11,12}. O PTT contém um grupo de neurónios colinérgicos que projectam largamente para o córtex e tronco cerebral. A maioria destes neurónios são chamados de células REM-on uma vez que progressivamente apresentam um aumento na polarização durante a passagem do estado de alerta até ao sono REM. Outros neurónios no PTT estão tonicamente activos quer durante o estado de alerta quer durante o sono REM. Estudos realizados

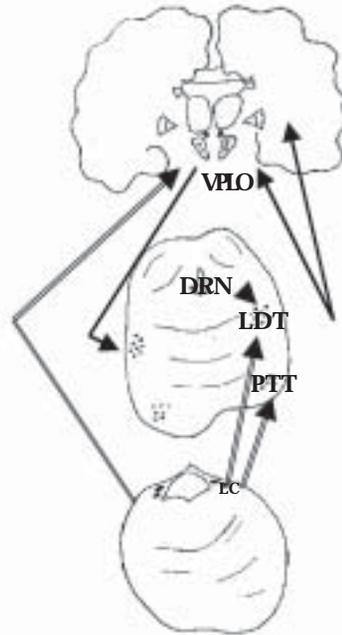


Figura 2 – Integração da génese do Sono REM.

— Via excitatória

- - - Via inibitória

em gatos com lesão das células REM-on demonstraram que as lesões no PTT reduzem e/ou eliminam os efeitos fisiológicos do sono REM. Do mesmo modo, a microinjecção em gatos mostraram que a excitação química do PTT aumenta no estado de alerta e sono REM eliminando o sono nREM¹³.

3.2. O *glutamato* também promove o sono REM pelo que o aumento extracelular da concentração do glutamato nas células colinérgicas no PTT, induz o sono REM através de dois mecanismos possíveis: 1º excitação dos neurónios colinérgicos libertando-se acetilcolina na formação reticular pontina anterodorsal (o mesmo acontece com o carbacol que é um agonista colinérgico)^{12,14}; 2º as células do PTT libertam NO e a sua possível excitação glutaminérgica induzem o sono REM pela libertação de NO dentro do espaço extracelular do PTT. Este mecanismo comprova-se, por exemplo, nos gatos. Esta in-

interpretação suporta a hipótese do NO agir como agente parácrino no PTT na regulação do sono REM e estado de alerta¹².

3.3. A serotonina (5-hidroxitriptamina 5-HT) libertada do DRN e projectada para os núcleos LDT e PTT suprime a actividade destes e, consequentemente, do REM e ondas PGO^{8,13}. Em estudos *in vitro* com roedores mostrou-se que a 5-HT hiperpolariza os neurónios colinérgicos LDT e PTT, evidenciando que a 5-HT inibe os neurónios implicados na génese do sono REM e ondas PGO. A injeção de receptores agonistas 5-HT_{1A} sobre o PTT suprimindo o sono REM, permite extrapolar as observações *in vitro*, embora a acção da 5-HT sobre o LDT não seja bem esclarecida. Todavia a maioria de neurónios colinérgicos LDT *in vitro* apresenta respostas instantâneas inibidas pela 5-HT. Isto acontece porque o LDT nos ratos possui uma inervação serotoninérgica maior do que no PTT *in vitro* sugerindo que a 5-HT age *in vivo* inibindo quer o sono REM quer as ondas PGO^{11,13}.

3.4. O LC, que liberta Noradrenalina (NOR), projecta rostralmente através do tegmento mesencefálico para áreas corticais e subcorticais^{8,10,11}. A NOR vai inibir as células REM-on do PTT e LDT e diminuem a sua descarga nos momentos que precedem o episódio REM. Mas a NOR também vai inibir os neurónios da área pré-óptica do hipotálamo, nomeadamente o núcleo ventrolateral préoptico (VPLO) durante o estado de alerta promovendo o sono em geral. Estes neurónios no VPLO possuem GABA e estão activos durante o sono REM^{8,11}.

4. ONTOGÉNESE DO SONO REM

A idade, provavelmente, é o factor mais influente na duração, continuidade e características do sono REM. O desenvolvimento do sono é contínuo desde o estado fetal, tomando um padrão progressivo até à velhice⁷. Esquemáticamente, a organização ontogénica do sono REM consiste em seguir:

1) a construção de um ciclo circadiano e ultradiano;

- 2) o desenvolvimento das características do REM tónico e fásico;
- 3) a explicação para as variações em cada estado de desenvolvimento;
- 4) a influência da homeostasia no sono REM;
- 5) e, por fim, a sincronização e integração de todas estes pontos no evoluir do sono REM.

4.1. Grávida e feto

Durante a gravidez múltiplas alterações ocorrem na fisiologia feminina⁵. Apesar de durante o sono REM as alterações serem muito pouco evidentes, verifica-se que quando comparadas com mulheres com ovulação normal, o tempo de sono REM diminui nos últimos dois meses de gravidez, não havendo qualquer alteração a nível da latência de sono REM²⁰. Relativamente à actividade uterina esta aumenta com o sono REM à semelhança da erecção peniana no homem².

O feto dorme constantemente^{2,20}. Do sono geral, cerca de 60 % é passado como sono paradoxal (PS) o que é relacionado com o desenvolvimento de redes neuronais e consequente plasticidade neuronal¹⁶. Durante o período fetal, formam-se as primeiras sinapses que constituirão a base da actividade eléctrica do cérebro humano. A imaturidade geral das conexões neuronais, em particular nas áreas corticais, relaciona-se directamente com a ausência de qualquer padrão de comportamento ou motilidade. No fim do período fetal há um aumento do desenvolvimento das vias aferentes, a presença de camadas corticais bem identificadas assim como se assiste a um aumento da organização cerebral^{16,20}.

4.2. Recém-nascido e criança

As crianças recém-nascidas dormem 16 a 18 horas diariamente, diminuindo para cerca de 14 horas no segundo ano e 12 horas no terceiro ano. Durante o primeiro ano de vida, o sono REM ocupa cerca de 50% do sono total atingindo os 20% por volta dos três anos, valor esse que se manterá sensivelmente igual até à velhice⁷.

A nível do EEG, verifica-se que todas as ondas aumentam rapidamente durante os primei-

ros três meses de vida, devendo-se este desenvolvimento às alterações nas vias tálamo-corticais, maturação do sistema fisiológico capaz de provocar o aparecimento de ondas^{21,23}, aumento das conexões rostrocaudais entre tálamo e protuberância²². São estes três meses que parecem marcar uma mudança nos processos de maturação pelo facto de reflectirem alterações no sistema nervoso central e comportamento²¹.

Outros parâmetros completam estas conclusões tais como o aumento da latência do sono REM, o aumento da estabilidade do sono com a diminuição de despertar súbito e movimentos corporais. Paralelamente à maturação pós-sináptica assiste-se, como resultado de um sono REM abundante, às alterações nas propriedades químicas dos neurónios piramidais da camada cortical III (piramidal externa) que para além de receber fibras de associação, recebe fibras comissurais do hemisfério contralateral¹⁰. Estas descobertas correspondem a uma maturação prolongada dos movimentos relacionados com os macropotenciais, assim como os potenciais relacionados com a cognição, cujas mudanças se acentuam até cerca dos 10 anos de idade²².

Como já se referiu, durante o sono REM a actividade do *locus coeruleus* está diminuída, enquanto que no estado de alerta tem uma actividade constante ou fásica. Recentes estudos mostram que os baixos níveis de noradrenalina durante o sono REM estão ligados a uma redução na expressão do P-CREB (*phosphorylated cAMP-responsive element-binding protein*), Arc (*activity-regulated cytoskeleton-associated protein*) e BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). A fosforilação do CREB através da activação das cascatas de cAMP e fosfocinase A (PKA) e/ou da activação da proteína dependente do Ca²⁺, tal como a "up-regulation" do Arc e BDNF estão intimamente ligadas à plasticidade sináptica^{16,33}. A serotonina e a histamina não mostram participar de qualquer forma a nível da plasticidade neuronal³³ enquanto que a acetilcolina pela expressão do gene *c-fos* possui um papel activo neste processo^{16,33}.

Como já foi referido, a latência do sono REM aumenta com a idade. Enquanto os recém-nascidos e crianças até aos 3 meses apresentam

latências muito curtas (< 8 min.), as crianças com 3 meses apresentam uma distribuição desequilibrada de latências curtas (por volta de 4 a 8 horas) e latências longas (por volta de 12 a 16 horas). Nestas crianças a latência depende da duração do estado de alerta anterior numa relação directa em que longas latências são precedidas por longos episódios de alerta²³. A alimentação apenas provoca alterações pontuais na latência do sono REM^{23,24}.

As crianças acordam preferencialmente do estado de sono REM e tal como na latência, a alimentação tem pouca importância no seu despertar. Este envolve respostas quer corticais quer subcorticais, sendo estas últimas mais comuns embora ambas possuam a mesma sequência de actuação: um ritmo respiratório aumentado seguido de um sobressalto subjacente ao "despertar" cortical/subcortical. Esta tendência é mais pronunciada em crianças com menos de 3 meses do que nas crianças com mais de 4. Assim, verifica-se que há um ritmo endógeno espontâneo envolvendo processos excitatórios a nível do tronco cerebral, precedendo a excitação cortical²⁴. As características do sono REM propiciam um despertar mais frequente neste estado do que no de nREM²⁵. Curiosamente, as crianças têm tendência a dormir, principalmente no sono REM e nREM IV, em pronação e apoiando o seu corpo sobre o lado esquerdo²⁶.

Vários estudos em crianças têm procurado mostrar a relação entre a elevada percentagem de sono REM que as caracteriza e funções cognitivas como a memória e a aprendizagem. Estas funções cognitivas podem ser estimuladas durante o sono REM devido à interacção de três factores: (i) mudança na neuromodulação que passa de aminérgica a colinérgica, (ii) diminuição da actividade no lobo frontal com aumento da actividade na circunvolução anterior do cíngulo e amígdala, (iii) diminuição das eferências do hipocampo para o neocórtex^{16,19}. A nível do EEG, as ondas *teta* suportam informação que circula do neocórtex para o hipocampo, marcando um aumento dos fenómenos de LTP (*Long Term Potentiation*)¹⁹ que são fundamentais para a formação da memória a nível do hipocampo¹⁰.

Um estudo de meta-análise conclui que o

sono REM desempenha um papel fundamental na consolidação da memória prática em oposição à declarativa³². O sono REM também está associado ao processamento de memórias emocionais uma vez que após um despertar em REM há a rememoração de emoções e acontecimentos conflituais¹⁶. A síntese proteica e a fosfocinase A (PKA) são requisitos fundamentais para a consolidação da memória, sendo a sua inibição semelhante à privação do sono REM. Adicionalmente, a exposição a um ambiente estimulador induz de imediato a acção do gene *zif-268* durante o episódio de REM subsequente. A expressão deste gene normalmente coincide com modificações sinápticas que, presumidamente, reflectem a consolidação da memória. Estes novos conhecimentos apontam para a via de sinalização PKA nos processos de aprendizagem e memória dependentes do sono REM¹⁶.

4.3. Adulto

A percentagem de sono REM ronda os 20%, valor que se mantém relativamente constante desde a infância e atravessa a adolescência. Relativamente à latência do sono REM esta é maior em oposição à actividade e densidade do sono REM^{2,27}. Estes níveis de latência e densidade têm sido relacionados com depressões graves, luto, ansiedade e *stress* pós-traumático¹⁶.

Três grandes classes de fármacos antidepressivos, MAOIs (Inibidores da monoamina oxidase), TCAs (Antidepressivos tricíclicos) e SSRIs (Inibidores de recaptção selectiva da serotonina), mostram ter um papel importante na supressão do sono REM^{16,25}. Os MAOIs suprimem completamente o sono REM pelo aumento da presença de monoaminas na fenda sináptica levando a que durante o período em que o sono REM está suprimido não se verifique atonia muscular, episódios de movimentos fásicos dos olhos e dessincronização do EEG que são características específicas do sono REM²⁵. As ondas PGO também são inibidas pelos MAOIs¹⁶. Os TCAs e SSRIs promovem uma redução de sono REM na ordem dos 30 a 50% do mesmo²⁵. O uso destes fármacos têm posto em causa o papel do sono REM na memória uma vez que podem vir a ser utilizados para averiguar o efeito de uma supressão completa de

sono REM por longos períodos. Por outro lado, as benzodiazepinas ao aumentarem a afinidade do GABA ao seu receptor que se encontra associado aos canais de Cl⁻ induzem o sono REM; daí serem utilizados como tranquilizantes^{16,36}. Os barbitúricos, também depressores do SNC, são utilizados especialmente como antiepiléticos e indutores de anestesia geral provocam, durante a terapêutica, diminuição do sono REM e irregularidade na alternância das fases do ciclo sono/vigília. Após terminar a terapêutica, verifica-se um aumento do sono REM e posterior recuperação dos valores normais, associando este aumento a pesadelos recorrentes e a sensação de mal-estar durante o sono. Num uso terapêutico mais longo, a recuperação do sono REM ocorre durante o uso do barbitúrico³⁶.

A frequência dos despertares durante o sono REM nos adultos aumenta significativamente em comparação com as crianças e jovens, podendo este aumento dever-se à maior fragmentação do sono. O índice de despertar (número de despertares numa hora) num jovem adulto ronda os 13,3 e num adulto de meia idade os 14,7, sendo que o tempo médio de despertar é de 16 segundos²⁵. O mesmo se verificou em ratos embora estes apresentem uma curva de diminuição do sono REM (em valores absolutos) menos acentuada²⁷.

Curiosamente, um estudo em 1996 mostra que as diferenças sexuais influenciam o sono REM no estado adulto, em que os homens têm períodos de sono REM maiores que as mulheres quer durante o dia quer de noite. Em mulheres ovariectomizadas verificou-se que as diferenças se mantinham durante o dia, mas que de noite essas eram insignificantes, permitindo concluir que as diferenças entre dia e noite deviam-se à supressão do sono REM pelas hormonas ováricas durante a noite. Por outro lado, as diferenças entre sexos em relação ao sono REM durante o dia nada têm a ver com a circulação de hormonas ováricas²⁸. O uso de contraceptivos orais, ao simularem as hormonas ováricas, particularmente os estrogénios³⁶, promovem a diminuição da latência do sono REM, aumento deste e diminuição do sono nREM, estando os contraceptivos orais ligados a perturbações do sono em mulheres saudáveis^{36,37}.

Assiste-se também a uma mudança na posição durante o sono em que a supinação assume maior preferência tal como o apoio do corpo do lado direito pelos adultos de meia idade e do lado esquerdo pelos adultos mais novos²⁶.

À semelhança do que acontecia com as crianças cujo sono REM era estudado para inferir acerca do desenvolvimento da cognição, no adulto tem vindo a ser estudado numa perspectiva de atingir conhecimentos acerca do sonho. Todavia, as conclusões a que hoje se chegou podem ser extrapoladas quer para a criança, quer para o adulto, quer para o idoso^{2,8,19}. Os sonhos são descritos em cerca de 70 a 80 % dos casos depois do despertar em sono REM⁸. Todavia, o sonho não se confina ao REM, estando também ligado a despertares durante o nREM¹⁹.

O número de sonhos, assim como a duração dos mesmos, não está envolvido com a duração ou quantidade de sono REM, mas é muito relacionado com ele devido à memória dos sonhos ser maior num despertar REM do que num despertar nREM⁸.

A natureza do sonho é ainda um mistério e para a sua explicação apenas existem teorias. Os sonhos durante o REM são normalmente os mais longos e visualmente mais intensos, bizarros e emocionais¹⁹. É neste estado de sono que surge a definição clássica de pesadelo⁸. Os investigadores propuseram que seriam as características fisiológicas do sono REM que contribuía para tal. Durante o sono REM, as estruturas do prosencéfalo e amígdala estão activadas, enquanto que os lobos frontais e o *locus coeruleus* diminuem a sua actividade, de modo que, a capacidade de estabelecer relações espaciais está esbatida, razão pela qual, durante o sonho, se presta pouca atenção às bizarras alterações de espaço e tempo que ocorrem. Simultaneamente, as aferências ao hipocampo são inibidas prevenindo a reactivação de episódios de memória. Apesar destas associações parecerem fracas, os investigadores sugerem cada vez mais que há uma estreita relação entre sonho, REM e emoção¹⁹.

4.4. Idoso

Na velhice, assiste-se a uma diminuição na ordem dos 3% do sono REM durante o sono

total^{2,7,25}, o mesmo acontece com o sono em geral. Inicialmente pensar-se-ia que esta diminuição de 3% é irrelevante, todavia em termos absolutos é de grande importância uma vez que num idoso o tempo total de sono diminui para as 6-8 horas diárias⁷.

A latência do sono REM diminui para valores que rondam os 82-87 min, ou seja, o tempo que vai desde o início do sono REM é menor do que num adulto (90-99 min.). Por outro lado o número de despertares durante o sono REM tem um índice de 11,3. O certo é que o número de despertares por hora numa noite é menor do que nos adultos, mas o número de horas por noite também vai ser menor e o tempo de cada despertar num idoso chega a atingir os 20 segundos (mais 4 do que no adulto)²⁵. Estes valores ficam a dever-se a motivos quer de origem idiopática quer associados ao aumento de duas perturbações típicas do sono REM nos idosos – a apneia do sono e os movimentos periódicos da perna⁷.

Estudos recentes mostram que esta diminuição também está associada a doenças neurodegenerativas e diminuição da actividade dos propulsores do sono REM, entre os quais glutamato e acetilcolina^{38,39,40}. Mudanças na estrutura do sono, em especial do sono REM e na activação do EEG foram relacionadas com o défice colinérgico característico da doença de Alzheimer³⁸. A diminuição da percentagem do sono REM como resultado da mesma a nível de cada episódio REM é a alteração mais clara⁴⁰. A doença de Parkinson é outra das patologias que mais afecta os idosos, manifestando-se também por alterações na substância negra e *locus coeruleus* que se reflectem na diminuição da qualidade do sono dos idosos^{10,39}. Deste modo, a terapia farmacológica com recurso a tranquilizantes, sedativos e hipnóticos devem ser consideradas.

Relativamente à posição em que os idosos preferencialmente dormem verifica-se que há uma diminuição da pronação sugerida pela falta de flexibilidade da coluna vertebral, assim como do esforço extra necessário para a respiração. O mesmo acontece com o apoio no lado esquerdo que diminui substancialmente relacionado com o défice das funções cardiovasculares²⁶.

4.5. Sinopse

QUADRO 1 – SINOPSE DAS CARACTERÍSTICAS MAIS IMPORTANTES DO SONO REM NUMA PERSPECTIVA ONTOGÉNICA. *nREM/REM* – DURAÇÃO DO SONO TOTAL; *REM* - % DE SONO REM; *REML* – LATÊNCIA DO SONO REM EM MINUTOS; *AI/REM* – ÍNDICE DE DESPERTAR NO SONO REM; *AIT* – TEMPO EM SEGUNDOS DE UM DESPERTAR NO SONO REM

	<i>nREM/REM</i>	<i>REM</i>	<i>REML</i>	<i>AI/REM</i>	<i>AIT</i>	<i>Posição</i>	<i>Estudos recentes</i>
Recém-Nascido	16 a 18 horas	50	< 8	-	-	Pronação e Apoio Esq.	Maturação e Plasticidade
Criança	12 a 8 horas	20	Mto variável	-	-	Pronação e Apoio Esq.	Idem, Aprendizagem e Memória
Jovem	465 min	20	81	13,3	16	Pronação e Apoio Dto	Idem e Sonho
Adulto	455 min	20	90-99	14,7	16,3	Supinação e Apoio Dto	Memória e Sonho
Idoso	406 min	17	82 -87	11,3	19,3	Supinação e Apoio Dto	Degeneração da Memória e Sonho

Todos os valores apresentados são médios. Adaptado^{2,3,25,26,16,19}

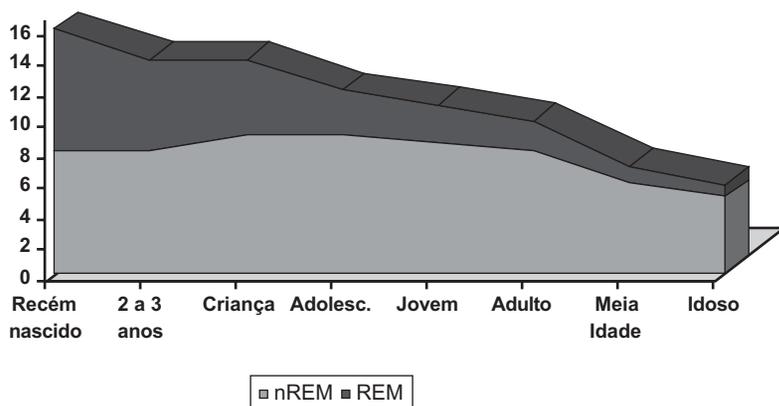


Figura 3 – Gráfico mostrando a relação entre REM e nREM desde o recém-nascido ao idoso².

4.6. Influência da Homeostasia e Circadianismo na relação entre idade e sono REM

O tempo diário de sono REM reflecte a interacção entre o "pace-maker" circadiano localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo (NSQ) e o processo homeostático que induz uma resposta compensatória na diminuição do sono REM^{29,30,31}. Esta interacção é modulada através da relação idade/sono REM assim como pela propensão para despertar relativamente aos componentes circadianos da temperatura corporal e melatonina³¹.

A tentativa para entrar no sono REM aumenta durante a privação do mesmo e leva à expansão do tempo de sono REM durante a recuperação para produzir um efeito protector²⁹. Estas respostas compensatórias são evidentes em estudos realizados em ratos com o sistema nervoso central lesado, evidenciando que a construção de uma pressão homeostática durante as primeiras três horas de privação de REM e mesmo após um REM compensatório é independente do tempo de sono nREM^{30,42}. Por outro lado, esta pressão também aumenta até ser atingido o limiar dos níveis de acetilcolina, GABA e glutamato, desencadeando um novo episódio de REM. Do mesmo modo, o sono REM facilita o aparecimento de um novo nREM por um processo inverso. Uma concepção semelhante mostra que o sono REM é um estado estimulante, contrabalançando a diminuição perigosa da vigília que ocorre durante o nREM⁴².

Estas respostas, visando a homeostasia no sono REM não dependem do circadianismo. Todavia, a transição para o sono REM é facilitada pelo sistema nervoso central durante a fase de repouso, mas o tempo de REM, uma vez iniciado, é determinado primeiramente por mecanismos homeostáticos²⁹. A diminuição das tentativas de passar de sono nREM para REM está relacionada com a substituição progressiva do sono REM pelo estado de alerta^{29,31}.

A propensão para o sono REM também é regulada pelo circadianismo, sendo maior durante a última parte da fase de repouso num ambiente com ciclos dia/noite²⁹. Este ciclo está na dependência da informação recebida pela re-

tina e enviada através do feixe retinohipotalâmico para o NSQ, considerado o "relógio biológico humano"^{7,10,29}. Em ambientes sem o ciclo dia/noite, o ponto máximo do ciclo circadiano para a propensão de sono REM coincide com a temperatura nadir e com a subida da temperatura corporal que funciona como um processo endógeno de marcação das fases circadianas^{29,31}.

A nível da latência do sono REM, tal como já foi referido, é reduzida nas pessoas mais velhas e varia significativamente com a fase circadiana. As latências mais curtas localizam-se duas a seis horas depois da temperatura mínima. A interacção entre a fase circadiana e a idade é clara, verificando-se que as latências do sono REM são mais curtas nos idosos que nos adultos e jovens no período compreendido entre as seis horas que antecedem a temperatura nadir e as três horas que lhe sucedem. Esta fase do ciclo circadiano corresponde à diminuição no ritmo da temperatura corporal e à fase em que há maior concentração de melatonina no plasma sanguíneo. Nas restantes fases do ciclo circadiano, não se verificam variações significativas⁴¹.

Nas pessoas mais novas (jovens e adultos) o despertar durante a manhã é facilitado pela dissipação da pressão homeostática do sono, pela diminuição das tentativas de adormecer, pela modulação circadiana do sono REM (que exhibe o seu valor máximo durante a manhã logo depois da temperatura corporal atingir a temperatura nadir), pela desinibição do sono REM e pelo ritmo ultradiano em que existe mais frequentemente despertar. Por outro lado, nas pessoas mais velhas a deteriorização vincada na consolidação e eficácia do sono nREM e REM está presente em todas as fases circadianas, apesar de um aumento significativo do tempo das mesmas e não está relacionada com a maior probabilidade do despertar ocorrer durante o sono REM³¹.

CONCLUSÃO

– Perspectivas para o futuro...

O sono REM, como parte integrante do ciclo do sono em geral, é um processo vital no organismo humano. Altamente activo e organizado, este estado de sono tem um impacto dramático

em muitas funções fisiológicas, estando relacionado com funções tão complexas como a memória, aprendizagem e sonho. Funções estas que se associam a um padrão de desenvolvimento do sono REM numa perspectiva ontogénica do mesmo, uma vez que a idade está proporcionalmente relacionada com maior número de mudanças na estrutura, qualidade e tempo de sono REM.

Todavia e, apesar de tudo o que se sabe sobre o sono REM e das cinco décadas de pesquisa intensiva neste campo, no que concerne ao seu impacto e génese ainda existem muitas dúvidas e especulações acerca do envolvimento de neurotransmissores na sua génese^{11,14} ou até mesmo até que ponto o sono REM propicia condições para a maturação e plasticidade neuronal^{19,22}. Dúvidas e especulações que decorrem do mistério e da fascinante "inconsciência" que envolve o sono. Urge uma compreensão mais atenta destes fenómenos com o objectivo de atingir uma visão mais profunda da sua importância e influência nas várias funções fisiológicas.

O certo é que o *sono REM* e o *sono em geral* não são apenas estados de um cérebro em repouso...

Abstract

The study of sleep is a very important physiological theme, in part by the complexity and mystery that it provokes. It is a sleep/awake cycle, where we can identify two types – REM (Rapid Eye Movement Sleep) and non-REM (Slow Wave Sleep). Up to 20% of the time of the normal sleep is REM also known as Desynchronised, Paradoxal, Fast Wave, D(dreaming). The designations mean EEG, EMG and EOG patterns.

REM sleep has a significant impact in other physiological functions – between them sympathetic hypoactivity and parasympathetic hyperactivity, postural muscles hypotonia, decrease of respiration and osteomuscular reflexes. These effects are associated with excitation/inhibition of neurotransmitters that induce the REM like acetylcholine, GABA and glutamate or inhibit like serotonin and noradrenaline.

Ontogenically the age, homeostasis and circadian rhythm influence the REM sleep. In newborn are 60% REM sleep and its duration decreases to 20% in adult and plateaud till aging. Latency periods of REM sleep increase from young to adult and have a higher

expression before the dawn. The number of awakenings has similar distribution and is more common in REM episodes. In elderly there is a progressive deterioration of sleep patterns, memory and dreams.

We can conclude that REM sleep has a progressive significance in Neurophysiology and in Medicine because, paradoxically, REM sleep is not only a quiet brain state.

Key-words: REM sleep; nREM sleep; Ontogenesis; Cycle sleep/awake.

BIBLIOGRAFIA

1. Guyton A, Hall J. *Textbook of Medical Physiology*. London: WB Saunders Company, 2000.
2. Rosenberg R. *The clinical neuroscience*. USA: Churchill Livingstone, 1st edition, 1993.
3. Thompson S, Ackermann U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv in Physiol Educ* 2001; 25: 29-44.
4. Maquet P. The role of sleep in learning an memory. *Science* 2001; 294: 1048-1051.
5. Berne RM, Levy MN. *Physiology*. London: Mosby, 1998.
6. Röschke J, Mann K. Different phase relationships EEG frequency bands during NREM and REM sleep. *Sleep* 1997; 20(9): 753-756.
7. Rith T, Roehrs T. Sleep organization and regulation. *Neurology* 2000; 54(Suppl1): 2-7.
8. Kaplan H, Sadock B. *Compreenhensive Textbook of Psychiatry*. USA: Churchill Livingstone, VIth edition, 1996.
9. Takahashi K, Atsumi Y. Precise measurement of individual rapid eye movement in REM sleep of humans. *Sleep* 1997; 20(9): 743-752.
10. Nolte J. *The Human Brain*. London: Mosby, 4th Edition, 2000.
11. Gallopin T et al. Identification of sleep-promoting neurons in vitro. *Nature* 2000; 404: 992-995.
12. Datta S et al. Microinjection of glutamate into the pedunculopontine tegmentum induces REM sleep and wakefulness in the rat. *AJP – Regul, Integr and Comp Physiol* 2001; 203(3): 752-759.
13. Horner RL. Serotonin at the latero-dorsal tegmental nucleus suppresses rapid-eye-movement sleep in freely behaving rats. *J Neurosci* 1997; 17(19): 7541-7552.
14. Kubin L, Davies RO. Control of upper airway motoneurons during REM sleep. *NIPS News in Physiol Sc* 1998; 13(2): 91-97.
15. Villa MP et al. Control of breathing. *Chest* 20001; 17(2): 102-114.
16. Stickgold R, Hobson JA, Fosse RM. Sleep, learning and dreams: Off-line memory reprocessing. *Science* 2001; 294: 1052-1058.
17. Ocampo-Garcés A et al. Homeostasis of REM sleep after total and selective sleep deprivation in the rat. *J Neurophysiology* 2000; 84(5): 2699-2702.
18. Wurts S et al. Circadian and homeostatic control of rapida eye movement sleep: Promotion of REM tendency by the suprachiasmatic nucleus. *J Neurosci* 2000; 20(11): 4300-4310.
19. Siegel JM. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 2001; 294: 1058-1061.
20. Kostovic J et al. Ontogenesis of goal-directed behaviour: anatomofunctional considerations. *J Psychophysiol* 1995; 19(2): 85-102.
21. Cannard L et al. Sleep ontogenesis revisited: a longitudinal 24 hour home polygraphic study on 15 normal infants during the first two years of life. *Sleep* 1997; 20(5): 323-233.
22. Fagioli FG, Salzarulo P. Sleep organization in the first year of life: development trends in the quiet-paradoxical sleep cycle. *Sleep* 2000; 9(1): 1-4.
23. Cannard LJ. Sleep maturation in the first two years of life: quantitative aspects structural and circadian. *J Neurophysiol* 1998; 28(6): 477-491.

24. McNamara F. Spontaneous arousal activity in infants during NREM and REM sleep. *J Physiol* 2002; 538(1): 263-269.
25. Boselli M et al. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep* 1998; 21(4): 351-356.
26. Lprain D, Koninck J. Sleep position and sleep stages: Evidence of their independence. *Sleep* 1998; 21(4): 335-339.
27. Bergman M et al. Age-related changes in sleep in the rat. *Sleep* 1999; 22(2): 145-150.
28. Fang J, Fishbein W. Sex differences in paradoxical sleep: influences of estrus cycle and ovariectomy. *Brain Research* 1996; 734(1): 275-285.
29. Dijk DJ et al. Variation of EEG activity during nREM e REM with phase of circadian melatonin rhythm in humans. *J Physiol* 1997; 505: 851-858.
30. Dijk DJ, Duffy JK. Circadian regulation of human sleep and age-related changes in its timing, consolidation and EEG characteristics. *Annals of Medicine* 1999; 31: 130-140.
31. Dijk DJ et al. Age-related increase in awakenings: Impaired consolidation of NREm sleep at all circadian phases. *Sleep* 2001; 24(5): 565-577.
32. Smith C. REM Meta-analysis. *Behaviour Brain Res* 1996; 78: 49.
33. Cirrelli C, Tononi G. Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *Sleep* 2000; 20(24): 9187-9194.
34. van Cauter et al. Age-related changes in SWS and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *JAMA* 2000; 16(284): 861-868.
35. Vertes RP, Eastman KE. The case against memory consolidation in REM sleep. *Behaviour Brain Sci* 2000; 23(6): 867-76.
36. Osswald W, Guimarães S. *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. Porto: Porto Ed, 4ª edição.
37. Burdick RS et al. Short note: oral contraceptives and sleep in depressed and healthy women. *Sleep* 2002; 25(3): 347-9.
38. Montplaisir J et al. Sleep disturbances and EEG slowing in Alzheimer disease. *Sleep Research Online* 1998; 1(4): 147-51.
39. Schochat T et al. Sleep disorders in the Elderly. *Current Treat Options in Neurology* 2001; 3(1): 19-36.
40. Boeve BF et al. Association of REM sleep behaviour disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disorder* 2001; 16(4): 622-30.
41. Dijk DJ et al. Ageing and the circadian and homeostatic regulation of human sleep during desynchrony of rest, melatonin and temperature rhythms. *The J Physiol* 1999; 516(2): 611-627.
42. Le Bon O et al. Correlations using the NREM-REM sleep cycle frequency support distinct regulation mechanisms for REM and NREM sleep. *J Appl Physiol* 2002; 93: 141-146.