

O sono e os transtornos do sono na depressão

Sleep and sleep disorders in depression

SARAH LAXHMI CHELLAPPA¹, JOHN FONTENELE ARAÚJO²

¹ Médica e mestre em Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

² Médico e professor adjunto do Departamento de Fisiologia e do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFRN.

Recebido: 13/12/2006 – Aceito: 16/03/2007

Resumo

Contexto: Os transtornos do sono são frequentemente associados a um leque de transtornos psiquiátricos, sendo considerados uma característica inerente do transtorno depressivo. **Objetivos:** Discorrer acerca das atuais evidências sobre as investigações do sono e das alterações deste na depressão, além de alguns dos principais modelos teóricos propostos para explicar essas alterações. **Métodos:** O levantamento da literatura médica foi feito nos seguintes bancos de dados: ISI e Medline. **Resultados:** Diversos estudos constataram alterações no padrão eletroencefalográfico do sono em pacientes com depressão. Dentre os principais achados, estão alterações na continuidade e na duração do sono, diminuição das fases 3 e 4 do sono, menor latência do sono REM (*rapid eye movements*) e maior duração e densidade do primeiro período REM. Essa técnica tem atualmente uma utilidade limitada como ferramenta de diagnóstico na depressão. **Conclusões:** Embora os mecanismos fisiopatológicos das alterações do sono na depressão sejam complexos e de natureza multifacetada, os estudos do sono têm um importante papel na investigação da depressão, particularmente nas áreas de predição de resposta a tratamentos, prognóstico de recaídas e na investigação de modelos etiológicos.

Chellappa, S.L.; Araújo, J.F. / Rev. Psiq. Clín 34 (6); 285-289, 2007

Palavras-chave: Sono, transtornos do sono, distúrbios do início e da manutenção do sono, transtorno depressivo, saúde mental.

Abstract

Background: Sleep disorders are usually associated with a wide range of psychiatric disorders, and are regarded as a characteristic feature of depression. **Objectives:** To report the current state-of-the-art in sleep research in depression and to present some of the principal theoretical models that explain these sleep disturbances. **Methods:** Literature review was carried out in the ISI and Medline databases. **Results:** Several studies have indicated alterations in sleep electroencephalographic patterns in subjects with depression. Some of the most frequent findings are disorders affecting the continuity and duration of sleep, reduction of phases 3 and 4 of sleep, decreased REM (*rapid eye movements*) sleep latency, and prolonged and intense first period of REM sleep. This technique is currently of limited use as a diagnostic tool in depression. **Conclusions:** Although the pathophysiological mechanisms of sleep disorders in depression are complex, sleep studies play a key role in investigative research in depression, particularly in areas regarding prediction of responses to treatment, prognosis of relapses, and etiological models regarding depression.

Chellappa, S.L.; Araújo, J.F. / Rev. Psiq. Clín 34 (6); 285-289, 2007

Key-words: Sleep, sleep disorders, sleep initiation and maintenance disorders, depressive disorder, mental health.

Introdução

Aproximadamente 80% dos pacientes depressivos apresentam queixas pertinentes a mudanças nos padrões do sono. Entre as principais alterações, é destacada a insônia, considerada um importante preditor do aumento do risco de depressão no seguimento de um a três anos (Harvey, 2001). A persistência de insônia pode estar intimamente associada ao aparecimento de um novo episódio depressivo ou ser um sintoma residual da depressão não-responsiva ao manejo terapêutico (Judd *et al.*, 1998). As queixas específicas podem incluir despertares noturnos freqüentes, sono não restaurador, redução do sono total ou sonhos perturbadores, com impacto sobre a qualidade de vida. Em torno de 10% a 20% dos pacientes depressivos apresentam queixas de sonolência excessiva, com aumento do sono no período noturno e sonolência excessiva diurna (Bittencourt *et al.*, 2005). Apesar da controvérsia sobre o papel dos pesadelos na depressão, há um consenso de que este é freqüentemente associado à depressão, principalmente em quadros graves com ideação suicida (Agargun *et al.*, 2003).

As alterações polissonográficas na depressão podem ser agrupadas em três principais categorias: alterações da continuidade do sono, do sono de ondas lentas e do sono REM (*rapid eye movements*) (Thase *et al.*, 1998). Na primeira, há aumento da latência do sono, de despertares durante o sono e do despertar precoce, com redução da eficiência deste. O déficit no sono de ondas lentas é caracterizado pela redução do sono de ondas lentas no primeiro período não-REM, com mudanças da sua distribuição no decorrer da noite. Por sua vez, entre as alterações do sono REM são destacados o aumento do primeiro período de sono REM e da densidade REM e a diminuição da latência do REM (Armitrage *et al.*, 1995; Lucchesi *et al.*, 2005).

A importância dos estudos do sono reside no seu papel de destaque na investigação da depressão, abrangendo as esferas do diagnóstico, da elaboração de estratégias de tratamento e da identificação de indivíduos vulneráveis à depressão.

Método

O presente estudo revisa a influência dos transtornos do sono na depressão. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio dos indexadores ISI e Medline, de artigos publicados durante 1991 a 2006 em inglês, francês, espanhol e português, utilizando os seguintes descritores em Ciências da Saúde: sono; sono REM; sono de ondas lentas; eletroencefalografia; transtornos do sono; distúrbios do início e da manutenção do sono; distúrbios do sono por sonolência excessiva; transtorno de pesadelos; transtorno depressivo; ideação suicida; neurobiologia; modelos biológicos; ritmo circadiano; saúde mental; epidemiologia. Dessa forma, foram

incluídos artigos originais (20) e de revisão (10) e excluídos relatos de caso e cartas ao editor.

Discussão

1. Insônia

Os transtornos de sono estão relacionados a diversas condições clínicas, como a depressão, cuja relação é bem conhecida. Uma parcela expressiva dos pacientes depressivos queixa da deterioração tanto da quantidade como da qualidade do sono (Lucchesi *et al.*, 2005). O transtorno do sono mais comumente encontrado na depressão é a insônia, definida como dificuldade de iniciar e manter o sono, de continuação do sono e do despertar precoce nas primeiras horas da manhã (ICSD, 2005). Paralelamente, a insônia é caracterizada como o sono inadequado e/ou não-restaurador, com conseqüências diurnas, incluindo irritabilidade, fadiga, déficit de concentração e de memória. Em relação à temporalidade, tem sido preconizada que a persistência da insônia por mais de seis meses indica sua comorbidade a transtornos clínicos e psiquiátricos, sendo a forma mais freqüente a insônia comórbida à depressão (NIHSSC, 2005).

A insônia pode ser um importante indicador na avaliação do subseqüente desenvolvimento da depressão. Como exemplo, indivíduos com insônia em uma entrevista inicial, ao serem avaliados na entrevista médica após um ano, apresentavam maior probabilidade de desenvolver um novo episódio depressivo em relação a indivíduos sem insônia (Benca *et al.*, 1992; Cano-Lozano *et al.*, 2003). Conseqüentemente, esse transtorno do sono pode tanto indicar um novo episódio depressivo como corroborar para o surgimento deste. Em outro estudo, foram observadas pior qualidade, maior latência, menor duração e eficiência do sono em pacientes com maior risco de suicídio em comparação com pacientes que não apresentavam ideação suicida (Agargun *et al.*, 1997a,b). Concomitante à gravidade e à duração do episódio depressivo, a idade dos pacientes consiste em um importante fator de avaliação, haja vista que, com o avançar da idade, são encontradas numerosas alterações de sono, em decorrência da redução dos estágios 3 e 4 do sono NREM e da latência do sono REM (Dew *et al.*, 1996). Em relação à distribuição por sexo, são observadas alterações do sono mais evidentes em mulheres, apesar de haver equivalência entre indivíduos do sexo masculino e feminino após os 65 anos (Philips e Ancoli-Israel, 2001). Igualmente, perfis mais alterados do sono estão relacionados a fatores psicossociais, como menor nível educacional, presença de comorbidades e menor apoio social. A influência dessas variáveis sugere a associação entre os transtornos do sono com a sintomatologia e a gravidade da depressão (Cano-Lozano *et al.*, 2003).

2. Sonolência excessiva e pesadelos

Em aproximadamente 10% a 20% dos casos, pacientes depressivos podem referir excesso de sono (hipersonia) sob a forma de episódios de sono noturno prolongado e aumento do sono diurno (Bittencourt *et al.*, 2005; Chellappa e Araújo, 2006). Apesar de a insônia ser mais prevalente, a sonolência excessiva é um transtorno do sono que faz o paciente buscar tratamento médico. Diversos estudos sugerem uma forte associação entre pesadelos e transtorno depressivo, notadamente em quadros graves com marcada ideação suicida (Ohayon *et al.*, 1996; Tankensen *et al.*, 2001). Nestes pacientes, os pesadelos são marcantes e com alto estresse psicológico e social quanto mais aparente é a ideação suicida, o que realça a importância da avaliação dos pesadelos, principalmente quando há risco de suicídio.

3. Neurobiologia do sono na depressão

As primeiras investigações sistemáticas do padrão eletroencefalográfico do sono em pacientes depressivos evidenciaram diversas alterações do padrão do sono, com ênfase na avaliação dos parâmetros de continuidade do sono, do sono REM e do sono não-REM (Dew *et al.*, 1996). Entre as principais alterações da duração e da continuidade do sono, comumente é observada uma diminuição do tempo total de sono. Essa redução é desencadeada pelo incremento na latência do sono, pelo aumento da vigília noturna ou pelo despertar precoce (Lucchesi *et al.*, 2005). Em relação às alterações do sono REM, mudanças na distribuição temporal da fase do sono REM têm sido evidenciadas (Armitrage, 1995). Essas alterações são manifestadas principalmente por uma curta latência do sono REM, por um incremento na duração do primeiro período REM e por uma proporção maior de sono REM no primeiro terço da noite e menor no último terço. Paralelamente, tem sido descrito que pacientes depressivos apresentam sono REM intenso, que se reflete no maior número de movimentos oculares por minuto durante sono REM (densidade REM) (Riemann *et al.*, 2001). Contudo, o aumento da densidade REM parece ser mais proeminente durante o primeiro período REM (Berger e Riemann, 1993). As alterações vigentes no sono NREM, por sua vez, são caracterizadas pela redução na quantidade de sono de ondas lentas (fases 3 e 4), manifestada tanto por uma diminuição no tempo total quanto pela porcentagem do sono de ondas lentas (Hudson *et al.*, 1992). Análises computadorizadas têm demonstrado um decréscimo no número de ondas delta ao longo do sono NREM e da taxa de produção da atividade delta no primeiro período do sono NREM (Cano-Lozano *et al.*, 2003).

Diversos estudos polissonográficos observaram a redução da latência REM em episódios depressivos. Como consequência, a essa alteração do sono tem sido atribuído o papel de possível marcador psicobiológico

da depressão (Benca *et al.*, 1997). Diversos estudos têm corroborado e ampliado a complexidade das características polissonográficas associadas aos diversos transtornos do humor. Anormalidades encontradas no padrão de sono em pacientes depressivos, como a latência reduzida de sono REM e os déficits no sono de ondas lentas, podem ser caracterizadas como marcadores biológicos no transtorno depressivo com duração superior a três meses. A persistência de anormalidades no sono tem sido interpretada como indicador da suscetibilidade biológica para depressão (Benca *et al.*, 1992, 1997; Riemann *et al.*, 2001; Souza *et al.*, 2003).

4. Queixas subjetivas e alterações objetivas do sono

Alterações do padrão do sono, com mudanças tanto subjetivas quanto objetivas em pacientes depressivos, têm sido observadas, notadamente, em quadros graves (Riemann *et al.*, 2001; ICSD, 2005; Lucchesi *et al.*, 2005). Subjetivamente, pacientes apresentam dificuldades para dormir, menor duração e fragmentação do sono e despertar precoce pela manhã (Agargun *et al.*, 1997a,b). Objetivamente, há alterações diversas nas fases de sono REM e não-REM em pacientes com transtorno depressivo e tentativas de suicídio. Entre as principais alterações dos parâmetros REM, são destacados redução significativa da latência do sono REM, duração prolongada do primeiro período do sono REM, aumento da atividade REM e aumento da porcentagem de sono REM durante o sono total (Hudson *et al.*, 1992; Armitrage, 1995; Souza *et al.*, 2003). Ainda que nenhum achado específico seja patognomônico, as alterações dos padrões do sono na depressão são frequentes e podem responder a questões específicas como a diferenciação entre o transtorno depressivo unipolar e o bipolar, principalmente em adultos e idosos (Cano-Lozano *et al.*, 2003). Contudo, para uma avaliação pormenorizada, tem sido reiterada a importância da utilização concomitante de instrumentos psicométricos e de marcadores objetivos para acessar os transtornos do sono na depressão (NIHSSC, 2005).

5. Estudos de neuroimagem

Em um estudo prévio, foi observado que pacientes depressivos, quando comparados com indivíduos saudáveis sem queixas de alterações do sono, apresentavam maior metabolismo de glicose cerebral durante o sono não-REM (Ho *et al.*, 1996). Esse resultado sustenta a hipótese da hiperexcitação no transtorno depressão (Nofzinger *et al.*, 2002). Paralelamente, foi registrada a presença de hipofrontalidade em pacientes depressivos no sono não-REM. A hipofrontalidade durante o período de vigília pode prevenir a redução eficiente da atividade cerebral na fase anterior ao sono não-REM em pacientes deprimidos. Em indivíduos saudáveis, há uma drástica redução da atividade das regiões corticais envolvidas com a vigília, durante o período do sono não-

REM (Germain *et al.*, 2004). Essa redução na atividade cortical tem sido identificada como responsável pela restauração das funções cognitivas complexas durante o sono. Durante o episódio depressivo, a incapacidade em reduzir a atividade metabólica cortical, principalmente nas áreas corticais frontais, consiste em um dos mecanismos responsáveis pelas alterações do sono e pelas queixas subjetivas de sono não-restaurador e sonolência diurna excessiva. Igualmente, os transtornos do sono na depressão podem ser decorrentes do funcionamento anômalo de regiões corticais envolvidas na geração e na manutenção do sono não-REM. Durante a transição entre o período de vigília e o sono não-REM, há redução da atividade neuronal em áreas promotoras da vigília, como *locus ceruleus*, núcleo da rafe e núcleo tuberomamilar (Steriade, 2003; Germain *et al.*, 2004).

6. Modelos teóricos das alterações do sono na depressão

Diversos modelos teóricos foram propostos a fim de explicar os transtornos do sono existentes na depressão. De acordo com o modelo de fase avançada, o oscilador forte que controla os ritmos circadianos, como sono REM, temperatura corporal e secreção de cortisol, apresenta fase avançada em relação ao oscilador que regula o ciclo sono-vigília. Conseqüentemente, os pacientes depressivos dormem em um tempo-relógio biológico inadequado, semelhante aos trabalhadores noturnos e a indivíduos com *jet lag* (Wirz-Justice e Van den Hoofdakker, 1999). Esses pacientes, portanto, dormem comparativamente mais tarde em relação ao relógio biológico, desregulando importantes funções biológicas, como a regulação da temperatura corporal basal e a secreção de cortisol. Segundo o modelo da deficiência do processo S, foi proposto que, na depressão, o incremento do processo S é deficiente durante a vigília, em decorrência da baixa produção de sono de ondas lentas e da atividade delta. De acordo com o modelo de interação recíproca, na depressão são observadas anormalidades no ritmo ultradiano do sono REM, atribuídas ao desbalanço dos mecanismos de interação neuroquímica, particularmente da interação colinérgica/adrenérgica. Segundo o modelo da ativação, com a perda do sono não-REM, há uma conseqüente “fadiga cerebral”, resultante no cansaço subjetivo e na sonolência excessiva. A instabilidade do humor pode ser explicada pela inconstância dos processos de regulação do sono (processo S e regulação circadiana), que, em parte, elucida o processo de desregulação do humor na depressão (Wirz-Justice, 2003; Cajochen *et al.*, 2001; Knoblauch *et al.*, 2002).

7. Importância da avaliação do sono na depressão

Os estudos do sono exercem um papel fundamental na investigação da depressão, podendo contribuir na elaboração de um diagnóstico precoce dessa condição

clínica, além de permitir uma melhor avaliação de estratégias de tratamento para os pacientes (NIHSSC, 2005). A insônia e a hipersonia podem, em muitos casos, constituírem o único sintoma aparente do quadro depressivo (Agargun *et al.*, 1997b; Benca *et al.*, 1997). Em concomitância, a presença de transtornos do sono pode auxiliar na identificação de indivíduos mais vulneráveis ao desenvolvimento do transtorno depressivo, em decorrência da sua suscetibilidade biológica para a depressão. Nesse caso, há possibilidade de o tratamento da insônia poder reduzir o risco de um novo episódio depressivo (Riemann *et al.*, 2001).

Conclusões

Diversos estudos têm ressaltado a estreita associação entre transtornos do sono, como insônia, sonolência excessiva e pesadelos, com a depressão. Por conseguinte, os estudos do sono desempenham um importante papel na investigação da depressão, contribuindo para o diagnóstico desse transtorno, a elaboração de estratégias de tratamento e a identificação de indivíduos vulneráveis ao desenvolvimento da depressão.

Referências

- Agargun, M.Y.; Kara, H.; Özer, O.A.; Selvi, Y.; Kiran, U.; Ozer, B. - Clinical importance of nightmare disorder in patients with depressive disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 57: 575-579, 2003.
- Agargun, M.Y.; Kara, H.; Solmaz, M. - Subjective sleep quality and suicidality in patients with major depression. *J Psychiatry Res* 31:377-381, 1997a.
- Agargun, M.Y.; Kara, H.; Solmaz, M. - Sleep disturbance and suicidal behavior in patients with major depression. *J Psychiatry* 58: 249-251, 1997b.
- Armitrage, R. - Microarchitetural findings in sleep EEG in depression: diagnostic implications. *Biol Psychiatry* 37: 72-84, 1995.
- Benca, R.M.; Okawa, M.; Uchiyama, M.; Ozaki, S.; Nakajima, T.; Shibui, K. - Sleep and mood disorder. *Sleep Med Rev* 1: 45-56, 1997.
- Benca, R.M.; Obermeyer, W.H.; Thisted, R.A.; Gillin, J.C. - Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49: 651-668, 1992.
- Berger, M.; Riemann, D. - REM sleep in depression: an overview. *J Sleep Res* 2: 211-223, 1993.
- Bittencourt, L.R.A.; Silva, R.S.; Santos, R.F. - Sonolência excessiva. *Rev Bras Psiquiatr* 27(1): 16-21, 2005.
- Cajochen, C.; Knoblauch, V.; Kräuchi, K.; Renz, C.; Wirz-Justice, A. - Dynamics of frontal EEG activity, sleepiness and body temperature under high and low sleep pressure. *NeuroReport* 12: 2277-2281, 2001.
- Cano-Lozano, M.C.; Espinosa-Fernandez, L.; Miro, E.; Buela-Casal, G. - Una revisión de las alteraciones del sueño en la depresión. *Rev Neurol* 36 (4): 366-375, 2003.
- Chellappa, S.L.; Araújo, J.F. - Excessive daytime sleepiness in patients with depressive disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 28(2): 126-130, 2006.
- Dew, M.A.; Reynolds, C.F.; Buysse, D.J.; Houck, P.R.; Hoch, C.C.; Monk, T.H. - Electroencefalografic sleep profile during depression. *Arch Gen Psychiatry* 53: 148-156, 1996.
- Germain, A.; Nofzinger, E. A.; Kupfer, D.J.; Buysse, D. J. - Neurobiology of non-REM sleep in depression: further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation. *Am J Psychiatry* 161: 1856-1863, 2004.
- Harvey, A.G. - Insomnia: symptom or diagnosis? *Clin Psychol Rev* 21(7): 1037-1059, 2001.
- Ho, A.P.; Gillin, J.C.; Buchsbaum, M.S.; Wu, J.C.; Abel, L.; Bunney, W.E. - Brain glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in major depression: a positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 53: 645-652, 1996.

- Hudson, J.L.; Pope, H.G.; Sullivan, L.E.; Watermaux, C.M.; Keck, P.E.; Broughton, R.J. - Good sleep, bad sleep: a meta-analysis of polysomnographic measures of insomnia, depression and narcolepsy. *Biol Psychiatry* 32: 958-975, 1992.
- International Classification of Sleep Disorders (ICSD). Diagnostic and coding manual revised. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 2005.
- Judd, L.L.; Akiskal, H.S.; Maser, J.D. - Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse. *J Affect Disord* 50: 97-108, 1998.
- Knoblauch, V.; Kräuchi, K.; Renz, C.; Wirz-Justice, A.; Cajochen, C. - Homeostatic control of slow-wave and spindle frequency activity during human sleep: effect of differential sleep pressure and brain topography. *Cereb Cortex* 12: 1092-1100, 2002.
- Lucchesi, L.M.; Pradella-Hallinan, M.; Lucchesi, M.; Moraes, W.A.S. - O sono em transtornos psiquiátricos. *Rev Bras Psiquiatr* 27(1): 27-32, 2005.
- National Institutes of Health State of the Science State Conference (NIHSSC). *Sleep* 2005; 28: 1049-1057.
- Nofzinger, E.A.; Buysse, D.J.; Miewald, J.M.; Meltzer, C.C.; Price, J.C.; Sembrat, R.C. *et al.* - Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. *Brain* 125: 1105-1115, 2002.
- Ohayon, M.M.; Priest, R.Q.; Guilleminault, C. - Nightmares: their relationships with mental disorders and sleep disorders. *Euro neuropsychopharmacol* 6: 136-137, 1996.
- Philips, B.; Ancoli-Israel, S. - Sleep disorders in the elderly. *Sleep Medicine* 2: 99-101, 2001.
- Riemann, D.; Berger, M.; Voderholzer, U. - Sleep and depression – results from psychobiological studies: An overview. *Biol Psychology* 57: 67-103, 2001.
- Souza, M.M.; Maciel, D.R.K.; Reimão, R. - Avaliação polissonográfica de pacientes ambulatoriais de transtornos do humor. *Arq Neuropsiquiatr* 61(2): 384-391, 2003.
- Steriade, M. - Corticothalamic system in sleep. *Front Biosci* 8: 878-899, 2003.
- Tankensen, A.; Tuomilehto, J.; Viinamaki, H.; Vartiainen, E.; Lehtonen, J.; Puska, P. - Nightmares as predictors of suicide. *Sleep* 24(7): 844-847, 2001.
- Thase, M.E.; Kupfer, D.J.; Fasicka, A.J.; Buysse, D.J.; Simmonds, D.; Frank, E. - Characteristics of abnormal electroencephalographic sleep profile in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 51: 864-872, 1998.
- Wirz-Justice, A. - Circadian disturbances in depression: therapeutic perspectives. *Medicographia* 25: 29-36, 2003.
- Wirz-Justice, A.; Van Den Hoofdakker, R.H. - Sleep deprivation in depression: What do we know, where do we go? *Biol Psychiatry* 46: 445-453, 1999.