

<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9830>

O controle do sono e a consolidação da memória

Prof. Dr. Rodrigo Rizek Schultz

Resumo

O artigo científico investiga o impacto do zolpidem, um agonista seletivo do receptor GABA-A que aumenta a atividade dos fusos do sono, na consolidação da memória episódica. Um grande estudo duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo 36 adultos saudáveis, demonstrou que o zolpidem aumenta a densidade dos fusos do sono, melhora a memória episódica e aumenta o acoplamento entre fusos e oscilações lentas, o que se correlaciona com a melhora da memória. O artigo também traz a investigação de um caso clínico com paciente de 70 anos diagnosticado com insônia primária. Com o tratamento, que incluía higiene do sono e 10 mg de zolpidem antes de dormir, o paciente relatou melhora na qualidade do sono e na memória. Com a Visão do Especialista, o autor destaca a importância de tratar a insônia, que afeta a qualidade de vida e está associada a um risco aumentado de depressão, abuso de substâncias e doenças cardíacas. Ele observa que o zolpidem é amplamente prescrito para tratar a insônia por sua capacidade de induzir o sono rapidamente e consolidá-lo, além de sua meia-vida curta.

Abstract

This scientific article investigates the impact of zolpidem, a selective GABA-A receptor agonist that enhances sleep spindle activity, on episodic memory consolidation. A large double-blind, placebo-controlled study involving 36 healthy adults demonstrated that zolpidem increases sleep spindle density, improves episodic memory, and enhances spindle-slow oscillation coupling, which correlates with memory improvement. The article also presents a case study of a 70-year-old patient diagnosed with primary insomnia. After treatment, which included sleep hygiene and 10 mg of zolpidem before bed, the patient reported improved sleep quality and memory. In the Expert's View, the author emphasizes the importance of treating insomnia, which affects quality of life and is associated with an increased risk of depression, substance abuse, and heart disease. The author notes that zolpidem is widely prescribed for insomnia due to its ability to induce sleep quickly and consolidate it, as well as its short half-life.

Presidente da Associação Brasileira de Alzheimer – ABRAZ Nacional
Vice-presidente da Federação Brasileira das Associações de Alzheimer - Febraz
Professor Titular de Neurologia da Disciplina de Clínica Médica da Universidade Santo Amaro – Unisa

Recebido: 14 de abril de 2024

Aceito: 06 de maio de 2024

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: Rizek Schultz R. O controle do sono e a consolidação da memória. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S41-S47.

RESUMO DO ARTIGO

Título: *The effect of zolpidem on memory consolidation over a night of sleep*

Título traduzido: Efeito do zolpidem sobre a consolidação da memória após uma noite de sono

Autores: Zhang J, Yetton B, Whitehurst LN, Najj M, Mednick SC.

Fonte: Sleep 2020;43(11):zsaa084.

Os autores iniciam o artigo reforçando que estudos celulares e comportamentais indicam que o sono tem papel fundamental na consolidação da memória.

Oscilações lentas neocorticais e fusos talamo-corticais são duas características proeminentes do sono não REM que se associam com consolidação da memória episódica. Estudos sobre reativação da memória direcionada ainda demonstraram o papel dos fusos do sono na consolidação da memória.

Mais recentemente, demonstrou-se que o acoplamento dos fusos e das oscilações lentas durante o sono não REM pode ser substrato para a formação e proteção das memórias de longo prazo.

Os fusos podem ser aumentados farmacologicamente com o zolpidem, um agonista GABA. Foi demonstrado que o zolpidem eleva a densidade de fusos em comparação ao placebo. Além disso, o zolpidem também melhora a memória episódica. Finalmente, o fármaco aumenta o acoplamento fusos/oscilações lentas, com correlação com a melhora da memória.

No presente estudo, os autores utilizaram fármacos para manipular a atividade dos fusos e, assim, investigar a relação entre alterações do desempenho da memória e diversas caracte-

rísticas do sono. Avaliou-se, particularmente, o impacto do zolpidem sobre a fisiologia do sono ao longo de uma noite, especificamente sobre a atividade dos fusos, o acoplamento fusos/oscilações lentas e a consolidação da memória episódica de associação de palavras.

O estudo incluiu 36 pacientes adultos saudáveis (idade: $21 \pm 2,97$ anos, sendo 19 do sexo feminino). Foram excluídos pacientes com hábito de dormir após às 2 horas da manhã ou despertar após às 10 horas da manhã, transtornos do sono, abuso de substâncias, uso de medicamentos psicotrópicos, entre outros critérios. Os pacientes não deveriam ter usado previamente o zolpidem ou tê-lo empregado apenas duas vezes previamente, sem utilização no último ano.

O estudo foi duplo-cego e controlado com placebo, com foco nos mesmos indivíduos, ou seja, todos os participantes utilizaram zolpidem e placebo de forma cega, com intervalo mínimo de 1 semana entre eles.

Os participantes iam pela manhã para o laboratório e iniciavam tarefa de memória verbal com pares associados. Às 21 horas, eles retornavam e faziam um segundo teste de memória, que consistia em 60 pares de palavras (três grupos de 20 palavras). Depois disso, os pacientes eram preparados para a noite de sono registrada por polissonografia, com administração de zolpidem ou placebo. No dia seguinte, às 10h30, os indivíduos completavam o teste de memória.

Resultados

Houve melhora da memória de lembrança no grupo zolpidem, em comparação ao grupo placebo. Particularmente, houve melhora da retenção da memória verbal em 24 horas ($p = 0,02$) e ao longo da noite ($p = 0,01$) (**Figura 1**).

O zolpidem se associou a mais sono de ondas lentas e menos sono REM, em comparação ao

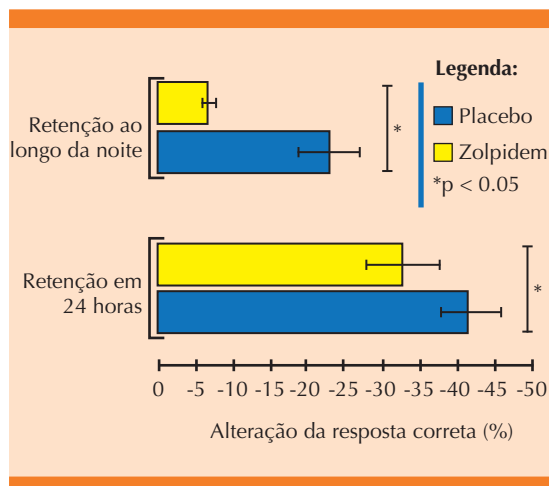


Figura 1. Melhora da retenção da memória em 24 horas e ao longo da noite com o zolpidem.

placebo ($p < 0,05$). Além disso, o fármaco aumentou a atividade sigma no estágio 2 e o sono de ondas lentas, em comparação ao placebo.

A densidade dos fusos se correlacionou com a atividade de sigma ($r = 0,36$; $p < 0,001$) e o zolpidem se associou a aumento da densidade de fusos no estágio 2, porém, após correção, não houve diferenças com o placebo.

Foi observada correlação entre a densidade de fusos no estágio 2 e a retenção ao longo da noite. Também se notou que o aumento da atividade de teta no estágio 2 teve associação positiva com melhor retenção da memória. Não foi observada relação entre ondas lentas e o desempenho da memória.

O zolpidem ainda se associou a medidas significativamente maiores de ângulos de fase, em comparação ao placebo ($p = 0,04$), indicando maior agrupamento de fusos. Essas medidas tiveram correlação com melhor desempenho da memória no grupo zolpidem ($r = 0,46$; $p = 0,01$), mas não no grupo placebo ($p = 0,50$) (**Figura 2**).

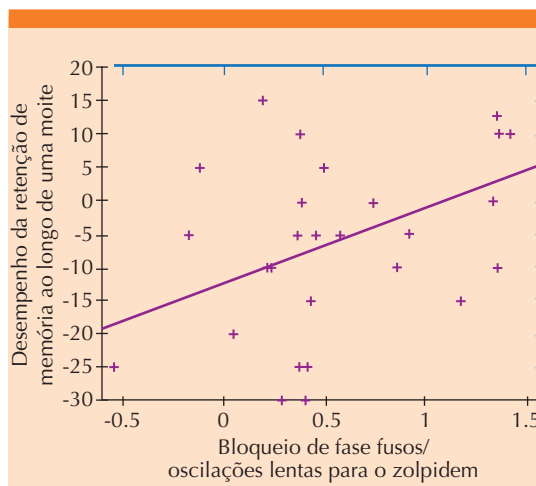


Figura 2. Correlação entre melhor desempenho da memória e bloqueio de fase fusos/oscilações lentas no grupo zolpidem ($p = 0,046$; $p = 0,01$).

Assim, os autores concluem que o presente estudo mostra que o zolpidem se associa à maior retenção da memória após uma noite de sono, em comparação ao placebo. O fármaco se relaciona também à maior densidade de fusos, ao aumento da atividade sigma e às menores atividades delta e teta.

O estudo também encontrou associação positiva entre a densidade de fusos, assim como do acoplamento dos fusos com as ondas lentas, e a melhora da memória, reforçando os achados de outros estudos que demonstram que os fusos do sono são fundamentais para a consolidação da memória.

CASO CLÍNICO

Identificação - H.H., 70 anos, sexo masculino, profissão de contador e aposentado há 10 anos, acompanhado de sua esposa, sempre muito ativos.

Queixa e história da moléstia atual - Insônia há muitos anos fazendo-o acordar às 3h ou 4h da

madrugada e assistir a lutas de sumô na televisão. Informa dormir aproximadamente às 22h e apresentar cochilos no período da tarde, bem como interesse em dormir em outros períodos ao longo do dia.

Interrogatório sobre os diferentes aparelhos -

Refere perda de memória para recordar o nome de ruas ou pessoas. No entanto é capaz de se lembrar sozinho posteriormente. Além disso, afirma estar com o raciocínio lento. Como essa queixa o incomoda e preocupa, procurou atendimento médico para saber como se prevenir.

Há um ano sofreu sua primeira queda, seguida de mais algumas, inclusive com perda de consciência por poucos minutos e durante a madrugada. Segundo o informaram, foi feito o diagnóstico de síncope vasovagal.

Nega sintomas depressivos e ansiosos.

Antecedentes pessoais - Diabetes; dislipidemia; hiperplasia prostática benigna, já tendo realizado uma raspagem (sic); refluxo gastroesofágico; ex-tabagista, tendo deixado o hábito há muitos anos.

Antecedentes familiares - Mãe faleceu com doença de Alzheimer, com início dos sintomas após os 70 anos de idade.

Uso de - Ezetimiba e sinvastatina; metformina; dutasterida e tansulosina.

Exames físico e neurológico - Ao exame físico geral e ao neurológico não foram encontradas alterações.

Avaliação cognitiva breve:

- **Miniexame do Estado Mental (MEEM):**
27 / 30 pontos
 - Orientação temporal: 5

- Orientação espacial: 5
- Memória imediata: 3
- Atenção e cálculos: 5
- Memória de evocação: 1
- Nomeação: 2
- Repetição: 1
- Comando verbal: 2
- Comando escrito: 1
- Frase: 1 (**Figura 3**)
- Desenho: 1 (**Figura 3**)

- **Teste do desenho do relógio: Figura 4**

- **Span de dígitos:**

- Ordem direta: 4
- Ordem inversa: 2

- **Lista de palavras:**

São 10 palavras lidas pelo paciente e aplicadas três vezes.

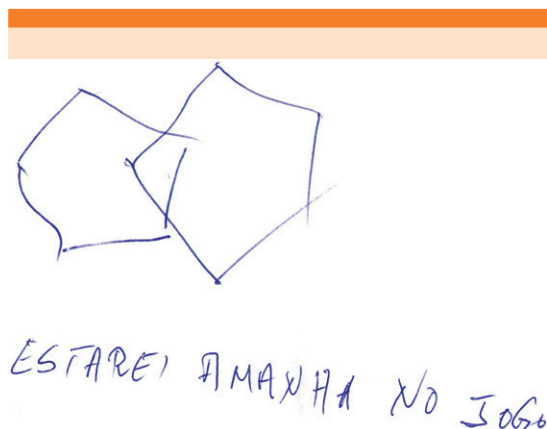


Figura 3. Figura e frase do Miniexame do Estado Mental.

Fonte: Acervo do autor.

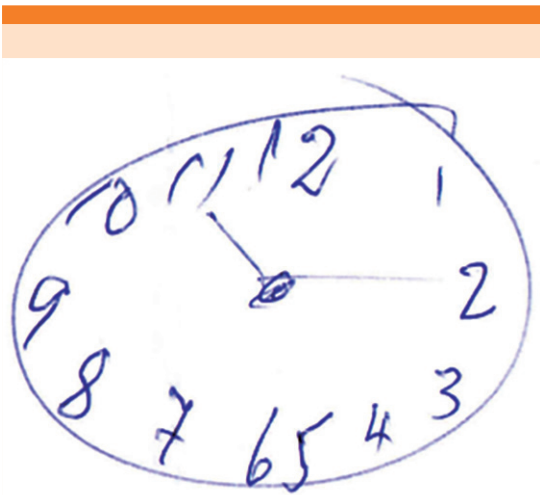


Figura 4. Teste do desenho do relógio.
Fonte: Acervo do autor.

- Primeira leitura: 3 palavras
- Segunda leitura: 7 palavras
- Terceira leitura: 7 palavras
- **Evocação tardia de palavras:** 5 palavras.
- **Reconhecimento de palavras:** 10, ou seja, todas corretamente.
- **Teste de nomeação de Boston:** nomeadas 18 de 20 figuras
- **Fluência verbal**, categoria “animais”: 8

Exames subsidiários:

- Foram realizados os seguintes exames laboratoriais, todos dentro da normalidade: hemograma, VDRL, T4L, TSH, cálcio, fósforo, PTH, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico.
- Ressonância magnética crânio: sem anormalidades, apenas o que se observa para a idade.

- Tilt-teste: normal.

Diagnóstico e conduta:

A história apresentada e associada à avaliação cognitiva breve e a exames subsidiários é compatível com um diagnóstico de insônia. Não há sinais ou sintomas que poderiam evidenciar ser essa insônia secundária a um transtorno do humor ou um transtorno ansioso mais expressivo, ou resultante de um processo neurodegenerativo. Portanto, afastou-se a possibilidade de aprofundamento da investigação a partir de estudos com propedêutica armada, como polissonografia, exames de neuroimagem funcional e biomarcadores para doença de Alzheimer. Optou-se pela introdução do zolpidem na dose de 10 mg antes de dormir, além de orientações relativas à higiene do sono.

Evolução clínica:

Com as recomendações e a administração de zolpidem, as respostas foram satisfatórias. O paciente e a acompanhante observaram um benefício caracterizado pela redução dos despertares durante a noite e por uma maior facilidade para iniciar o sono. Além disso, a avaliação cognitiva breve permaneceu estável durante as consultas seguintes e subjetivamente houve redução das queixas de memória.

VISÃO DO ESPECIALISTA

Nos últimos anos temos acompanhado a divulgação de um volume considerável de pesquisas relacionando sono e cognição, especialmente a memória. Nesses trabalhos é possível encontrar a descrição dos fatores neurobiológicos envolvidos, as condições clínicas capazes de favorecer a ocorrência de anormalidades, a avaliação breve ou neuropsicológica, bem como estratégias farmacológicas e não farmacológicas potencialmente benéficas para o controle da insônia e suas complicações. Há uma série de

propostas para os papéis potenciais de cada momento do sono, incluindo-se a recuperação do estresse oxidativo no sistema nervoso central; a conservação de energia; um destinado período de síntese proteica elevada; e um estágio necessário para a consolidação das memórias criadas durante a vigília.¹

Os primeiros experimentos identificando a função do sono como responsável pela preservação de nossas memórias datam de aproximadamente um século. Em particular, a formação da memória de longo prazo é uma função importante do sono, com base em evidências de estudos neurofisiológicos e comportamentais, principalmente com humanos e roedores. A repetição neuronal de representações originadas do hipocampo durante o sono de ondas lentas ocasiona uma transformação gradual e uma integração de representações em redes neocorticais. Podem-se destacar três características desse processo, segundo alguns autores: 1. repetição hipocampal que, ao capturar aspectos da memória episódica, impulsiona a consolidação das memórias dependente e não dependente do hipocampo; 2. oscilações cerebrais que marcam o sono de movimento de ondas lentas e de movimentos oculares rápidos, fornecendo mecanismos para regular o fluxo de informações, através de redes neurais distantes, e a plasticidade sináptica local; e 3. transformações qualitativas de memórias durante a consolidação de sistemas resultando em representações abstratas.²

Portanto, compreende-se que o sono seja capaz de promover a consolidação de novas memórias e refinamentos sinápticos. Sabe-se da existência de uma arquitetura do sono e que os diferentes processos ocorrem de maneira distribuída nessa estrutura. Particularmente, oscilações cerebrais específicas do sono não REM, na forma de um eletroencefalograma (EEG) com oscilações lentas (OL) e fusos de sono, e, potencialmente, sua interação coordenada foram associadas à memória e à plasticidade sináptica. Fisiopatologicamente,

a transição de vigília para o sono é caracterizada por oscilações tálamo-córtico-talâmicas progressivamente sincronizadas, resultando no surgimento de OL e fusos do sono como marcas registradas do sono não REM. Justamente essa relação entre OL e fusos de sono foi observada como responsável no processo de consolidação de memória e plasticidade. Trabalhos recentes começaram a refinar ainda mais esses conceitos, sugerindo que, em particular, a interação entre OL e atividade do fuso oferece condições favoráveis para a consolidação da memória.^{3,4}

Os declínios do sono e da performance cognitiva são manifestações comuns no envelhecimento normal, havendo cada vez mais evidências de que mudanças no primeiro podem influenciar a segunda. Como exemplo, melhora das condições de sono em adultos mais velhos tem sido associada à resposta favorável na consolidação da memória, e estudos longitudinais sugerem que o sono mais empobrecido na meia-idade configura fator preditivo para o declínio cognitivo futuro. O sono também pode estar envolvido na desaceleração de processos neurodegenerativos. Níveis de β -amiloide (A β), uma proteína precursora do anatomopatológico, formadora das placas senis características da doença de Alzheimer (DA) presentes no espaço intersticial, estão reduzidos durante o sono e elevadas em pessoas expostas à privação do mesmo. Em estudos transversais conduzidos em humanos evidenciou-se que o sono, quando autorrelatado como sendo mais precário, incluindo sua menor duração, associa-se à maior presença de A β . Além disso, uma associação entre a carga de A β no córtex pré-frontal medial e o desempenho da memória foi observada como sendo mediada pela atividade de ondas lentas durante o sono não REM. Essas descobertas fornecem motivação para uma compreensão maior da conexão existente entre sono, A β e comprometimento cognitivo.^{5,6}

Dentre os distúrbios de sono, a insônia é o mais comum, muito frequentemente associada com

comorbidades psiquiátricas e proporcionando significativa redução da capacidade do indivíduo de desempenhar suas atividades habituais, sejam elas laborais ou familiares. Não há dúvida de que ainda seja um transtorno subdiagnosticado, mas nas últimas décadas observamos o surgimento de novos hipnóticos que puderam produzir um sono fisiológico, evidentemente seguro, e que possibilitou seu uso prolongado, visto ser a insônia uma condição geralmente crônica. A insônia é conhecida por aumentar os riscos de depressão, transtornos por uso de substâncias e doenças do coração. Além de causar sofrimento psicológico, a insônia provoca problemas cognitivos, deficiências psicomotoras, irritabilidade e diminuição do desempenho no trabalho, e tem demonstrado reduzir a qualidade de vida e a longevidade. Quando não tratada, a insônia geralmente não sofre remissão com a progressão do tempo, ressaltando-se a necessidade de intervenções terapêuticas eficazes e seguras.⁷

Nesse sentido, o zolpidem, uma imidazopiridina, possivelmente por ser o primeiro agonista seletivo do receptor GABA-A para a subunidade $\alpha 1$, foi apontado como o hipnótico mais prescrito no mundo. Trata-se de um produto que apresenta

uma meia-vida de 2,4 horas e não tem metabólitos ativos. Sua principal indicação é para rápida indução, com algum efeito na consolidação do sono.⁸

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Frazer MA, Cabrera Y, Guthrie RS, GR Poe. Shining a light on the mechanisms of sleep for memory consolidation. *Curr Sleep Medicine Rep.* 2021;7(2):221-31.
2. Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nat Neurosci.* 2019;22(10):1598-610.
3. Mikutta C, Feige B, Maier JG, Hertenstein E, Holz J, Riemann D, et al. Phase amplitude coupling of sleep slow oscillatory and spindle activity correlates with overnight memory consolidation. *J Sleep Res.* 2019;28(6), e12835.
4. Genzel L. Memory and sleep: brain networks, cell dynamics and global states. *Curr Opin Behav Sci* 2020;32:72-9.
5. Wilckens KA, Tudorascu DL, Snitz BE, Price JC, Aizenstein HJ, Lopez O, et al. Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall. *Neurobiol Aging.* 2018;71:142-8.
6. Cairney AS, El Marj N, Staresina BP. Memory consolidation is linked to spindle-mediated information processing during sleep. *Curr Biol.* 2018;28(6):948-54.
7. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 10;10(10):CD010703.
8. Sukys-Claudino L, Moraes WAS, Tufik S, Poyares D. Novos sedativos hipnóticos. *Rev Bras de Psiquiatr.* 2010;32(3):288-93.