

Terapêutica farmacológica da insónia

JOANA SERRA*

RESUMO

A insónia é uma queixa com múltiplas etiologias, apresentando diferentes graus de gravidade e de duração. Uma cuidadosa avaliação é indispensável para garantir a selecção de um tratamento efectivo. O tratamento farmacológico é uma das alternativas na abordagem terapêutica da insónia, sendo as drogas sedativo-hipnóticas dos medicamentos mais prescritos na prática médica.

Pela maior eficácia e perfil de efeitos secundários, os agonistas dos receptores benzodiazepínicos ω -1 são considerados os hipnóticos de primeira escolha.

Palavras-chave: Insónia; Farmacoterapia; Sedativos; Hipnóticos

INTRODUÇÃO

*«Nem papoila, nem mandrágora,
Nem todos os xaropes
soporíferos do mundo
Poderão devolver-te o doce sono,
De que gozavas ontem.»*

*W. Shakespeare;
Otelo, Acto III, Cena iii*

A insónia é uma queixa extremamente comum. A insónia transitória (< 2 semanas de duração) afecta cerca de 80% da população, e a insónia crónica, por volta de 15%.¹

A diversidade etiológica da insónia exige uma cuidadosa avaliação para garantir a selecção de um tratamento efectivo. Na terapêutica da insónia há essencialmente dois tipos de abordagem: a não farmacológica e a farmacológica. Estas duas alternativas terapêuticas, frequentemente complementares, dependem das características da insónia.

Os tratamentos não farmacológicos comportam medidas que visam melhorar a higiene do sono e técnicas terapêuticas específicas, nomeadamente comportamentais, tendo revelado benefício terapêutico na insónia.^{2,3} A decisão de

intervir farmacologicamente pode basear-se em diversas razões, que incluem não apenas a duração e a gravidade médica da insónia mas igualmente as suas consequências a nível psicológico, emocional e social.

Como a maioria dos casos de insónia são secundários a uma ou mais causas, o tratamento dessas causas deve resolver o sintoma de insónia.

Para o tratamento farmacológico da insónia podem ser utilizados vários tipos de fármacos: as benzodiazepinas, os barbitúricos (actualmente não utilizados), os hipnóticos não benzodiazepínicos, os antidepressivos, os antipsicóticos, entre outros.

Os sedativos/hipnóticos são dos fármacos mais comumente prescritos na prática médica. A eficácia hipnótica define-se como a capacidade de uma droga induzir e manter o sono em pessoas com queixas de insónia transitória ou crónica. Os hipnóticos promovem o tratamento sintomático da insónia e o seu uso clínico envolve sempre o balanço risco-benefício. O aumento da dose é o maior preditor de efeitos secundários indesejáveis.

Várias características são de considerar na escolha de um hipnótico: a velocidade de absorção, a rapidez da distribuição no corpo e sistema nervoso central (SNC), a afinidade por receptores específicos do SNC, a duração da semi-vida de eliminação e a velocidade de transformação metabólica.

Em relação à duração da semi-vida, os fármacos são classificados como de semi-vida longa (associados a sedação diurna e com menor risco de insónia re-

*Interna Complementar de Psiquiatria do Hospital Sobral Cid
Membro da Equipa do Laboratório de Estudos de Patologia do Sono,
Centro Hospitalar de Coimbra

bound) e de semi-vida curta (com menor interferência na vigília diurna e psicocomotricidade, associados a maior risco de ansiedade diurna e de insónia *rebound*). O perfil farmacocinético do fármaco deve ser adequado às características da insónia, dos efeitos diurnos e da resposta individual.⁴

O tratamento farmacológico da insónia deve resolver a insónia de conciliação (reduzir a latência do sono) e/ou a insónia de manutenção (diminuir o número de despertares), respeitar a arquitetura do sono e melhorar a qualidade de vida do paciente.

SEDATIVOS E HIPNÓTICOS

O termo hipnótico deriva de «Hipnos», o antigo Deus grego do sono, que é representado em baixo-relevo, a transportar um ramo de papoilas, cujas sementes eram usadas para preparar as primeiras substâncias hipnóticas. Já durante a Idade Média, quando as senhoras da corte tinham dificuldades em dormir, chupavam uma mecha de tecido que tinha sido mergulhada num *cocktail* de sumo de papoilas e álcool. Os antigos livros de Medicina relatam que inúmeras plantas eram usadas para facilitar o sono, desde as flores de camomila à alface.⁵

O primeiro hipnótico sintetizado foi o **hidrato de cloral**, em 1860. A sua acção parece depender do metabolito tricloroestenol. Ainda hoje é utilizado para induzir o sono de crianças e idosos, para facilitar alguns procedimentos diagnósticos como tomografia, ressonância magnética e electroencefalografia. A indução do sono demora cerca de trinta minutos e dura 1 a 2 horas. As suas desvantagens são o gosto desagradável, a irritação gástrica, algumas reacções alérgicas, o risco de ataxia, síncope e mal-estar.^{1,6}

Os **barbitúricos** foram descobertos no começo do século XX,⁷ e diz a histó-

ria que o químico europeu que fez a síntese de um deles foi comemorar a sua descoberta num bar. Lá encantou-se com uma «garçonette» que se chamava Bárbara. Num acesso de entusiasmo, o cientista resolveu dar ao composto recém-descoberto o nome de barbitúrico.

Os barbitúricos foram amplamente utilizados pelos seus efeitos sedativos como hipnóticos até ao aparecimento das benzodiazepinas. Algumas celebridades como Elvis Presley, Marilyn Monroe e Jim Morrison morreram por overdoses de «comprimidos para dormir». Estes medicamentos apresentam potencial risco de abuso e *overdose*.¹ Apesar da potente acção hipnótica, o uso dos barbitúricos foi abandonado devido ao seu alto nível de toxicidade, à sua interacção com outros fármacos e ao seu elevado risco de desenvolver tolerância e dependência.^{6,7}

As **benzodiazepinas** foram, sem dúvida, os hipnóticos mais longamente utilizados a partir da década de 60. Do ponto de vista histórico, o tratamento da insónia ficou marcado pela introdução do flurazepam, em 1970, e dos hipnóticos de semi-vida curta, como o triazolam e o temazepam, na década de oitenta.²

Estes fármacos actuam nos receptores GABAérgicos (sub-receptores ómega 1, 2 e 3), sobretudo no tronco cerebral, hipotálamo e tálamo. Ao ligarem-se aos receptores, abrem o canal de cloro, fazendo com que o neurónio fique hiperpolarizado, inibindo o impulso neuronal.

Todas as benzodiazepinas apresentam propriedades ansiolíticas, sedativo-hipnóticas e anticonvulsivantes, em ordem crescente com o aumento da dose e da sua concentração no cérebro.³

Os hipnóticos benzodiazepínicos são efectivos no tratamento da insónia a curto prazo; comparados com um placebo, reduzem a latência ao sono, reduzem o número e a duração de despertares nocturnos e aumentam o tempo

total de sono e sua eficiência.³ A selecção de um determinado princípio activo depende, em parte, da natureza da insónia. Os fármacos com um índice de absorção rápido estão mais indicados para a insónia inicial de conciliação do sono, enquanto que aqueles com uma acção mais lenta são mais efectivos para os problemas de manutenção do sono (Quadro I).

Estudos poligráficos revelam que estes fármacos têm um efeito prejudicial sobre o sono.^{2,4} O sono produzido é diferente do normal, marcado por redução das fases 3 e 4 do sono lento profundo (que pode persistir algum tempo após a suspensão do fármaco, em especial os de semi-vida longa), redução da fase 1, bem como o número de transições de fase. Verifica-se um aumento da fase 2,

do número de fusos e de ritmos rápidos alfa na actividade eléctrica cerebral. Os efeitos sobre o sono paradoxal traduzem-se num aumento da latência e do número de ciclos, com redução da duração total ao longo da noite, pelo que, o aumento do tempo total de sono é conseguido, principalmente, pela diminuição da latência e redução das reacções de alerta e despertar.⁴

Efeitos adversos comuns são sedação matinal, perturbações mnésicas, principalmente a amnésia anterógrada, sonolência excessiva, desatenção e atraso no tempo de reacção.⁶ Devido à sua acção relaxante muscular, as benzodiazepinas podem agravar quadros de roncopatia e apneia do sono, com hipoventilação e hipoxémia. Pode-se observar um aumento do número de

QUADRO I

FARMACOCINÉTICA DE BENZODIAZEPINAS E HIPNÓTICOS NÃO-BENZODIAZEPÍNICOS

Nome Genérico	Início de Acção	Vida Média (horas)	Metabolitos Activos
Benzodiazepinas ansiolíticas			
Alprazolam	Rápido a intermédio	12–15	Não
Clonazepam	Lento	18–50	Não
Clorazepato	Rápido	48	Sim
Diazepam	Rápido	20–50	Sim
Estazolam	Rápido	10–24	Não
Lorazepam	Intermédio	10–20	Não
Oxazepam	Intermédio a Lento	5–20	Não
Prazepam	Lento	70	Sim
Temazepam	Intermédio a Lento	9,5–12	Não
Hipnóticos Benzodiazepínicos			
Triazolam	Rápido	1,7–5	Não
Midazolam	Rápido	1–4	Não
Loprazolam	Rápido	5–8	Sim
Lormetazepam	Rápido	12–20	Não
Flunitrazepam	Rápido	19–22	Sim
Flurazepam	Rápido	40–114	Sim
Quazepam	Rápido	25–41	Sim
Hipnóticos não-Benzodiazepínicos			
Zolpidem	Rápido	1,5–4,5	Não
Zopiclone	Rápido	3–6	Sim
Zaleplam	Rápido	1	Não

pesadelos, sonhos vividos, desinibição comportamental e redução da libido.

Para Morin,⁸ o uso de benzodiazepinas está associado a vários fenómenos deletérios para a saúde do paciente, desde a deterioração do sono até à dependência do fármaco, cuja utilização crónica agrava e promove a manutenção da insónia.

Actualmente dá-se preferência a um novo grupo de hipnóticos, como o zolpidem, o zaleplom e o zopiclone,^{1,3,8} que são agentes **hipnóticos não benzodiazepínicos**.

O zopiclone, uma ciclopirrolona, foi o primeiro hipnótico deste grupo a ser lançado no mercado em 1987; o zolpidem, uma imidazopiridina, em 1988; e o zaleplom, uma pirazolopirimidina, em 2000. O zopiclone apresenta efeitos colaterais indesejáveis como gosto amargo metálico e metabolitos activos.⁸

Estes fármacos foram desenvolvidos para se ligarem exclusivamente aos receptores benzodiazepínicos ómega-1 ou BZ-1, relacionados com o sono, minimizando o efeito ansiolítico, anticonvulsivante e relaxante muscular das benzodiazepinas.^{6,9}

Apresentam excelente eficácia com efeitos secundários mínimos. O potencial de abuso destes fármacos é mínimo; no entanto, qualquer indutor do sono pode criar algum grau de dependência. Reacções idiossincrásicas de sonolência diurna e amnésia anterógrada foram reportadas em alguns pacientes.¹

Estudos polissonográficos revelam diminuição da latência ao sono, aumento do tempo total de sono e diminuição dos despertares.⁹ A alteração da estrutura do sono é mínima e o REM *rebound* não foi associado a estes agentes.^{2,9}

O zolpidem tem sido o hipnótico preferido no tratamento sintomático da insónia. O início de acção é rápido, sendo a sua semi-vida em média de 1,5 a 4,5 horas.^{8,9}

Estes fármacos são os medicamen-

tos de escolha para a substituição de hipnóticos benzodiazepínicos (associação das duas classes durante 10 dias com redução gradual da dose de benzodiazepina) e na insónia dos idosos.⁷ Nos casos de DPOC e apneia do sono com um quadro de insónia associado, o zolpidem pode ser utilizado por não provocar depressão respiratória.^{7,9}

O zolpidem tem a categoria B da FDA sobre o risco do seu uso em mulheres grávidas.⁷

OUTROS AGENTES SEDATIVOS

Os **antidepressivos** com perfil sedativo, em doses baixas, podem ser úteis no tratamento sintomático da insónia, e principalmente em pacientes com componente depressivo, devido à sua acção sedativa e antidepressiva.³

Podem ser utilizados a amitriptilina, a mirtazapina, a maprotilina e o trazodone.^{1,2,6} Estes fármacos reduzem a latência ao sono e aumentam a sua duração e eficiência. Já os antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina (SSRIs) e os inibidores da recaptção da serotonina e da noradrenalina (SNRIs) agravam a insónia por estimularem os receptores da serotonina tipo 2 (5-HT₂) que têm um efeito excitatório.^{1,2} A paroxetina, um inibidor selectivo da recaptção da serotonina, pode induzir sedação em alguns pacientes.¹

O perfil farmacológico dos antidepressivos não só está relacionado com a variabilidade de efeitos quanto à duração e continuidade do sono, mas também com a arquitectura do sono. Os efeitos sobre o sono lento profundo são igualmente variáveis. Alguns antidepressivos, como os tricíclicos, aumentam o sono lento profundo, mas há tricíclicos como a clomipramina e a imipramina que frequentemente produzem o efeito contrário. Os inibidores da mono-amino-oxidases (IMAOs) não alteram o sono lento profundo ou aumen-

tam-no ligeiramente; a ausência de efeito é também evidenciada com vários SSRIs.²

Independentemente das suas características químicas e farmacológicas, a grande maioria dos antidepressivos exerce o mesmo tipo de efeito sobre o sono REM.¹⁰ Verifica-se um efeito supressor, traduzido por uma redução da percentagem, geralmente associada a um prolongamento da latência do sono REM. Este efeito no sono paradoxal é considerado um sinal para prever uma boa resposta ao tratamento antidepressivo. Na sequência da interrupção do tratamento surge um aumento compensatório do sono REM (*REM rebound*).²

O uso de **antipsicóticos** deve ser reservado a doentes com indicação psiquiátrica para o tratamento com antipsicóticos, ou excepcionalmente, em formas graves de insónia, resistentes aos tratamentos farmacológicos convencionais.^{2,4}

Outras substâncias podem ser utilizadas no tratamento da insónia. A **melatonina** pode antecipar um sono mais consolidado,^{6,8} apesar dos dados de estudos controlados sobre esta substância serem limitados. A *Food and Drug Administration* ainda não aprovou a melatonina para o tratamento da insónia,^{11,12} não havendo por isso garantias quanto à eficácia dos produtos de venda livre, actualmente disponíveis no mercado. A **valeriana** pode ter efeito sedativo e ansiolítico.^{6,8}

Um hipnótico muito popular, ainda hoje infelizmente utilizado, é o **álcool**. Embora facilite o início do sono, fragmenta-o com despertares múltiplos, principalmente durante o sono REM. O seu efeito persiste durante três a quatro horas, período em que aumenta o sono de ondas lentas e reduz o sono REM. O *REM rebound* aparece na segunda metade da noite. O sono torna-se fragmentado, agitado com pesadelos e sonhos desagradáveis. Com o uso diário, o álcool perde o efeito indutor do

sono e continua a alterar a arquitectura do sono, causando sonolência diurna e fadiga. A abstinência leva à insónia grave com fragmentação do sono.⁶

Apesar da maioria dos hipnóticos serem eficazes a curto prazo, há que considerar várias limitações. Em primeiro lugar, há poucos estudos disponíveis acerca da sua eficácia a longo prazo. Além disso, durante ou após a sua suspensão, verificam-se alterações nos estádios do sono, efeitos residuais diurnos, insónia *rebound* e dependência. A maioria dos hipnóticos altera a arquitectura do sono; ainda que melhorem a eficácia na continuidade e duração do sono, frequentemente diminuem a sua qualidade.^{1,2,3,7}

A sedação diurna, a deterioração cognitiva e psicomotora, assim como a «resaca» da medicação, são efeitos secundários negativos que devem ser ponderados em relação aos benefícios iniciais no sono obtidos mediante farmacoterapia. As substâncias de efeito prolongado produzem mais sonolência diurna e maior redução do rendimento ao despertar que as de acção curta.^{3,6} Os pacientes idosos que tomam fármacos de acção prolongada correm maior risco de quedas que aqueles que tomam fármacos de acção curta ou dos que não tomam medicação e os hipnóticos de rápida eliminação têm sido associados a amnésia anterógrada.⁶

A tolerância é um outro aspecto a ter em atenção aquando da prescrição de qualquer hipnótico. Apesar da variabilidade individual, a maioria dos fármacos perde a sua efectividade a médio-longo prazo se utilizados continuamente. Desta forma, são necessárias doses mais elevadas para se conseguir qualquer efeito terapêutico, até ao ponto em que o paciente já alcançou a dose máxima. Estudos demonstraram que a eficácia da maioria dos hipnóticos está limitada a duas ou três semanas. Com a interrupção do tratamento é frequente o aparecimento de insónia *rebound* e um

agravamento nas queixas de má qualidade do sono, efeitos mais evidenciados com fármacos de curta acção.³ Com fármacos de acção mais prolongada, os efeitos da interrupção não são tão acentuados e surgem vários dias após a suspensão terapêutica, mas tipicamente duram mais tempo. Em qualquer dos casos, o fenómeno *rebound* tende a reforçar a crença no paciente com insónia de que não consegue dormir sem medicação, induzindo ao reinício da medicação, geralmente em doses superiores e farmacodependência (Figura 1).

Segundo Kessler *et al.*,¹ o uso de medicação crónica com acção hipnótica está associado ao desenvolvimento de depressão e de distúrbios do sono por dependência de hipnóticos. Durante o período de abstinência, o paciente sofre de perturbações do sono graves, sonhos assustadores e pesadelos, além do aumento da ansiedade durante o dia.

O uso de hipnóticos deve ser sempre reduzido gradualmente e a dosagem diminuída lentamente em fases controladas. Na maioria dos casos, a qualidade do sono dos pacientes, no período final de abstinência, é superior à de quando tomavam hipnóticos para o tratamento da insónia.³

De acordo com Wheatley,⁴ o hipnótico ideal deveria induzir o sono em cerca de 30 minutos, promovendo um sono «normal» (isto é, próximo dos padrões fisiológicos) durante 6 a 8 horas, com ausência de efeitos residuais na manhã seguinte (Quadro 2).

A farmacoterapia está indicada em diversas situações clínicas nas quais pode ser benéfico um curto período de medicação hipnótica para o tratamento da insónia. Pode estar indicada, por exemplo, em casos de insónia aguda provocada por situações de *stress*; nas perturbações do ritmo sono-vigília como

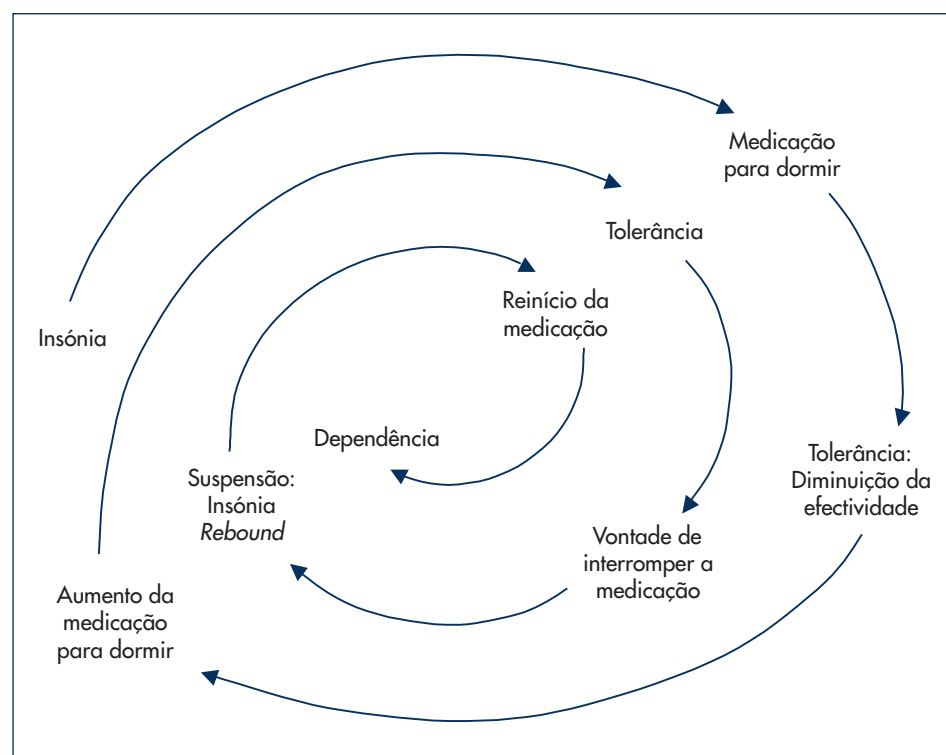


Figura 1. O ciclo vicioso da insónia dependente de fármacos³

QUADRO II

CARACTERÍSTICAS DO HIPNÓTICO IDEAL
(SNC: SISTEMA NERVOSO CENTRAL)

HIPNÓTICO IDEAL

Perfil Terapêutico

Rápida indução do sono
 Produção de sono fisiológico
 Sem efeito sedativo residual
 Sem insónia *rebound*
 Sem efeito sobre a memória ou psicomotores
 Melhoria da qualidade de vida

Perfil Farmacocinético

Rápida absorção
 Ligação ao receptor específico
 Ótima semi-vida, duração óptima do efeito
 Sem metabolitos activos

Perfil Farmacodinâmico

Ausência de tolerância
 Ausência de dependência física
 Ausência de depressão respiratória ou depressão do SNC

o *jet lag*; quando a insónia é atribuída a patologia do sono subjacente (movimentos periódicos dos membros ou pernas inquietas), a uma condição médica aguda (dor), ou em determinadas alterações psiquiátricas.³

Na insónia psicofisiológica de evolução crónica pode considerar-se a administração de fármacos hipnóticos como apoio do tratamento principal dirigido aos factores que o perpetuam. Este tratamento sintomático pode ser útil principalmente na fase inicial da intervenção para quebrar o ciclo vicioso da insónia, activação psicoemocional e novas alterações do sono.³ Geralmente, uma terapêutica exclusivamente farmacológica não é eficaz no tratamento da insónia crónica. Alguns estudos comparativos de terapias farmacológicas e comportamentais indicam que, apesar da terapêutica com fármacos produzir resultados mais rapidamente, os benefícios de uma terapia comportamental

são indubitáveis ao longo do tempo, de forma exclusiva, ou em combinação com fármacos.^{1,3} De qualquer forma, para evitar a habituação à medicação, esta só deveria ser usada durante um curto período de tempo. Os consensos sobre hipnóticos recomendam um período máximo de três semanas de uso.⁶

Geralmente o tratamento da insónia associada a distúrbios psiquiátricos é o tratamento da alteração subjacente, pelo que podem ser utilizados antidepressivos nos casos de depressão, antipsicóticos nas perturbações psicóticas, etc.

As benzodiazepinas estão contra-indicadas na gravidez, apneia do sono, insuficiência respiratória grave, miastenia *gravis*, drogodependências e em indivíduos com trabalho nocturno com necessidade de estar alerta.⁶

O uso clínico de hipnóticos na população geriátrica requer cuidados especiais. Os idosos são mais sensíveis aos fármacos e metabolizam-nos mais lentamente. Desta forma, respondem a doses menores que as utilizadas nas pessoas mais jovens, e estão expostos aos efeitos tóxicos de fármacos com uma semi-vida mais longa. Estes fármacos podem aumentar o risco de quedas em pacientes com idade avançada, criar estados confusionais, deterioração cognitiva e motora. Nestes pacientes evidenciam-se mais frequentemente efeitos residuais diurnos da medicação, como a sonolência ou diminuição do estado de alerta.^{3,9}

As interacções farmacológicas entre múltiplos fármacos ou o não cumprimento terapêutico da prescrição estabelecida representam problemas potenciais adicionais, não só em idosos mas em todas as pessoas que tomam hipnóticos.

CONCLUSÃO

As perturbações do sono têm importantes consequências médicas, pessoais e

sociais, pelo que a sua abordagem clínica específica e cuidada é de extrema importância para um diagnóstico correcto e na escolha do tratamento mais eficaz.

A farmacoterapia é o método mais frequentemente utilizado para tratar a insónia; no entanto, pode conduzir ao desenvolvimento de uma insónia iatrogénica. Destaca-se que o uso crónico de medicamentos condiciona o desenvolvimento de habilidades próprias adequadas para lidar com a insónia. Desta forma, nos doentes que necessitam de terapêutica crónica, devem seleccionar-se os fármacos de modo a minimizar os seus efeitos secundários. No idoso, os fármacos de longa duração de acção devem ser utilizados com cuidado.

As medicações hipnóticas são úteis e eficazes a curto prazo no tratamento da insónia, mas existem poucos dados sobre a sua eficácia em períodos mais longos. Os seus benefícios clínicos iniciais devem ser sempre avaliados com as eventuais sequelas diurnas e efeitos a longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pagel JF, Parnes BL. Medications for the treatment of sleep disorders: an overview. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* 2001 Jun; 3(3):118-25.
2. Pires AM, Cavaglia F, Arriaga F. Sono e insónia. Linda-a-Velha: Vale & Vale Editores; 2004. pp 33-48.
3. Morin CM. Insomnio. Asistencia y tratamiento psicológico. Barcelona: Ariel Psicología; 1998. p. 149-66.
4. Rente P, Pimentel T. A patologia do sono. Lisboa: Lidel; 2004. p. 148-57.
5. Lavie P. O mundo encantado do sono. Lisboa: Climepsi Editores; 1998. p. 177-85.
6. Martinez D. Insónia na prática clínica. Porto Alegre: Artmed Editora; 2005. p.189-216.
7. Estivill E, Bové A, García-Borreguero E, Canet T. Consenso sobre el tratamiento farmacológico del insomnio. Cádiz: ADIS; 2001. p. 3--33.
8. Tufik S, Pinto LR. Como eu trato: insónia. São Paulo: Shering- Plough; 2004. pp 2-8.
9. Lahmeyer HW. Pharmacology of sleep. In: Golbin AZ, Kravitz HM, Keith LG, editors. *Sleep psychiatry*. London: Taylor & Francis; 2004. p. 361-78.
10. Erman MK. Depression and insomnia. *IN-SOM 2003-2004 Winter*; 2: 4-11.
11. Dement WC, Vaughan C. The promise of sleep: a pioneer in sleep medicine explores the vital connection between health, happiness, and a good night's sleep. New York: Dell Trade Paperback; 1999. p. 129-66.
12. Reite M, Ruddy J, Nagel K. Transtornos do sono. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora; 2004. p. 221-32.

Endereço para correspondência

Joana Serra
Laboratório de Estudos de Patologia do Sono
Centro Hospitalar de Coimbra
3041-853 Coimbra