

### INSÔNIA: USO DE MEDICAMENTOS E ORIENTAÇÕES NÃO FARMACOLÓGICAS

Rafaela Grobe

Um levantamento epidemiológico publicado em 2014 encontrou que aproximadamente 76% da população brasileira apresenta alguma queixa relacionada ao sono, sendo insônia uma das mais frequentes (21%), ao lado de sono superficial (27%), ronco (25%), excesso de movimentação durante o sono (22%) e tempo de sono insuficiente (22%).<sup>(1)</sup>

Mundialmente, os sintomas de insônia ocorrem em 33% a 50% da população adulta. A insônia primária é rara durante a infância e adolescência. Estimativas conservadoras da insônia crônica variam entre 9% a 12% na fase adulta e até 20% nos idosos. Apesar de os adultos jovens terem mais tendência a queixar-se de ter dificuldades em adormecer, os adultos de meia-idade e idosos têm mais tendência a queixar-se de acordar no meio da noite ou muito cedo pela manhã.<sup>(2)</sup> É mais comum em mulheres (24%) em relação a homens (18%).<sup>(1)</sup>

A insônia é definida como uma dificuldade persistente com relação ao início, duração, consolidação ou qualidade do sono, ocorrendo apesar de condições adequadas para dormir e gerando algum grau de prejuízo no funcionamento diurno da pessoa.<sup>(1)</sup> Ou seja, é caracterizada subjetivamente como uma dificuldade em adormecer, dificuldade de manter-se dormindo ou uma queixa de experimentar um sono não recuperador.<sup>(2)</sup>

Pode ser uma manifestação de doenças bem de-

finidas, como ansiedade, depressão, síndrome das pernas inquietas, apneia obstrutiva do sono, entre outras, descritas no quadro 1. Porém, tem-se considerado que a insônia possa configurar uma condição nosológica independente em muitos casos, podendo ser chamada de transtorno de insônia.<sup>(1)</sup>

Quadro 1. Doenças associadas com insônia.<sup>(3)</sup>

Doenças gerais	Alergias Artrite Hiperplasia prostática benigna Diabetes mellitus Síndromes de dores crônicas Insuficiência cardíaca Doença do refluxo gastroesofágico Úlcera péptica
Doenças Respiratórias	Asma Doença pulmonar obstrutiva crônica
Outras Condições	Menopausa Gravidez

Atualmente, são considerados basicamente dois transtornos: o transtorno de insônia crônica, que deve estar presente por pelo menos três meses, e a insônia de curto prazo, que dura menos que três meses.<sup>(1)(2)</sup> Em ambos, além da dificuldade em conciliar o sono, deve haver pelo menos um dos seguintes sintomas relatados pelos pacientes ou familiares/cuidadores: fadiga; dificuldade

## INSÔNIA

de memória, atenção ou concentração; prejuízo no desempenho social, familiar, acadêmico ou ocupacional; irritabilidade/transtorno do humor; sonolência diurna; problemas comportamentais (hiperatividade, impulsividade, agressividade); redução da motivação/energia/iniciativa; propensão a erros e acidentes; insatisfação ou preocupação com relação à qualidade do sono.<sup>(1)</sup>

Uma porcentagem significativa das pessoas com insônia usa medicamentos sem prescrição ou álcool para se automedicar.<sup>(2)</sup> Por isso, ressalta-se a importância de o farmacêutico conhecer mais sobre o tratamento da insônia.

### SONO:

O sono constitui um estado de quietude e diminuição da responsividade a estímulos ambientais e orgânicos, tendo papel crucial sobre a homeostase do sistema nervoso central e de outros órgãos.<sup>(1)</sup>

#### CICLOS DO SONO:

Divide-se em duas fases claramente diferentes em termos fisiológicos: o sono REM (sigla clássica da denominação *rapid eye movement*, em alusão a um dos fenômenos que ocorrem nesta etapa) e o sono não REM.<sup>(1)(2)(3)</sup> A alternância entre sonos não REM - normalmente o primeiro a acontecer após o adormecer - e REM, configura os ciclos de sono, que ocorrem de três a cinco vezes por período de sono, na maioria das pessoas.<sup>(1)</sup> Cada ciclo dura em torno de 70 a 120 minutos.<sup>(2)</sup>

• **Sono não REM:** dividido em quatro estágios: o estágio N1 é um estado transitório que ocorre assim que o indivíduo adormece, tendo as ondas cerebrais mais parecidas com as que são emitidas com a pessoa acordada.<sup>(3)</sup> A função do N1 é iniciar o sono.<sup>(4)</sup> O nível N2 constitui cerca de 50% do tempo de sono e é sono leve. Proporciona descanso para os músculos e o cérebro através de atonia muscular e ondas cerebrais de baixa voltagem.<sup>(4)</sup> Os estágios N3 e N4, conhecidos como “sono profundo” ou “sono delta”<sup>(3)</sup>, ou ainda “sono restaurador”<sup>(4)</sup>, são caracterizados por padrões de ondas delta, ou ondas de baixa frequência.<sup>(3)</sup> Nesses estágios, a atividade metabólica e a atividade tônica muscular diminuem e não há movimentos dos olhos.<sup>(2)</sup> Em comparação com os estágios N1 e N2, é mais difícil acordar alguém durante os estágios N3 e N4.<sup>(4)</sup> A cada ciclo, o tempo de sono profundo diminui.<sup>(3)</sup>

• **Sono REM:** chamado de “sono paradoxal” ou “sono dos sonhos”.<sup>(1)</sup> Há uma mudança fisiológica dramática do sono não REM para um estado no qual o cérebro se torna eletricamente e metabolicamente ativado. Não é um sono leve nem profundo e é responsável por uma importante consolidação da memória, aparecendo ondas cerebrais de alta frequência. O REM ocorre de maneira repentina e é acompanhado de um aumento de 62% a 173% no fluxo sanguíneo cerebral, atonia muscular generalizada, movimentos rápidos dos olhos, sonhos, variação na temperatura corporal, na pressão arterial, na respiração e na frequência cardíaca.<sup>(2)(3)</sup> O primeiro período de sono REM dura entre cinco e sete minutos<sup>(3)</sup> e tende a aumentar nos estágios mais avançados do sono.<sup>(2)</sup>

Depois que nascem, os bebês passam até 20 horas por dia dormindo. Entre três e seis meses de idade, há a diferenciação entre sono REM e não REM. Aos três anos, o ciclo de sono passa a ser circadiano. Na meia-idade, há um declínio na eficiência e no tempo do sono.<sup>(2)</sup> Entre os idosos, a duração total do sono é menor, o número de despertares noturnos aumenta e menos tempo é passado no estágio N4 e sono REM, mas a latência para dormir geralmente permanece a mesma com o passar dos anos. Apesar dessas mudanças, não se pode presumir que os idosos necessitem de menos sono.<sup>(3)</sup>

#### NEUROTRANSMISSORES ENVOLVIDOS NO CICLO DO SONO:

A orquestração dos ciclos do sono é regida por vários neurotransmissores, cuja atividade predomina em momentos diferentes.<sup>(1)</sup>

Um deles é a melatonina, sintetizada pelo corpo pineal, que a converte a partir da serotonina. Sua secreção é elevada à noite. O ritmo da secreção é controlado por impulsos noradrenérgicos da retina. Esses

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ  
CIM FORMANDO - Edição nº 01 - Ano XVII - 2020  
Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.  
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200  
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311  
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619  
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan  
Twitter: [twitter.com/cimcrfpr](https://twitter.com/cimcrfpr)

impulsos terminam no hipotálamo, o “relógio biológico”, que dita o ritmo circadiano<sup>(1)</sup> (ciclo sono/vigília, que dura cerca de 25 horas<sup>(2)</sup>). Na presença de luminosidade elevada sobre a retina, a secreção de melatonina é inibida. O aumento na temperatura corporal também inibe a secreção da melatonina. Ao contrário, a diminuição da luz ambiental estimula a liberação da melatonina, cujos receptores (MT1 e MT2) são disseminados pelo sistema nervoso central.<sup>(1)</sup> Portanto, a melatonina regula o sono e o ritmo circadiano.<sup>(3)</sup>

A norepinefrina relaciona-se à regulação do ciclo sono/vigília, tanto pela enervação noradrenérgica da pineal quanto pela liberação de norepinefrina em diversas áreas encefálicas para manter o estado de reatividade (alerta). Essa atividade vai decaindo (juntamente com a de alguns neurônios serotoninérgicos e dopaminérgicos) durante o sono não REM, atingindo o mínimo no período do sono REM, fase na qual a liberação de acetilcolina atinge o auge.<sup>(1)</sup>

A histamina, amina biogênica que percorre neurônios localizados no hipotálamo posterior, também está envolvida na regulação do ciclo sono/vigília, sendo promotora do estado de alerta. As hipocretinas A e B (orexinas), neurotransmissores peptídicos produzidos em neurônios localizados nas regiões laterais e dorsais do hipotálamo, também estão relacionadas à manutenção da vigília, entre outras funções.<sup>(1)</sup>

Em suma, os processos de desencadeamento e manutenção do sono dependem da ação coordenada e sequencial de grupamentos neuronais e neurotransmissores diversos.<sup>(1)</sup>

## TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA INSÔNIA:

São propostas diferentes intervenções não medicamentosas e medicamentosas para o controle dos transtornos do sono.<sup>(1)</sup>

Inicialmente, o manejo terapêutico é baseado na duração da insônia: se é transitória, de curto prazo ou crônica. Inclui a identificação da causa, a educação do paciente sobre higiene do sono e manejo do estresse. Qualquer terapia farmacológica desnecessária deve ser eliminada.<sup>(2)</sup>

Em muitos casos, a insônia pode ser tratada sem o uso de hipnóticos-sedativos. A educação sobre sono normal e hábitos para uma boa higiene do sono é importante para todos os pacientes.<sup>(2)</sup> Assim, todos de-

vem ser orientados a seguir as medidas de terapias não medicamentosas descritas no quadro 2.<sup>(1)(4)</sup>

**Quadro 2.** Terapias não medicamentosas para insônia.<sup>(1)(2)(5)(6)</sup>

INSTRUÇÕES
<b>Restrição do sono</b>
Estabelecer horários regulares para acordar e ir dormir (incluindo finais de semana).
Redução do tempo na cama (não menos que cinco ou seis horas).
Aumentar gradativamente o tempo na cama à medida que se obtém sucesso.
Evitar tentar forçar o sono; se não adormecer dentro de 20-30 minutos, sair da cama e praticar uma atividade relaxante. Isso deve ser repetido o quanto for necessário.
<b>Controle dos estímulos</b>
Diminuir a luminosidade ambiental.
Evitar a luz azul de televisão, celular, computador, tablet e outros aparelhos.
Procurar ir para a cama somente quando começar a sonolência.
Usar a cama apenas para sono e atividade sexual.
<b>Terapia cognitiva</b>
Manter as expectativas realistas com relação aos progressos - evitar a ideia de uma “solução mágica” para insônia.
Desconstruir a percepção catastrófica dos pacientes com relação à insônia.
<b>Terapia de relaxamento</b>
Praticar atividades que causem relaxamento físico e mental no período que antecede o horário próximo de dormir.
Exemplos: terapias de relaxamento, meditação, escutar música, ler (literatura não relacionada a estudo ou trabalho).
<b>Higiene do Sono</b>
Limitar o uso de produtos estimulantes (cafeína, erva-mate, energéticos, chocolate, refrigerantes, chá preto) ao período diurno.
Não consumir álcool à noite.
Diminuir ou interromper o uso de nicotina.
Evitar grandes refeições duas horas antes de dormir.
Evitar cochilos diurnos.

Remover relógios à vista no quarto.

Criar um ambiente confortável para dormir, evitando temperaturas extremas e barulhos altos.

Praticar atividade física diurna, de três a quatro vezes por semana.

A atividade física deve ser evitada à noite, pois pode aumentar a vigília (uma vez que o aumento da temperatura corporal inibe a liberação da melatonina).

Evitar ingerir grandes quantidades de líquido à noite, para evitar levantar para ir ao banheiro.

Para a insônia crônica e de curto prazo, o tratamento com maior evidência de eficácia é a terapia cognitivo-comportamental (TCC, quadro 02). Além de isenta de eventos adversos, mostra-se útil em crianças, idosos, pacientes com condições dolorosas crônicas, câncer ou doenças psiquiátricas concomitantes. Essa técnica, aliada à educação para higiene do sono, tem-se mostrado eficaz em crianças e adolescentes. A intervenção, em caráter individual, é de simples aplicação, pois consiste em corrigir hábitos errados e propiciar um ambiente adequado para o início e a manutenção do sono.<sup>(1)</sup> Em pacientes acima dos 55 anos, as pesquisas indicam que a TCC possa ser mais efetiva do que a terapia farmacológica na melhora da insônia.<sup>(2)</sup>

As terapias não medicamentosas podem ser mais efetivas do que o tratamento farmacológico para a latência e eficiência do sono, mas deve-se ter claro que os benefícios dessas intervenções não são imediatos e podem levar algumas semanas até atingir o sucesso. Os resultados variam dependendo de cada indivíduo e a gravidade e cronicidade da insônia.<sup>(5)</sup>

### TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSÔNIA:

#### FITOTERÁPICOS:

Embora muito propalado no meio não médico, o uso de fitoterápicos (valeriana, passiflora, camomila, kava) para insônia não apresenta eficácia estabelecida. Uma revisão sistemática, publicada em 2015, com metanálise de 14 ensaios clínicos (envolvendo 1.602 pacientes) demonstrou ausência de diferença significativa entre fitoterápicos e placebo ou outros controles ativos.<sup>(1)</sup>

**Kava:** Os estudos clínicos demonstram a efetividade da kava (*Piper methysticum*) no tratamento de ansiedade não psicótica, mas os dados são inconclusivos para o tratamento da insônia, pois os estudos têm falhas metodológicas, como ausência de controle, falta de grupo placebo e o uso de escalas autoadministradas para mensurar os resultados.<sup>(7)</sup> Além disso, a kava tem sido associada à hepatotoxicidade; desse modo, alguns autores argumentam que não deve ser indicada para o tratamento de insônia.<sup>(3)</sup>

**Valeriana:** *Valeriana officinalis* tem um benefício limitado na insônia, quando comparada a placebo. O uso contínuo por muitas noites, até semanas, é necessário para que haja efeito, então não é útil para insônia aguda.<sup>(3)</sup> Os pacientes que usam doses altas durante muitos anos podem sentir graves sintomas de abstinência<sup>(3)</sup> com a retirada abrupta.<sup>(8)</sup> Assim, a dose deve ser diminuída gradualmente após o uso prolongado.<sup>(3)</sup>

A ingestão crônica de valeriana tem sido associada com cefaleia, insônia, agitação e hepatotoxicidade.<sup>(8)</sup> Além disso, causa efeitos adversos frequentes, como tonturas e indisposição gastrointestinal.<sup>(1)</sup> A *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) não recomenda o uso da valeriana para o tratamento da insônia, pois há ausência de eficácia demonstrada sobre os desfechos críticos, aliada a evidências limitadas quanto aos riscos.<sup>(4)</sup>

**Passiflora:** *Passiflora incarnata* é usada como sedativo para tratar nervosismo e insônia, apesar de não haver estudos clínicos em humanos sobre sua eficácia.<sup>(7)</sup>

**Camomila:** *Matricaria chamomilla* é uma planta já utilizada há muitos séculos, sendo seu uso mais conhecido e popular como sedativo. Muitos estudos demonstraram seu efeito sedativo em adultos; todavia, não especificamente para o tratamento de insônia.<sup>(7)</sup>

#### MELATONINA:

A melatonina, produto de origem animal ou sintetizado, não possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mas há décadas está disponível como suplemento dietético em diversos países.<sup>(1)</sup>

As evidências da efetividade da melatonina

para insônia em pessoas saudáveis são inconclusivas. Uma metanálise concluiu que havia benefício clínico significativo, porém pequeno, enquanto outra metanálise concluiu que o benefício foi somente para a síndrome do atraso das fases do sono.<sup>(3)</sup> Uma metanálise, publicada em 2013, de ensaios clínicos com doses e formulações variadas de melatonina revelou um benefício pequeno em termos de diminuição da latência do sono e aumento do seu tempo total.<sup>(1)</sup>

A segurança e a eficácia da melatonina para uso em longo prazo ou em outros distúrbios do sono (que não associados à mudança de fuso horário) não foram estabelecidas até o momento.<sup>(5)</sup>

A AASM não recomenda a melatonina para o tratamento da insônia, uma vez que há falta de evidência quanto à eficácia para o tratamento da insônia e indisponibilidade de dados sistemáticos sobre eventos adversos.<sup>(4)</sup>

Efeitos adversos raros da melatonina incluem náusea e vômitos, cefaleia, taquicardia, irritabilidade, depressão crônica moderada ou piora de sintomas depressivos, e efeito de “ressaca” no dia seguinte.<sup>(3)</sup>

#### **ANTIDEPRESSIVOS:**

Os antidepressivos são alternativas para pacientes com sono não restaurador que não devem ser tratados com benzodiazepínicos, especialmente para quem tenha depressão, dor ou risco de abuso de substâncias. Por outro lado, apesar de o uso de antidepressivos para insônia sem depressão ser comum, não é bem estudado.<sup>(2)</sup>

As doses utilizadas para o tratamento de insônia não são doses antidepressivas efetivas<sup>(2)</sup>, sendo comumente menores que as prescritas para o tratamento da depressão, mesmo que com nível de evidência baixo.<sup>(1)</sup>

Os antidepressivos sedativos, como amitriptilina e nortriptilina, são efetivos na continuidade do sono, ainda que os efeitos adversos e a sedação diurna possam ser significativos.<sup>(2)</sup> Os antidepressivos tricíclicos, por seus efeitos anticolinérgicos, apresentam constipação intestinal, retenção urinária, xerostomia, palpitações, aumento da pressão intraocular e ganho de peso como efeitos adversos frequentes.<sup>(1)</sup> Esses efeitos adversos podem ser problemáticos, especialmente em idosos e em

sobredoses.<sup>(2)</sup>

A trazodona também é frequentemente empregada para insônia, embora o embasamento para tal seja pequeno.<sup>(1)</sup> Em uma revisão sistemática e metanálise, publicada em 2018, de sete estudos randomizados em 429 pacientes com insônia primária ou secundária, o uso em curto prazo da trazodona não melhorou significativamente a eficiência do sono, comparado a placebo. A qualidade do sono avaliada pelos pacientes também não foi melhorada. A manutenção do sono melhorou significativamente, avaliada pela redução dos despertares noturnos, comparado a placebo. Não foram observadas melhoras na latência ou tempo total de sono, nem no tempo de vigília após o início do sono.<sup>(9)</sup> Por ser sedativa, pode melhorar a continuidade do sono, em doses de 25 mg a 100 mg.<sup>(2)</sup> No entanto, a AASM declara que os riscos do uso de trazodona em doses de 50 mg superam os benefícios, pois não há eficácia demonstrada sobre os desfechos críticos e há evidências limitadas quanto aos riscos.<sup>(4)(9)</sup> Seu efeito adverso mais comum é a sonolência matinal residual, podendo ocorrer hipotensão postural e raramente priapismo.<sup>(1)(2)</sup>

#### **BENZODIAZEPÍNICOS:**

Durante muitos anos, os hipnóticos benzodiazepínicos prevaleceram na prescrição para pacientes com insônia, ainda que não houvesse evidência de eficácia e segurança em longo prazo, sendo apoiada somente na experiência clínica individual.<sup>(1)</sup> Possuem propriedades sedativas, ansiolíticas, relaxantes musculares e anticonvulsivantes. Aliviam a insônia por reduzir a latência e aumentar seu tempo total, aumentando o estágio dois do sono (nível N2), enquanto diminuem o sono delta (níveis N3 e N4).<sup>(2)</sup>

Os efeitos adversos são dependentes da dose e variam de acordo com a farmacocinética do fármaco. Doses altas com meia-vida longa ou intermediária têm mais potencial para causar sedação diurna, descoordenação psicomotora e déficits cognitivos. A amnésia anterógrada (dificuldade de lembrança de eventos que ocorreram após a ingestão da dose) foi relatada com a maioria dos benzodiazepínicos e é mais provável de ocorrer com agentes de ação curta.<sup>(2)</sup>

Os benzodiazepínicos têm potencial de induzir uma reação paradoxal em alguns pacientes, levando a

agitação e alucinações, em vez do efeito hipnótico. Tal resposta é idiossincrásica, ou seja, depende de propensão neuroquímica individual, identificada no histórico médico progressivo e familiar do paciente.<sup>(1)</sup>

Com o decorrer do tempo, foi emergindo uma crescente preocupação com os efeitos adversos resultantes do emprego de tais fármacos.<sup>(1)</sup> Os benzodiazepínicos têm eficácia hipnótica por um mês, em geral,<sup>(2)</sup> e associam-se ao desenvolvimento de tolerância (com a necessidade de doses maiores para se obter o mesmo efeito hipnótico). Os riscos do uso contínuo envolvem ainda dependência física, sonolência diurna, quedas, fraturas, acidentes de trânsito, síndrome de abstinência, agravamento do ronco e apneia obstrutiva do sono, malformações congênitas e problemas de memória em curto e longo prazo, incluindo amnésia anterógrada.<sup>(1)(6)</sup>

Os idosos podem ter maior risco de efeitos adversos quando comparados com adultos mais jovens, no entanto efeitos como dependência e sonolência são relatados também nesta população.<sup>(6)</sup>

Com a interrupção do tratamento, ocorre a chamada insônia de rebote, caracterizada por aumento dos despertares acima da quantidade anterior ao tratamento e que dura por poucas noites.<sup>(2)</sup>

### **HIPNÓTICOS NÃO BENZODIAZEPÍNICOS - IMIDAZOPIRIDINAS:**

Na década de 1990, surgiram as imidazopiridinas (Z-drugs) ou os hipnóticos não benzodiazepínicos, representados por zolpidem, zopiclona e zaleplona, que são agonistas gabaérgicos no receptor GABA-A.<sup>(1)</sup> Induzem a sonolência com efetividade.<sup>(2)</sup>

O zolpidem é efetivo na redução da latência do sono e dos despertares noturnos e no aumento do tempo total do sono.<sup>(2)</sup> Produz uma qualidade e um padrão de sono bastante similares ao sono normal fisiológico, podendo causar menos efeitos adversos relacionados ao desarranjo das fases normais do sono.<sup>(9)</sup> É recomendado seu uso pela AASM, embora essa recomendação seja fraca e com evidências de muito baixa qualidade. Os benefícios superam os riscos.<sup>(4)</sup> Seus efeitos adversos são relacionados à dose e podem incluir sonolência, amnésia, tonturas, cefaleia e reações gastrointestinais. Síndrome do comer noturno, que pode ocorrer durante o tratamento com zolpidem, pode resultar em aumento

de peso.<sup>(2)</sup> Apesar da promoção do zolpidem como tendo um perfil de segurança favorável, seu uso foi associado com um risco quase dobrado de fraturas no quadril em idosos (idade média de 82 anos) em um grande estudo de caso controlado, publicado em 2001, com 1.222 casos e 4.888 controles. Benzodiazepínicos, antipsicóticos e antidepressivos também foram associados com risco aumentado de fraturas no quadril nos idosos, porém nenhum risco foi maior do que com zolpidem.<sup>(9)</sup>

A zopiclona é um fármaco de ação curta que, na maioria dos estudos, se mostrou tão efetivo quanto os benzodiazepínicos no tratamento da insônia; entretanto, não oferece vantagem sobre os efeitos residuais quando comparado a benzodiazepínicos de rápida eliminação. Acreditava-se que a zopiclona tivesse menor potencial de dependência que os benzodiazepínicos; porém, isso não foi demonstrado. Ainda, há relatos de insônia de rebote e de reações psiquiátricas, incluindo psicose.<sup>(9)</sup>

A zaleplona é efetiva para diminuir a latência do sono, mas não reduz os despertares noturnos nem aumenta o tempo total de sono. Por causa de sua meia-vida curta, não tem efeito sobre o desempenho psicomotor no dia seguinte.<sup>(2)</sup> A AASM sugere o uso da zaleplona para o tratamento da insônia de início do sono, mesmo sendo uma recomendação baseada em evidência de baixa qualidade.<sup>(4)</sup> A evidência de riscos é igual para placebo, então os benefícios em potencial superam minimamente os possíveis riscos. Os eventos adversos mais comuns incluem cefaleia, astenia (perda da força física), neurastenia (perda geral do interesse), dor, fadiga e sonolência.<sup>(9)</sup>

Geralmente, os hipnóticos não benzodiazepínicos parecem estar associados com menor abstinência, tolerância e insônia de rebote do que os benzodiazepínicos.<sup>(2)</sup> Da mesma forma que os benzodiazepínicos, as imidazopiridinas também podem induzir uma reação paradoxal idiossincrásica em alguns pacientes.<sup>(1)</sup>

Em suma, quando foram introduzidas no mercado, seguiu-se uma extensa propaganda acerca das pretensas vantagens das imidazopiridinas sobre os benzodiazepínicos. Entretanto, a efetividade e a segurança pós-comercialização não se mostraram tão diferentes. Amnésia, sonolência, quedas, comportamentos automáticos e a possibilidade de dependência e abstinência também estão associados a seu uso.<sup>(1)</sup>

O fármaco ideal para se tratar insônia tem um início rápido da ação (dentro de 20 minutos, o tempo natural para adormecer), ajuda o paciente a dormir durante a noite inteira, não causa comprometimento diurno e não tem potencial para abuso. Atualmente, não há fármacos ideais.<sup>(5)</sup>

A principal diferença farmacocinética entre os principais fármacos utilizados para insônia é a meia-vida. Representantes com meia-vida mais curta têm pico de ação mais rápido e menor chance de sonolência residual matinal. Porém, os agentes com pico de ação mais rápido, de curta ação, como midazolam e zolpidem, costumam estar mais ligados à ocorrência de comportamentos automáticos durante o sono (sonambulismo, síndrome do comer-beber noturno) e despertares associados à amnésia. Agentes de longa duração de efeito, como clonazepam, têm maior propensão a causar sintomas diurnos, como sonolência e dificuldade de memória.<sup>(1)</sup>

A tabela 1 sumariza as doses usuais dos fármacos mais utilizados para insônia no Brasil, dando destaque para as comparações de meia-vida. Assim, a semelhança quanto a perfil farmacodinâmico e efeitos clínicos coloca benzodiazepínicos e imidazopiridinas no mesmo patamar.<sup>(1)</sup>

Tabela 1. Fármacos utilizados para o tratamento da insônia em adultos.<sup>(1)</sup>

AGENTE	DOSES PRECONIZADAS (MG/NOITE)	MEIA-VIDA (HORAS)
<b>BENZODIAZEPÍNICOS</b>		
Alprazolam	0,125 a 2	11
Bromazepam	1,5 a 6	20
Clobazam	0,25 a 4	20
Clonazepam	0,25 a 4	33 a 40
Diazepam	5 a 10	20 a 50
Flunitrazepam	0,5 a 2	10 a 20
Lorazepam	0,5 a 3	12 a 16
Midazolam	7,5 a 15	1,5 a 2,5
Nitrazepam	5 a 10	25

#### IMIDAZOPIRIDINAS

Zaleplona	5 a 10	0,9
Zolpidem	5 a 12,5	0,7 a 3,5
Zopiclona	3,75 a 7,5	3,5 a 6

A prescrição habitual dos benzodiazepínicos e imidazopiridinas deve conter a orientação da ingestão da dose logo antes de deitar. Recomenda-se o emprego da menor dose possível.<sup>(1)</sup>

O paciente com insônia em curto prazo que iniciará o uso desses medicamentos deve ser encorajado a adotar, sempre que possível, o esquema de tomada sob demanda (“se necessário”). Além disso, preconiza-se o uso por um período curto, de dias a poucas semanas, acompanhado da diminuição gradual da dose do fármaco a fim de evitar insônia de rebote e síndrome de abstinência.<sup>(1)</sup>

#### RETIRADA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO:

Estudos populacionais sugerem que o uso de sedativos hipnóticos possa estar associado com um aumento na mortalidade. Apesar de a causalidade não poder ser estabelecida baseada nas evidências até o momento, esses estudos levantam preocupações importantes. Embora a evidência não justifique a descontinuação dos hipnóticos, enfatiza a importância de utilizar esses medicamentos na menor dose possível, pelo menor período de tempo necessário.<sup>(2)</sup>

Assim, os usuários crônicos desses medicamentos devem ser encorajados a empreender uma diminuição gradual lenta daqueles agentes, acompanhada das medidas não farmacológicas.<sup>(1)</sup> Essa diminuição gradual pode melhorar as taxas de sucesso da interrupção do tratamento em três e 12 meses, em comparação com o uso contínuo. As evidências sugerem que, embora a diminuição gradual possa resultar em mais problemas de sono quando comparada ao uso contínuo, após 12 meses não há diferença entre essas duas situações.<sup>(6)</sup>

Afinal, não há evidências de danos substanciais que surjam com a retirada desses medicamentos, comparadas com a evidência de risco aumentado de dano associado com o uso contínuo de benzodiazepínicos.<sup>(6)</sup>

A retirada gradual deve ser recomendada para

## INSÔNIA

todos os adultos (entre 18 e 64 anos) que estiverem fazendo uso de benzodiazepínicos por mais de quatro semanas e para todos os idosos (acima de 65 anos), independentemente do tempo de duração do tratamento.<sup>(6)</sup>

Primeiramente, o paciente deve ser orientado a seguir todas as medidas não-farmacológicas de tratamento para insônia, já descritas no quadro 2.<sup>(6)</sup>

O fármaco deve ser reduzido em aproximadamente 25% a cada duas semanas e, se possível, em 12,5% quando próximo ao final e/ou dias planejados como livres de fármaco. Se a forma farmacêutica não permitir uma redução de 25%, deve ser considerada uma redução de 50% usando dias livres de fármacos durante a parte final da titulação, ou o fármaco pode ser mudado para lorazepam para os passos finais da retirada.<sup>(6)</sup>

O paciente deve ser monitorado para melhora no estado de alerta, cognição, sedação diurna e frequência de quedas. Os sintomas de abstinência também devem ser monitorados, incluindo insônia, ansiedade, irritabilidade, sudorese e sintomas gastrintestinais. Esses sintomas são geralmente leves e duram entre dias a algumas poucas semanas; contudo, se os sintomas persistirem, pode ser considerada a manutenção da última dose de benzodiazepínico por uma a duas semanas e, então, prosseguir com a redução da dose.<sup>(6)</sup>

### CONCLUSÃO:

Todos pacientes que sofrem com insônia devem ser encorajados a praticar as medidas de boa higiene do sono. Muitas vezes, só a prática dessas medidas já é suficiente.

Se mesmo assim o paciente necessitar fazer uso de medicamentos, deve ser orientado sobre os efeitos adversos em potencial e o tempo de tratamento, que deve ser curto.

Os pacientes que já fazem uso crônico de benzodiazepínicos devem ser estimulados a reduzir gradualmente, com acompanhamento do seu médico. O farmacêutico pode ajudar, estimulando a higiene do sono e monitorando por sinais de melhora ou de abstinência, orientando ainda que estes últimos são geralmente leves e duram pouco tempo.

### REFERÊNCIAS:

- 1) FORCELINI, C.M.; WANNMACHER, L. Transtornos do sono e ansiedade. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.438-455.
- 2) DOPP, J.M.; PHILLIPS, B.G. Sleep-wake disorders. In: DIPIRO, J.T. et al. **Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 10. ed. New York: McGraw-Hill, 2017. p.1111-1122.
- 3) MELTON, S.T.; KIRKWOOD, C.K. Insomnia, drowsiness and fatigue. In: KRINSKY, D.L. et al. **Handbook of Nonprescription Drugs**. An interactive approach to self-care. 18. ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2015. p.853-867.
- 4) DRUG CONSULT: Pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: clinical practice guidelines. In: IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 03 mar. 2020.
- 5) SHERWOOD, D.A.; MORIN, A.K. Sleep disorders. In: ZEIND, C.S.; CARVALHO, M.G. **Applied therapeutics**. The clinical use of drugs. 19. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2018. p.1762-1779.
- 6) DRUG CONSULT: Deprescribing benzodiazepine receptor agonists for insomnia. In: IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 23 jan. 2020.
- 7) IBM MICROMEDEX. **Alternative Medicine**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 28 jan. 2020.
- 8) SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Eletronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 03 mar. 2020.
- 9) IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 03 mar. 2020.