

## Manejo da insônia na atenção primária: uma revisão sistemática

### Management of insomnia in primary care: a systematic review

DOI:10.34119/bjhrv6n1-344

Recebimento dos originais: 30/02/2023

Aceitação para publicação: 27/02/2023

#### **Daniela Lima Campos**

Residente em Clínica Médica pelo Hospital de Base do Distrito Federal

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal

Endereço: SMHS, Área Especial, Quadra 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: daniela\_lima\_campos@hotmail.com

#### **Poliana Lima Campos**

Especialista em Medicina de Família e Comunidade pela Universidade Federal do Tocantins

Instituição: Universidade Federal do Tocantins

Endereço: Qd 706, Sul Al 02, Lote 20, Palmas -TO

E-mail: poliana\_lima\_campos@hotmail.com

#### **Tatiane Pires de Oliveira**

Especialista em Medicina de Família e Comunidade pela Universidade Federal do Tocantins

Instituição: Programa de Residência Médica em Medicina de Família e Comunidade da

Fundação Escola de Saúde Pública de Palmas

Endereço: 206 Sul, Alameda 2, It. 7, Residencial Isabela

E-mail: tatip995@gmail.com

#### **Andreia Reis Pereira**

Especialista em Clínica Médica pelo Hospital de Base do Distrito Federal

Instituição: Hospital de Base do Distrito Federal

Endereço: SMHS, Área Especial, Quadra 101, Asa Sul, Brasília - DF, CEP: 70330-150

E-mail: deisreis@hotmail.com

### **RESUMO**

A insônia pode ser definida como uma condição subjetiva de sono inadequado, relacionada à dificuldade no seu início ou manutenção. É o distúrbio do sono mais comum, com taxas de prevalência variando de 5 a 48% e devido a sua importância requer diagnóstico preciso e tratamento eficiente. Atualmente os profissionais da atenção primária ainda dependem fortemente da higiene do sono e da farmacoterapia como opções terapêuticas principais. Assim, esta pesquisa teve como finalidade comparar os estudos já realizados sobre as medicações fornecidas pelo SUS que frequentemente são usadas no tratamento da insônia. Trata-se de uma revisão sistemática realizada no banco de dados da plataforma BVS usando as palavras-chave “Insomnia” and “Treatment” e o filtro “estudo clínico controlado”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados realizados com indivíduos acima de 18 anos sem comorbidades, que comparassem medicações usadas para insônia presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais com placebo e avaliados por medidas objetivas. Foram analisados oito estudos científicos relacionados a temática da pesquisa e que corresponderam satisfatoriamente aos critérios de inclusão. Através dessa revisão conclui-se que os benzodiazepínicos devem ser utilizados com cautela e a curto prazo devido ao perfil de efeitos colaterais. Anti-histamínicos

ou antidepressivos não apresentaram evidências suficientes de resposta que indiquem seu uso para tratamento da insônia primária. Já a quetiapina demonstrou dados promissores que indicam que possivelmente seria uma boa opção para substituição dos hipnóticos tradicionais.

**Palavras-chave:** insônia, tratamento, RENAME.

## ABSTRACT

Insomnia can be defined as a subjective condition of inadequate sleep, related to difficulty in initiating or maintaining it. It is the most common sleep disorder, with prevalence rates ranging from 5 to 48% and, due to its importance, it requires accurate diagnosis and efficient treatment. Currently, primary care professionals still rely heavily on sleep hygiene and pharmacotherapy as their main therapeutic options. Thus, this research aimed to compare the studies already carried out on the medications provided by the SUS that are often used in the treatment of insomnia. This is a systematic review carried out on the BVS platform database using the keywords “Insomnia” and “Treatment” and the filter “controlled clinical study”. Randomized clinical trials carried out with individuals over 18 years of age without comorbidities, which compared medications used for insomnia present in National List of Essential Medicines with placebo and evaluated by objective measures, were included. Eight scientific studies related to the research theme and which satisfactorily met the inclusion criteria were analyzed. Through this review, it is concluded that benzodiazepines should be used with caution and in the short term due to the profile of side effects. Antihistamines or antidepressants did not show sufficient evidence of response to indicate their use for the treatment of primary insomnia. Quetiapine, on the other hand, showed promising data that indicate that it would possibly be a good option for replacing traditional hypnotics.

**Keywords:** insomnia, treatment, RENAME.

## 1 INTRODUÇÃO

A insônia pode ser definida como uma condição subjetiva de sono inadequado, que está frequentemente relacionada à dificuldade em iniciar ou manter o sono, despertares adiantados e “sono não restaurador”. Se caracteriza por um problema persistente, que pode durar mais de três meses e gerar outros sintomas como fadiga, alteração de humor e perda de concentração, formando uma síndrome completa que causa impactos nos hábitos diurnos do indivíduo (BAEZA et al, 2018; RIBEIRO, 2016; BACELAR; PINTO JÚNIOR, 2019; MESQUITA et al 2022).

É o distúrbio do sono mais comum, com taxas de prevalência variando de 5 a 48%, dependendo das definições e critérios diagnósticos usados, sendo uma das queixas mais importantes das pessoas que recorrem aos cuidados médicos. Entre os pacientes de atenção primária, esse número é ainda maior, variando de 30-33% (KLINGMAN; SPREY, 2020; DARDER et al, 2021; BACELAR; PINTO JÚNIOR, 2019).

Tal patologia é relacionada à incapacidade de manutenção do foco, aumento do risco de acidentes, perda de produtividade no local de trabalho, consumo de drogas e álcool, redução da função imunológica e pode levar ao início e/ou agravamento de comorbidades cardiovasculares e psiquiátricas como depressão e ansiedade (KLINGMAN; SPREY, 2020; HAYCOCK et al, 2021; DARDER et al, 2021; RIBEIRO, 2016).

Devido a sua alta prevalência e importância como problema de saúde pública, a insônia requer diagnóstico preciso e tratamento eficiente. O seu diagnóstico é essencialmente clínico, com base em uma avaliação minuciosa da saúde física e mental, devendo ser realizada anamnese clínica e psiquiátrica completa (BACELAR; PINTO JÚNIOR, 2019).

Apesar do impacto considerável da insônia na qualidade de vida diária de quem sofre, essa ainda é um problema de saúde pouco relatado. A continuidade do atendimento na atenção primária é uma oportunidade única de reconhecer esta condição durante as entrevistas clínicas. Os graves riscos associados a esse transtorno tornam importante o acesso a tratamentos eficazes e acessíveis. Os médicos de família e comunidade são fundamentais para os cuidados primários e geralmente são os que fornecem tratamento para distúrbios do sono (KLINGMAN; SPREY, 2020; HAYCOCK et al, 2021; DARDER et al, 2021).

Tanto o tratamento farmacológico quanto a terapia cognitivo comportamental para insônia (TCC-I) são eficientes para o manejo a curto prazo. No entanto, estudos recentes defendem que a TCC-I seja o tratamento de primeira linha, pois apresenta resultados mais consistentes na resposta de médio e longo prazos e menores riscos de efeitos adversos. Todavia, o tratamento farmacológico deve ser a escolha principal quando há impossibilidade de acesso à TCC-I, não adesão à TCC-I ou falha terapêutica da TCC-I (BACELAR; PINTO JÚNIOR, 2019).

Atualmente os profissionais da atenção primária ainda dependem fortemente da higiene do sono e da farmacoterapia como opções terapêuticas principais em vez de usar a TCC-I devido à escassez desse recurso no serviço público. Isso representa uma lacuna clara entre o gerenciamento de melhores práticas recomendadas e os cuidados clínicos atuais (HAYCOCK et al, 2021).

Assim, devido à grande variedade de condutas e medicamentos disponíveis, comparar os estudos já realizados sobre as medicações fornecidas pelo SUS (presentes na RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) que frequentemente são usadas no tratamento da insônia pode fornecer informações valiosas sobre as melhores evidências de manejo dessa patologia na prática da atenção primária (KLINGMAN; SPREY, 2020; BRASIL, 2022).

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa realizada no banco de dados da plataforma BVS usando as palavras-chave “Insomnia” and “Treatment” e o filtro “estudo clínico controlado”. Optou-se por não ter limitação de período de publicação dos artigos considerando que o objetivo do trabalho não é fazer uma atualização, mas sim uma busca de evidências completa. Além disso, as referências dos estudos incluídos e das revisões relacionadas foram verificadas para busca de estudos relevantes adicionais.

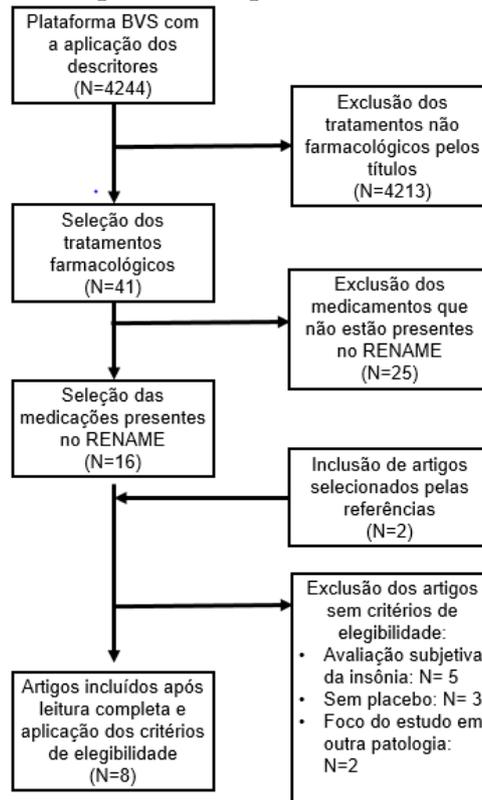
Estudos que satisfizeram as seguintes condições foram incluídos na revisão: População: indivíduos com transtorno de insônia acima de 18 anos e de ambos os sexos sem qualquer outra comorbidade; Intervenção: foram incluídos artigos sobre medicações citadas no consenso sobre diagnóstico e tratamento da insônia publicado por Bacelar e Pinto Jr em 2019 e que também estivessem presentes na RENAME; Comparação: placebo farmacológico. Desfechos: medidas padronizadas objetivas das características do sono aferidas através de diário do sono, polissonografia, eletroencefalograma, eletromiograma e eletro-oculograma. Desenho do estudo: Ensaios clínicos controlados randomizados publicado em língua inglesa.

Por se tratar de uma pesquisa que utiliza dados secundários, a aprovação ética não é necessária.

Informações descritivas relacionadas às características demográficas e clínicas da amostra, aspectos clínicos do transtorno de insônia, características da intervenção e aspectos metodológicos do desenho do estudo foram coletadas. As informações descritivas incluíram idade e sexo dos participantes nas intervenções experimentais e de controle; ferramenta (s) diagnóstica (s) do transtorno da insônia; informações sobre comorbidades mentais e somáticas; número de sessões de tratamento e duração; tipo de intervenção de controle.

Dois revisores revisaram os artigos identificados no banco de dados de acordo com os critérios de elegibilidade de forma independente. Todo o processo de seleção de estudos é mostrado no fluxograma PRISMA (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015).

Figura 01: fluxograma PRISMA



Fonte: elaborado pelos autores

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Definir o sono não é tarefa simples, principalmente sob o ponto de vista fisiológico. Talvez, por este motivo, tal assunto tenha intrigado e atraído diversos pesquisadores ao longo dos anos. A ampliação do conhecimento sobre o sono, tanto em contexto experimental, quanto na prática clínica, foi viável a partir da compreensão sobre o registro das ondas cerebrais através do eletroencefalograma (EEG), o que possibilitou a diferenciação objetiva entre vigília e sono, bem como, entre os seus diversos estágios (FERNANDES, 2006).

As fases do sono podem ser determinadas com base nos exames EEG, o eletro-oculograma (EOG) e o eletromiograma (EMG) submentoniano. Por meio deles são identificados 2 padrões de sono: sem movimentos oculares rápidos (NREM) e com movimentos oculares rápidos (REM). O sono NREM é constituído, em grau crescente de profundidade, pelos estágios I, II, III e IV. Nesta fase ocorre um relaxamento muscular semelhante à vigília, porém, mantém-se sempre alguma tonicidade basal. O sono REM é um estágio profundo no que diz respeito à dificuldade de se despertar o indivíduo nesta fase, é marcado pela ocorrência dos sonhos, além de atonia ou hipotonia muscular (FERNANDES, 2006).

Quando ocorre alguma uma disfunção nos mecanismos do ciclo sono-vigília ou falha na regulação da homeostase do sono, o padrão fisiológico da arquitetura do sono descrito acima sofre alteração e o indivíduo manifesta a insônia (BACELAR; PINTO JÚNIOR, 2019).

O consenso Insônia do diagnóstico ao tratamento, da Associação Brasileira do Sono foi utilizado como base para direcionar a pesquisa sobre as medicações que são possíveis no manejo da insônia. O documento orienta que a escolha do fármaco deve ser individualizada para cada paciente conforme características e objetivos de tratamento, presença de comorbidades, resposta prévia a outras drogas, disponibilidade do fármaco, segurança da prescrição, preferência do paciente e custos. O texto discute sobre a eficácia ou não de medicação habitualmente prescritas para tratamento de insônia. Entre os antidepressivos sedativos são citados trazodona, amitriptilina, doxepina e mirtazapina; os agonistas seletivos de receptores benzodiazepínicos: zolpidem, zopiclona, eszopiclona; benzodiazepínicos; antipsicóticos: quetiapina e olanzapina; agonistas melatoninérgicos e melatonina: ramelteona, agomelatina, melatonina; fármacos antiepilépticos: gabapentina e pregabalina; anti-histamínicos: prometazina, hidroxizina e difenidramina; fitoterápicos: valeriana e passiflora e antagonista hipocretinérgico: suvorexanto. Dentre as medicações discutidas no consenso foram selecionadas as que estão concomitantemente disponíveis na RENAME (BACELAR; PINTO JÚNIOR, 2019; BRASIL, 2022).

Grande parte das intervenções em saúde envolve o uso de medicamentos, sendo a disponibilidade de tais insumos um dos fatores determinantes na obtenção de sucesso terapêutico. A adoção de políticas de saúde considera que listas de medicamentos essenciais estão entre as doze estratégias para a promoção do uso racional destes (ROCHA, 2019; YAMAUTI et al, 2017).

A RENAME é um instrumento estratégico para garantir o acesso a medicamentos essenciais, auxiliando a prescrição racional, além de nortear os profissionais de saúde na terapêutica e os gestores na aquisição de medicamentos de forma eficaz. Os critérios adotados para a inclusão de medicamentos na relação incluem eficácia comprovada, segurança, melhor comodidade posológica, disponibilidade no mercado e menos custo que atendam aos quadros epidemiológicos prevalentes no país e prioridades de saúde pública, de acordo com os Programas do Ministério da Saúde. Tal lista norteia as listas estaduais – Relação Estadual de Medicamentos (RESME) e municipais – Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME) (LIMA, 2022; ROCHA, 2019; BRASIL, 2022).

A partir das buscas feitas nas bases de dados contatou-se a escassez de estudos no formato de ensaio clínico randomizado que se refiram as medicações disponíveis no sistema de

saúde público brasileiro para tratamento da insônia primária, sendo mais fácil a localização de artigos que tratem de medicações mais novas e de difícil acesso à população ou pesquisas que abordem a insônia secundária à outras patologias.

Nesse sentido, nesta revisão sistemática foram analisados oito estudos científicos relacionados a temática da pesquisa e que corresponderam satisfatoriamente aos critérios de inclusão.

Quadro 01: características dos estudos selecionados

Artigo	Intervenção	Participantes	Idade	Sexo	Insônia	Tempo	Avaliação	Unidades
Monti et al (1983)	Midazolam 15 mg e 30 mg	9	29-60 anos	H e M	Sem	21 noites (lab)	EEG, EMG, EOG	Latência do sono não REM, tempo de vigília após o início do sono, tempo total de vigília, n° de despertares, tempo total de sono, tempo de sono Não REM, tempo de sono REM e latência para o primeiro período REM
Kales et al (1991)	Clonazepam 0,5 mg	6	21-61 anos	H e M	Com	16 noites (lab)	EEG, EMG, EOG	Latência do sono, tempo de vigília após o início do sono, tempo total de vigília, n° de despertares, manutenção do sono, % do tempo de sono
Kersten et al (2017)	Quetiapina 50 mg (mirtazapina)	19	18-33 anos	H	Sem	9 noites (lab)	PSG EEG, EMG, EOG	Latência para o sono REM e sono não REM, tempo total de sono e tempo gasto em cada fase do sono, vigília após o início do sono e o n° de despertares
Monti et al (1993)	Midazolam 7,5 mg ou 15 mg	17	Média dos grupos: 29,9/25/25,5 anos	H e M	Sem	1 noite (lab)	PSG EEG, EMG, EOG	Latência do sono não REM, n° de despertares, tempo total acordado, tempo acordado após o início do sono, tempo total de sono, tempo de movimento, medidas não REM e REM
Tassniyom et al (2010)	Quetiapina 25 mg	13	26-62	H e M	Com	2 semanas (em casa)	Registro do sono ou diário do sono	Tempo total de sono, a latência do sono e o número de despertares
Risberg; Risberg; Ingvar (1975)	Prometazina 100 mg	14	22-30	H e M	Sem	12 noites 20 noites	EEG, EMG, EOG	Latência do sono, n° de despertares, tempo total acordado, tempo total de sono, medidas do rem
Reynolds III et al, (2006)	Paroxetina 10-20 mg	27	>55 anos		Com	6 semanas	Diário do sono PSG	Tempo de latência do sono, tempo acordado

								após o início do sono e eficiência geral do sono
Kales, 1988	Diazepam 10 mg	6	Média 40,2 (26-61)	H e M	Com	18 noites	EEG, EMG, EOG	Tempo de latência do sono, tempo acordado após o início do sono, tempo total de sono, porcentagem do tempo dormido, características do sono rem

Legenda: PSG: polissonografia; EEG: eletroencefalograma; EMG: eletromiografia; EOG: eletro-oculograma; H: homem; M: mulher  
Fonte: elaborado pelos autores

Quadro 2: Dados objetivos do sono

Estudo	Latência do sono (min)		Tempo total de vigília (min)		Tempo acordado após o início do sono (min)		N° de despertares		Tempo total de sono (min)		
	P	D	P	D	P	D	P	D	P	D	
KALES et al, 1991 (Clonazepam 0,5 mg)	36,5	27,9	89,3	55,3	52,8	28,5	8,4	5,6	NI		
RISBERG; RISBERG; INGVAR, 1975 (Prometazina)	50 mg	21,2	NI		21,1	6,5	2,1	1,9	436	450,1	
	100 mg	23,6			7,9		1,9		451,4		
	200 mg	28,3			17,2		2,1		440,8		
KARSTEN et al, 2017 (Quetiapina) (estresse acústico)	15,7	14,2	NI		38,2	14,6	21,8	13,1	427,8	455,5	
MONTI et al, 1983 (Midazolam 30 e 15 mg)	NI		NI		NI		NI		NI		
MONTI et al, 1993 (Midazolam)	7,5 mg	33,1	25,3	87,1	47,1	65,1	28,1	12,2	8,6	387,8	425,6
	15 Mg		14,4		30,8		19,9		5,8		441,7
REYNOLDS III et al, 2006 (Paroxetina 10-20 mg)	NI		NI		NI		NI		NI		
KALES, 1988 (Diazepam 10 mg)	45,4	24,4	75,9	37,1	30,5	37,1	NI		NI		
TASSNIYOM et al, 2010 (Quetiapina 25 mg)	AT	71,76	162,6	NI		NI		NI		289,6	222,5
	DT	47,44	66,50							361,8	347,4

Legenda: P: placebo; D: droga; NI: não informado; AT: antes do tratamento; DT: depois do tratamento  
Fonte: elaborado pelos autores

Os benzodiazepínicos foram introduzidos no mercado farmacêutico na década de 1960, são medicações depressoras do sistema nervoso central (SNC) e podem ser utilizados como hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e miorrelaxantes (FIRMINO et al, 2011; DA COSTA et al 2020). Compõem a classe mais comum de medicamentos para o tratamento da

insônia e têm sido considerados a intervenção padrão em estudos de resultados (NOWELL et al, 1997). Um estudo brasileiro realizado em Sorocaba-SP por Naloto et al (2016), identificou que os benzodiazepínicos mais prescritos foram clonazepam e diazepam. Este resultado diferiu dos encontrados por Firmino et al (2011) produzido na atenção primária do município Coronel Fabriciano - MG, que constatou ser o diazepam o benzodiazepínico mais prescrito. Cabe ressaltar que estas divergências podem ser ocasionadas pelas diferentes listas de medicamentos pertencentes à cada município (Firmino et al, 2011). Durante a pesquisa foram encontrados 4 estudos referentes à classe dos benzodiazepínicos que corresponderam aos critérios de inclusão.

O trabalho publicado por Kales et al (1988) comparou o diazepam 10 mg em relação ao placebo. Durante a administração da medicação inicial, houve uma diminuição no valor médio do tempo total de vigília, no tempo de latência do sono e no tempo de vigília após o início do sono. Com a administração contínua do medicamento, o tempo total de vigília continuou a diminuir acentuadamente em relação à linha de base. Outro achado importante do foi que, após um período de uma semana sem a administração do fármaco, não ocorreu insônia rebote. Um grau moderado, mas não significativo, de distúrbio do sono ocorreu na sexta noite de abstinência (o tempo total de vigília aumentou 34% acima da linha de base). Um grau mais leve de dificuldade para dormir foi observado nas outras noites de abstinência. A conclusão do estudo foi que apesar do diazepam ter um bom resultado como indutor do sono, deve-se esperar que após o seu uso de curto a médio prazo o paciente apresente uma dificuldade para dormir de intensidade leve a moderada e de ocorrência tardia com a retirada da droga.

Já o estudo de Kales et al (1991) avaliou o efeito do clonazepam 0,5 mg em indivíduos com insônia. Com a administração da droga a curto prazo, houve uma diminuição do tempo de vigília total, da latência do sono e do tempo acordado após o início do sono. Com a administração contínua do medicamento, o tempo de vigília total médio continuou a diminuir. No entanto, durante o período de abstinência os valores médios de tempo de vigília total e tempo acordado após o início do sono aumentaram desde a linha de base. Com a retirada prolongada da droga, a latência do sono, tempo acordado após o início do sono e tempo de vigília total continuaram a aumentar. Nenhuma dessas alterações foi estatisticamente significativa. Em conclusão, observou-se que o clonazepam 0,5 mg tomado na hora de dormir melhora significativamente a indução e a manutenção do sono, entretanto produz insônia rebote de intensidade moderada a acentuada, podendo levar a dificuldades de abstinência tardia com descontinuação abrupta. Assim, o estudo recomenda que os médicos evitem a descontinuação abrupta desse medicamento e, em vez disso, desenvolvam protocolos de redução gradual.

Os estudos Monti et al (1993) e Monti et al (1983) avaliaram os efeitos do midazolam no tratamento da insônia. No primeiro estudo foram utilizadas doses de midazolam de 7,5 e 15 mg. Em comparação com o placebo, a latência do sono não REM e o número de despertares noturnos foram reduzidos no grupo que fez uso midazolam 15 mg. Ambas as doses de midazolam reduziram o tempo total de vigília e o tempo de vigília após o início do sono, sendo a redução maior após 15 mg. Ambas as doses aumentaram o tempo total de sono. No entanto, as diferenças não foram estatisticamente significantes quando comparadas ao placebo.

No trabalho de Monti et al (1983) eles avaliaram os efeitos da administração de midazolam (15 e 30 mg) e placebo sobre o sono. Diferentemente do resultado do primeiro estudo apresentado, nesse segundo trabalho, a administração de 15 miligramas de midazolam, apesar de ter aumentado significativamente o tempo de sono não REM, modificou pouco as outras medidas objetivas de insônia. Já a dose de 30 mg de midazolam a curto e médio prazo diminuiu o tempo total de vigília e o tempo de vigília após o início do sono, enquanto os valores do sono total e do sono não REM aumentaram. Nenhum desenvolvimento de tolerância foi observado após 2 semanas de uso de 30 mg de midazolam. A retirada do midazolam foi seguida por uma piora do sono e a insônia rebote foi mais acentuada na primeira noite de abstinência, quando a latência do sono, o tempo total de vigília e o tempo de vigília após o início do sono aumentaram acima da linha de base. Apesar de estar na lista do RENAME não é uma medicação disponível com frequência nas listas municipais, reduzindo o número de prescrições pelos médicos da atenção primária.

Dessa forma, mesmo que os benzodiazepínicos sejam diferentes quanto ao tempo de ação, absorção e potência, como classe, observou-se nesta revisão que eles reduzem a latência do sono, aumentam o tempo total de sono, diminuem os despertares após o início do sono e melhoram a sua qualidade, no entanto, devem ser usados com cautela, priorizando quadros agudos devido ao seu potencial de desenvolvimento de tolerância, abstinência e insônia rebote (KALES et al, 1991; KALES et al, 1988; MONTI et al, 1983; MONTI et al, 1993).

Devido as desvantagens do uso dos benzodiazepínicos a longo prazo destacou-se a necessidade de alternativas no tratamento da insônia. Na prática clínica a quetiapina é frequentemente prescrita off-label para tratamento dessa condição (KARSTEN et al, 2017). Os estudos realizados por Karsten et al (2017) e Tassniyom et al (2010) avaliaram os efeitos desse antidepressivo antipsicótico atípico no tratamento da insônia em indivíduos normais em comparação ao placebo.

No trabalho realizado por Karsten et al (2017) foi evidenciado que, em comparação com o placebo, a quetiapina aumentou o tempo total de sono, reduziu ligeiramente a latência do sono

e a vigília após o início do sono, bem como o número de despertares. Diminuiu a quantidade total do estágio N1 e aumentou seletiva e acentuadamente o N2 durante a condição não perturbada e perturbada. Já em relação ao sono REM não diferiu significativamente do placebo. Ainda em comparação com o placebo, facilitou o adormecimento e melhorou a qualidade do sono, tanto na condição sem perturbações quanto na condição de estresse acústico.

Já o trabalho conduzido por Tassniyom et al (2010) demonstrou aumento do tempo total de sono tanto pelo grupo quetiapina, quanto pelo placebo, não houve significância estatística entre os eles. A latência do sono foi de 162,65 minutos versus 71,16 minutos no grupo quetiapina e no grupo placebo, respectivamente. A latência do sono foi reduzida em 96,16 minutos no grupo quetiapina e 23,72 minutos no grupo placebo, novamente sem significância estatística entre os grupos.

Observa-se então que ambos os estudos evidenciaram que o uso de doses baixas de Quetiapina (25mg ou 50mg) apresentaram resultados promissores como redução do tempo de latência do sono e melhora do tempo total de sono, mesmo que não tenha havido significância estatística em todas as comparações. Assim, tais resultados seriam suficientes para justificar o uso dessa droga off-label para insônia na prática clínica. Contudo, é uma medicação que pelo SUS é disponível apenas para atenção especializada, restringindo seu uso (KARSTEN et al, 2017; TASSNIYOM et al, 2010).

Entretanto, dada a inconclusividade sobre a eficácia a longo prazo e os efeitos adversos, é necessária cautela com relação ao seu uso no tratamento da insônia como substituto dos hipnóticos mais tradicionais. Os efeitos colaterais devem ser monitorados de perto pelo médico assistente, seriam necessários mais estudos prospectivos (KARSTEN et al, 2017; TASSNIYOM et al, 2010).

Os antidepressivos sedativos também são fármacos comumente prescritos para o tratamento da insônia, embora conclusões que comprovem a sua eficácia sejam limitadas. Geralmente, as doses utilizadas para indução do sono são inferiores às utilizadas no tratamento da depressão (RIBEIRO, 2016).

No estudo realizado por Reynolds et al (2006), em que a paroxetina foi testada em tratamento duplo cego durante seis semanas, foi demonstrado que, comparado com placebo, os pacientes que tomaram paroxetina tiveram aumento do tempo para adormecer, mas diminuição da vigília após o início do sono. No entanto, os grupos não mostraram mudança significativa na eficiência geral do sono.

A partir desses resultados, foi observado que a paroxetina combinada com a educação sobre higiene do sono demonstrou apenas um pequeno efeito, em comparação com a higiene

do sono com placebo. Dessa forma, tais dados não apoiam o uso de paroxetina no tratamento da insônia primária crônica na velhice, corroborando com o que foi apontado por Ribeiro (2016) quando enfatiza que no momento atual, não há evidência que sustente a eficácia dos antidepressivos no tratamento da insônia sem comorbidades médicas ou psiquiátricas.

Dentre os antidepressivos tricíclicos o principal representante é a amitriptilina. Apesar de ser um fármaco frequentemente usado com esta finalidade principalmente por sua ampla disponibilidade no serviço público, seu uso para tratamento da insônia é controverso. Um estudo de Bakker et al (2022), avaliou melhora em pacientes com distúrbios de insônia e problemas de manutenção do sono após 6 semanas com doses baixas (10-20mg) desde medicamento, no entanto, o questionário utilizado não foi validado e não estavam disponíveis informações adicionais sobre o grupo de estudo envolvido (BAKKER et al, 2022). Nesta pesquisa não foram encontrados trabalhos que correspondessem aos critérios de inclusão sobre esta droga.

Outra classe medicamentosa comumente usada, facilmente disponível e inserida na RENAME, são os anti-histamínicos. Entretanto, como enfatizado por Ribeiro (2016), não existem evidências de que tais drogas melhorem as queixas de insônia, podendo inclusive acrescentar efeitos adversos diretos como sedação no dia seguinte e em consequências secundárias como diminuição do tempo de reação, redução da capacidade cognitiva, delírio, alterações visuais, retenção urinária e constipação intestinal.

Um estudo realizado por Risberg et al (1975) avaliou os efeitos da prometazina no sono de dez voluntários com a administração de doses de 50, 100 e 200 mg, usando pentobarbital 100 mg como substância de referência. Na segunda parte, quatro indivíduos passaram 20 noites consecutivas dormindo no laboratório do sono, sendo as primeiras nove noites com a administração de prometazina 100 mg, e as seis noites seguintes se caracterizaram por um período de abstinência com placebo.

Foi observado que a prometazina apresentou uma relação dose-resposta (quanto maior a dose, maior a privação de REM). Os estágios I, III e IV não mostraram diferenças significativas entre as noites de droga e placebo. A latência REM aumentou significativamente durante as noites com drogas ativas, especialmente após prometazina 200 mg e em comparação com placebo. Em todas as doses testadas o fármaco foi capaz de diminuir significativamente o número de períodos REM e houve uma tendência de aumento do tempo total de sono e da latência do sono após o seu uso (RISBERG et al, 1975).

Dessa forma, de acordo com os resultados do estudo, a prometazina induziu mudanças significativas no padrão de sono de indivíduos saudáveis, incluindo diminuição da quantidade

de REM até cerca de metade do valor do placebo para a maior dose de prometazina (200 mg). Entretanto, um efeito hipnótico da prometazina não pôde ser provado estatisticamente (RISBERG et al,1975).

#### 4 CONCLUSÃO

As queixas de insônia são muito prevalentes nos cuidados de saúde primários, logo, deve ser uma das atribuições do médico de família o reconhecimento da abordagem para o seu tratamento. Como foi enfatizado no presente trabalho, é de suma importância que o médico de família saiba quando aplicar a terapêutica não farmacológica. Entretanto, concomitante a isso, nas situações em que medidas farmacológicas se façam necessárias, é imprescindível que o profissional saiba adequar o tratamento a cada situação específica e às características de cada paciente (RIBEIRO 2016).

Através dessa revisão pode-se chegar à conclusão de que medicações utilizadas tradicionalmente como os benzodiazepínicos, apesar de possuírem efeitos relevantes sobre a qualidade do sono, devem ser utilizados com cautela e a curto prazo devido ao perfil de efeitos colaterais. Medicações de fácil acesso e com um perfil de segurança maior como anti-histamínicos ou antidepressivos não apresentaram evidências suficientes de resposta que indiquem seu uso para tratamento da insônia primária. Já o antipsicótico atípico quetiapina, apesar de não ter apresentado dados positivos conclusivos, demonstrou dados promissores que indicam que possivelmente seria uma boa opção para substituição dos hipnóticos tradicionais. Contudo novos estudos ainda precisam ser conduzidos.

Outro ponto que deve ser destacado é que o acesso a medicamentos é particularmente relevante no âmbito da Atenção Primária à Saúde e a disponibilidade de tais insumos é fundamental e desafiadora para o acesso, principalmente quando se consideram sistemas universais com financiamento público (ROCHA, 2019). Dessa forma a disponibilização de medicações com eficácia comprovada para o tratamento de insônia na Atenção Básica, assim como a capacitação e aperfeiçoamento dos profissionais atuantes em tal nível de atenção torna-se instrumento importante no tratamento de pacientes insones.

Por fim, os pesquisadores perceberam que a pequena quantidade de estudos sobre o tema juntamente com a falta de resultados consistentes sobre a eficácia das medicações disponíveis na RENAME exigem uma urgente atualização da lista com a inserção de drogas novas e mais estudadas, pois como foi discutido, a insônia é um problema de saúde público que necessita ser tratado como prioridade.

## REFERÊNCIAS

- BACELAR, Andrea; PINTO JÚNIOR, Luciano Ribeiro. **Insônia: do diagnóstico ao tratamento. 1ª edição.** São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo, 2019.
- BAEZA, Fernanda Lucia Capitanio et al. **Telecondutas: Avaliação e Manejo da Insônia.** Porto Alegre-RS: Universidade Federal do rio Grande do Sul, 2018.
- BAKKER, Mette H.; HUGTENBURG, Jacqueline G.; SMITS, Marcel G.; VAN DER HORST, Henriëtte E.; SLOTTJE Pauline. **Off-label low dose amitriptyline for insomnia disorder: Patient-reported outcomes.** *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022; 1- 11.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME).** Brasília, 2022. 183p. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/rename/20210367-rename-2022\\_final.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/rename/20210367-rename-2022_final.pdf)>. Acesso em 20 jan. 2023.
- DA COSTA, Carlos André Ferreira et al. Uso indiscriminado dos benzodiazepínicos na sociedade moderna: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 6, p. 18067-18075, 2020.
- DARDER, Isabel Torrens et al. Primary care is the frontline for help-seeking insomnia patients. **European Journal of General Practice**, v. 27, n. 1, p. 286-293, 2021.
- FERNANDES, Regina Maria França. O sono normal. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 2, p. 157-168, 2006.
- FIRMINO, Karleyla Fassarela et al. Fatores associados ao uso de benzodiazepínicos no serviço municipal de saúde da cidade de Coronel Fabriciano, Minas Gerais, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 1223-1232, 2011.
- GALVÃO, Taís Freire; PANSANI, Thais de Souza Andrade; HARRAD, David. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 24, p. 335-342, 2015.
- HAYCOCK, Jenny et al. Primary care management of chronic insomnia: a qualitative analysis of the attitudes and experiences of Australian general practitioners. **BMC Family Practice**, v. 22, n. 1, p. 1-11, 2021.
- KALES, Anthony et al. Clonazepam: sleep laboratory study of efficacy and withdrawal. **Journal of clinical psychopharmacology**, 1991.
- KALES, Anthony et al. Diazepam: effects on sleep and withdrawal phenomena. **Journal of clinical psychopharmacology**, v. 8, n. 5, p. 340-346, 1988.
- KARSTEN, Julie et al. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: a randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. **Journal of Psychopharmacology**, v. 31, n. 3, p. 327-337, 2017.

KLINGMAN, Karen J.; SPREY, John. Insomnia disorder diagnosis and treatment patterns in primary care: A cross-sectional analysis of electronic medical records data. **Journal of the American Association of Nurse Practitioners**, v. 32, n. 2, p. 145-151, 2020.

LIMA, Giovanni Alexsander Silva. **Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e a incorporação de medicamentos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: um estudo transversal**. 2022. 47 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, 2022. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/xmlui/handle/11600/62724>. Acesso em: 19 jan. 2023.

MESQUITA, Natália Faria et al. A prevalência da Ansiedade em pacientes com Insônia: The prevalence of Anxiety in patients with Insomnia. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 4, p. 16860-16863, 2022.

MONTI, J. M. et al. Midazolam and sleep in insomniac patients. **British journal of clinical pharmacology**, v. 16, n. S1, p. 87S-88S, 1983.

MONTI, J. M. et al. The effect of midazolam on transient insomnia. **European journal of clinical pharmacology**, v. 44, n. 6, p. 525-527, 1993.

NALOTO, Daniele Cristina Comino et al. Prescrição de benzodiazepínicos para adultos e idosos de um ambulatório de saúde mental. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, p. 1267-1276, 2016.

NOWELL, Peter D. et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. **Jama**, v. 278, n. 24, p. 2170-2177, 1997.

REYNOLDS III, Charles F. et al. Paroxetine treatment of primary insomnia in older adults. **The American journal of geriatric psychiatry**, v. 14, n. 9, p. 803-807, 2006.

RIBEIRO, Nelson Ferreira. Tratamento da Insônia em Atenção Primária à Saúde. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 11, n. 38, p. 1-14, 2016.

RISBERG, Ann -Marie; RISBERG, Jarl; INGVAR, David H. Effects of promethazine on nocturnal sleep in normal man. **Psychopharmacologia**, v. 43, p. 279-284, 1975.

ROCHA, Wenderson Henrique. **Fatores que podem influenciar a disponibilidade dos medicamentos essenciais na atenção primária à saúde (APS) do sistema único de saúde (SUS)**. 2019. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/33783>. Acesso em: 19 jan. 2023.

TASSNIYOM, Kanida et al. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. **J Med Assoc Thai**, v. 93, n. 6, p. 729-34, 2010.

YAMAUTI, Sueli Miyuki; BONFIM, José Ruben de Alcântara; BARBERATO-FILHO, Silvio; LOPES, Luciane Cruz. **Essencialidade e racionalidade da relação nacional de medicamentos essenciais do Brasil**. *Ciência & saúde coletiva* [Internet]. 2017 Mar;22 (Ciênc. saúde coletiva, 2017 22(3)).