

FARMACOTERAPIA DA INSÔNIA: UMA REVISÃO DAS PRINCIPAIS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Ricardo Vieira Bittencourt¹, Victória Souza Marques¹, Fernanda Gouveia Melanias², Tarciany das Neves Pulcino², Julyana Eulália Pereira Pessoa³, Maria Eduarda Lapa Nogueira Lima³, Bruno Oliveira Góes³, Natália Caminha Freire de Albuquerque³, Jheniffer da Silva Oliveira⁴, Leticia Melo Guimarães Pinto⁵

REVISÃO

RESUMO

Introdução: A insônia é um distúrbio do sono caracterizado pela dificuldade em iniciar ou manter o sono, ou ainda por uma qualidade de sono insatisfatória, apesar de condições adequadas para o descanso. A insônia pode ter implicações significativas na saúde geral e qualidade de vida do indivíduo, incluindo prejuízos cognitivos, emocionais e comportamentais. **Metodologia:** A revisão foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e no PubMed. Foram incluídos artigos originais disponíveis na íntegra e gratuitamente em português e inglês. A exclusão dos artigos foi feita a partir da leitura do título e do resumo, selecionando aqueles que se relacionavam ao objetivo. **Resultados:** Os benzodiazepínicos, agonistas dos receptores de melatonina, antagonistas dos receptores de histamina e antagonistas dos receptores de orexina/hipocretina representam categorias essenciais que oferecem abordagens terapêuticas variadas. A modulação seletiva de vias, como a ativação do receptor GABAA, o ajuste dos níveis de melatonina, a inibição da ação da histamina e o bloqueio dos receptores de orexina, evidenciam a eficácia desses fármacos em favorecer tanto o início quanto a manutenção do sono. **Conclusão:** Conclui-se que os avanços na farmacoterapia para o manejo da insônia refletem a diversificação de agentes terapêuticos com perfis farmacológicos específicos que visam distintas vias de regulação do sono.

Palavras-chave: insônia; ciclo sono-vigília; tratamento.

FARMACOTERAPIA DA INSÔNIA: UMA REVISÃO DAS PRINCIPAIS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

ABSTRACT

Introduction: Insomnia is a sleep disorder characterized by difficulty initiating or maintaining sleep, or by poor sleep quality despite adequate rest conditions. Insomnia can have significant implications for an individual's overall health and quality of life, including cognitive, emotional, and behavioral impairments. **Methodology:** The review was conducted in the Virtual Health Library (BVS) and PubMed. Original articles available in full and free of charge in Portuguese and English were included. Articles were excluded after reading the title and abstract, selecting those that were related to the objective. **Results:** Benzodiazepines, melatonin receptor agonists, histamine receptor antagonists, and orexin/hypocretin receptor antagonists represent essential categories that offer varied therapeutic approaches. Selective modulation of pathways, such as activation of the GABAA receptor, adjustment of melatonin levels, inhibition of histamine action and blockade of orexin receptors, demonstrate the efficacy of these drugs in promoting both the onset and maintenance of sleep. **Conclusion:** It is concluded that advances in pharmacotherapy for the management of insomnia reflect the diversification of therapeutic agents with specific pharmacological profiles that target different pathways of sleep regulation.

Keywords: insomnia; sleep-wake cycle; treatment.

Instituição afiliada – ¹Graduado em Medicina pela Faculdades Unidas do Norte de Minas. ²Graduando em Medicina pelo Centro de Estudos Superiores de Maceió. ³Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda. ⁴Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro. ⁵Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Maceió.

Dados da publicação: Artigo publicado em Setembro de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.239>

Autor **correspondente:** *Ricardo* *Vieira* *Bittencourt*
(ricardo.vbittencourt@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 INTRODUÇÃO

A insônia é um dos distúrbios do sono mais comum, tendo um impacto significativo não apenas nos sistemas de saúde, mas também nas populações vulneráveis, não só nos Estados Unidos, mas também em outros países, incluindo o Brasil. Nos Estados Unidos, os custos diretos e indiretos relacionados à insônia ultrapassam US\$ 100 bilhões por ano. No Brasil, apesar de não se falar muito sobre a magnitude financeira, o impacto na saúde pública é evidente, especialmente devido à ligação entre a insônia e várias comorbidades., como depressão, hipertensão e doenças cardíacas (Wickwire et al., 2016).

Estudos indicam que a falta de sono atinge aproximadamente de 30% a 50% dos habitantes do Brasil, com uma maior incidência em mulheres e idosos. Neste sentido, os problemas relacionados ao sono, como a insônia, têm levado cada vez mais pessoas a buscar ajuda nos serviços de saúde, especialmente nas áreas de atenção primária e emergência psiquiátrica. O aumento da urbanização, o estresse elevado e a exposição a fatores de risco, como o uso excessivo de aparelhos eletrônicos e a desregulação dos hábitos alimentares, são possíveis causadores do crescimento dos índices de insônia na população urbana do Brasil (Gonçalves et al., 2021; Pires et al., 2017).

No que diz respeito ao diagnóstico, a falta de sono é definida por problemas para iniciar ou manter o sono, juntamente com o despertar prematuro, causando impacto nas atividades diárias. Essas diretrizes, de acordo com o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), englobam a existência de prejuízo funcional durante o dia, como cansaço, alterações de humor e dificuldades de concentração. No Brasil, esses critérios diagnósticos acompanham as orientações internacionais, porém existem diferenças em relação ao tratamento na atenção básica (American Psychiatric Association, 2013).

Pesquisas de saúde pública do país revelam que a insônia prolongada está comumente ligada a problemas de saúde mental, como distúrbios de ansiedade e depressão, e também pode aumentar o risco de desenvolver problemas cardíacos. O agravamento da insônia aguda para crônica acontece frequentemente devido à dificuldade das pessoas em lidar efetivamente com situações estressantes, sejam elas de natureza física ou psicológica, prolongando o ciclo de falta de sono. As dificuldades no tratamento da insônia no Brasil estão relacionadas à falta de especialistas em

medicina do sono e à pouca conexão entre os cuidados básicos e os especializados (Bittencourt et al., 2020).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma análise abrangente da literatura, que tem o objetivo de explorar a evolução de um determinado tema, sob uma perspectiva teórica ou contextual, através da avaliação e interpretação dos estudos científicos já realizados. Esta compilação de informações a partir da descrição de temas abrangentes auxilia na identificação de lacunas no conhecimento para fundamentar a condução de futuras pesquisas. Além disso, sua implementação pode ser realizada de maneira estruturada e com rigor metodológico.

Para isso, foram adotadas etapas específicas para a realização deste estudo. Inicialmente, foi crucial estabelecer o assunto e a questão a ser investigada. Em seguida, foram escolhidas as fontes de informações a serem pesquisadas, juntamente com os critérios para inclusão e exclusão dos estudos a serem analisados nesta revisão. Posteriormente, uma síntese das evidências foi preparada para compor esta revisão. A busca foi realizada em bases de dados como Scopus, PubMed® e Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Por meio da busca avançada, foi efetuado o levantamento de dados utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “insônia”, “sono-vigília” e “tratamento”. Este processo envolveu atividades de busca, identificação, fichamento de estudos, mapeamento e análise. As informações obtidas para a seleção dos artigos analisados neste estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão: tratar-se de um artigo original em língua inglesa, portuguesa ou espanhola, cujo objeto de estudo seja de interesse desta revisão, publicada nos últimos doze anos. Já os critérios de exclusão foram: artigos de revisão, tese ou dissertação, relato de experiência e artigo que, embora trate da temática, não tratasse de situações específicas relacionadas ao manejo nesses casos.

Os estudos foram submetidos a uma análise rigorosa, resultando em uma síntese de seus objetivos, resultados e conclusões, com o intuito de possibilitar uma comparação entre eles, a ser discutida nesta revisão. Foram identificados estudos nas bases de dados consultadas para esta revisão. Posteriormente, foram eliminadas as

duplicatas, sendo que os artigos restantes foram revisados os títulos e resumos dos estudos, resultando na seleção de artigos para a leitura integral. Destes, 9 apresentaram dados suficientes para atingir os objetivos desta revisão.

3 RESULTADOS

A atual geração de remédios aprovados para manejo da insônia apresenta uma variedade considerável de componentes que se distinguem em relação às suas propriedades farmacológicas e à maneira como são metabolizados pelo organismo. Comumente, esses medicamentos promoveram uma revolução e em termos de segurança e tolerabilidade quando comparados com os fármacos anteriormente prescritos para terapêutica da insônia, como os barbitúricos. Os remédios aceitos para o tratamento da insônia podem ser divididos em quatro categorias fundamentais em termos de como agem no organismo: os benzodiazepínicos, os agonistas dos receptores de melatonina, os antagonistas dos receptores de histamina e os antagonistas dos receptores de orexina/hipocretina. Alguns desses remédios podem melhorar o início do sono ou a qualidade do sono, enquanto outros apresentam benefícios em relação a ambos os aspectos, o que geralmente está alinhado com as suas características farmacológicas (Monti et al., 2013).

Os benzodiazepínicos estimulam o receptor GABA_A, atuando como modulador alostérico. Nesse sentido, esse principal receptor inibitório do sistema nervoso central possui um canal de íons cloreto e, ao se ligar ao GABA, permite a entrada de íons negativos na célula, levando à hiperpolarização da membrana celular e redução da atividade neural. São indicados para tratamento da insônia, especialmente quando acompanhada de dificuldade para dormir, dificuldades para manter o sono ou alta frequência de despertares noturnos. Comumente, os efeitos adversos desses medicamentos incluem sonolência, tontura, cefaleia, fadiga, amnésia e confusão (Goldschen-Ohn, 2022; Chapoutot et al., Bakker et al., 2023).

A melatonina é um dos principais hormônios relacionados ao sono, sendo, sendo produzida na glândula pineal, controlada pelo ritmo circadiano no núcleo supraquiasmático. Geralmente, os índices de melatonina são baixos durante o período diurno, aumentando gradualmente à medida que a hora de dormir se aproxima, mantendo-se estáveis durante a noite e diminuindo ao redor do amanhecer, hora típica de acordar. Logo, a elevação da melatonina reduz a estimulação e o estado de vigília,

permitindo que o impulso do sono homeostático ocorra sem oposição, contribuindo com o início do sono e regulação do ritmo circadiano (Sateia et al., 2017).

Adicionalmente, a histamina é um neurotransmissor essencial no sistema sono/vigília, sendo um hormônio sintetizado nos núcleos tuberomamílares hipotalâmicos. Os antagonistas do receptor H1 apresenta efeitos sedativos, sendo a doxepina um fármaco fortemente seletivo para o receptor H1. Durante o sono, os neurotransmissores de vigília estão geralmente inativos; no entanto, a histamina permanece ativa em certa medida, podendo ser bloqueada por medicamentos anti-histamínicos para causar um efeito sedativo em doses menores, especialmente no período terminal do sono, evitando principalmente despertares precoces (Krystal et al., 2013).

O sistema orexina/hipocretina é composto pelos neuropeptídeos orexina A e B e os receptores OX1R e OX2R. A porção lateral perifornical do hipotálamo têm projeções no cérebro e em diversos núcleos que liberam neurotransmissores promotores da vigília, resultando em um aumento e estabilização do estado de vigília. É interessante notar que a narcolepsia está relacionada à redução da atividade desse mecanismo. Atualmente, o único antagonista aprovado do receptor de orexina/hipocretina é o suvorexant, sendo recomendados para manejo da insônia, sendo contraindicada para pacientes com narcolepsia. Visto seu mecanismo, auxiliando no sono ao atenuar a estimulação central relacionada à orexina/hipocretina, atuando como um antagonista reversível dos OX1R e OX2R. Nesse sentido, visto sua ação direcionado a uma região específica da regulação do sono e vigília, há menores efeitos adversos no sistema nervoso central. Logo, a intervenção traz benefícios adicionais durante o dia, principalmente aqueles que apresentam sintomas de hiperestimulação (Sun et al., 2021; Duan et al., Mogavero et al., 2023).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que os avanços na farmacoterapia para o manejo da insônia refletem a diversificação de agentes terapêuticos com perfis farmacológicos específicos que visam distintas vias de regulação do sono. Cada classe de fármacos apresenta mecanismos de ação únicos que modulam receptores específicos envolvidos no ciclo sono-vigília, oferecendo alternativas terapêuticas eficazes e mais seguras em comparação aos medicamentos anteriormente prescritos, como os barbitúricos.

Benzodiazepínicos, agonistas dos receptores de melatonina, antagonistas dos receptores de histamina e antagonistas dos receptores de orexina/hipocretina são categorias fundamentais que proporcionam diferentes abordagens terapêuticas. Além disso, a modulação seletiva de vias como o receptor GABAA, os níveis de melatonina, a inibição da ação da histamina e a antagonização dos receptores de orexina destacam a capacidade desses medicamentos em promover tanto o início quanto a manutenção do sono. A especificidade farmacológica, aliada a um perfil de segurança aprimorado, permite um tratamento individualizado, minimizando efeitos adversos e otimizando a qualidade de vida dos pacientes que sofrem de insônia.

5 REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edition. 2013.

BAKKER, M. H. et al. Insomnia management in Dutch general practice: a routine care database study. **Scand J Prim Health Care**, v. 41, n. 3, p. 306-316, set. 2023.

BITTENCOURT, L. et al. O impacto dos distúrbios do sono na saúde pública no Brasil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 2020.

CHAPOUTOT, M. et al. Cognitive Behavioral Therapy and Acceptance and Commitment Therapy for the Discontinuation of Long-Term Benzodiazepine Use in Insomnia and Anxiety Disorders. **Int J Environ Res Public Health**, v. 18, n. 19, p. 10222, 28 set. 2021. Monti JM. The neurotransmitters of sleep and wake, a physiological reviews series. *Sleep Med Rev.* 2013;17:313–315.

DUAN, D. et al. Connecting insufficient sleep and insomnia with metabolic dysfunction. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1519, n. 1, p. 94-117, jan. 2023.

GOLDSCHEN-OHM, M. P. Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. **Biomolecules**, v. 12, n. 12, p. 1784, 30 nov. 2022.

GONÇALVES, M. et al. Distúrbios do sono na atenção primária à saúde. **Saúde em Debate**, 2021.

KRYSTAL, A. D.; RICHELSON, E.; ROTH, T. Review of the histamine system and the clinical effects of H1 antagonists: basis for a new model for understanding the effects of insomnia medications. **Sleep Med Rev**, v. 17, p. 263–272, 2013.

MOGAVERO, M. P. et al. Targeting Orexin Receptors for the Treatment of Insomnia: From Physiological Mechanisms to Current Clinical Evidence and Recommendations. **Nat Sci Sleep**, v. 15, p. 17-38, 22 jan. 2023.

PIRES, M. L. N. et al. Prevalência e fatores associados à insônia em uma amostra da população brasileira. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2017.

SATEIA, M. J.; BUYSSE, D. J.; KRYSTAL, A. D.; NEUBAUER, D. N.; HEALD, J. L. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline. **J Clin Sleep Med**, v. 13, p. 307–349, 2017.

SUN, Y.; TISDALE, R. K.; KILDUFF, T. S. Hypocretin/Orexin Receptor Pharmacology and Sleep Phases. **Front Neurol Neurosci**, v. 45, p. 22-37, 2021.

WICKWIRE, E. M. et al. Economic aspects of insomnia treatment: An estimate of the annual direct and indirect costs of insomnia in the United States. **Sleep**, 2016.