



Helena Filipa Bigares Grangeia

Análise Farmacológica e Terapêutica da Insónia: Uma Aproximação ao Tratamento com Melatonina

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Helena Filipa Bigares Grangeia

Análise Farmacológica e Terapêutica da Insónia: Uma Aproximação ao Tratamento com Melatonina

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Margarida Caramona e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS	2
ABREVIATURAS	3
RESUMO / ABSTRACT	4
INTRODUÇÃO.....	5
1. O SONO	6
2. INSÓNIA	7
2.1. CLASSIFICAÇÃO.....	7
2.2. EPIDEMIOLOGIA.....	8
2.3. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA.....	8
2.3.1. HIPEREXCITAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	9
2.3.2. GENÉTICA.....	9
3. ANÁLISE FARMACOLÓGICA	10
3.1. FÁRMACOS HIPNÓTICOS	10
3.1.1. BENZODIAZEPINAS E FÁMACOS ANÁLOGOS	10
3.1.2. ANTIDEPRESSORES	11
3.1.3. ANTIPSICÓTICOS	11
3.1.4. ANTI-HISTAMÍNICOS	12
3.1.5. ANTAGONISTAS DO RECETOR DA OREXINA.....	12
3.1.6. EXTRATOS DE PLANTAS.....	12
3.1.7. AGONISTAS DOS RECETORES DA MELATONINA	12
3.2. A MELATONINA ENQUANTO ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA EMERGENTE.....	13
3.2.1. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E FARMACOLÓGICA	13
3.2.1.1. MECANISMO DE AÇÃO	14
3.2.1.2. FARMACOCINÉTICA.....	16
3.2.2. MELATONINA: RELAÇÃO BENEFÍCIO / RISCO.....	17
3.2.3. FORMULAÇÕES COM MELATONINA	19

3.2.3.1. ENQUADRAMENTO LEGAL E REGULAMENTAR.....	19
3.2.3.2. <i>HEALTH CLAIMS</i> / ALEGAÇÕES DE SAÚDE AUTORIZADAS PELA EFSA	20
4. TERAPÊUTICA.....	21
5. A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA TERAPÊUTICA DA INSÓNIA.....	23
6. CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
ANEXOS	30
Anexo 1 PADRÃO FISIOLÓGICO DO SONO	30
Anexo 2 FÁRMACOS E SUSBTÂNCIAS SUSCETÍVEIS DE PRECIPITAR A INSÓNIA.....	30
Anexo 3 EXEMPLOS DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES COM MELATONINA COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL	31
Anexo 4 ALGORITMOS DE TRATAMENTO DA INSÓNIA	32
Anexo 5 RESULTADOS DA APLICAÇÃO DO ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI) AOS UTENTES DA FARMÁCIA LUCIANO & MATOS.....	35

ÍNDICE DE TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS

Tabela 1:	Modelo dos “3P de Spielman”.....	9
Tabela 2:	Características do hipnótico ideal.....	10
Tabela 3:	Atividade cronobiótica e hipnótica da melatonina.....	15
Tabela 4:	Alegações de saúde aprovadas para a melatonina.....	20
Gráfico 1:	Variações circadianas da temperatura corporal e dos níveis de melatonina e cortisol.....	6
Figura 1:	Mecanismo de síntese da melatonina endógena.....	14
Figura 2:	Possíveis vias celulares moduladas pela melatonina através do recetor MT1	15

ABREVIATURAS

AASM - *American Academy of Sleep Medicine*

AMPc - Adenosina monofosfato cíclico

APA - *American Psychiatric Association's*

ATP - Trifosfato de adenosina

BPA - *British Association for Psychopharmacology*
[Associação Britânica de Psicofarmacologia]

B/R - Benefício/Risco

BZD - Benzodiazepinas

CREB - *cAMP response element-binding protein*

CryI - gene *Cryptochrome I*

CYP1A - Citocromo P4501A

DGAV - Direção-Geral de Alimentação e
Veterinária

DSM - *Diagnostic and Statistical Manual on Mental
Disorders*

DSNA - Direção de Serviços de Nutrição e
Alimentação

EEG - Eletroencefalograma

EFSA - *European Food Safety Authority*

EMA - *European Medicines Agency* [Agência
Europeia do Medicamento]

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food & Drug Administration*

GABA - *Gamma-Amino Butyric Acid* [Ácido
Gama-Aminobutírico]

GMPc - Monofosfato cíclico de guanosina

GPCR - *G protein-coupled receptors* [Recetores
acoplados à proteína G]

ICD - *International Classification of Diseases*

ICSD - *International Classification of Sleep
Disorders*

ISRS - Inibidores seletivos da recaptção de
serotonina

IP₃ - *Inositol trisphosphate* [Trifosfato de inositol]

MEL - Melatonina

NREM - *Non-Rapid Eye-Movements*

NIH - *National Institutes of Health*

NSQ - Núcleo Supraquiasmático do Hipotálamo

OMS - Organização Mundial de Saúde

OX2R - Recetor da orexina-2

PerI - gene *Period I*

PKA - *Protein Kinase A* [Proteína Cinase A]

PKC - *Protein Kinase C* [Proteína Cinase C]

PLC - Fosfolipase C

PSQI - *Pittsburgh Sleep Quality Index* [Índice de
Qualidade de Sono de Pittsburgh]

PRM - *Prolonged released melatonin* [melatonina
de libertação prolongada]

REM - *Rapid-Eye Moviments*

SE - *Sleep Efficiency* [Eficiência do Sono]

SL - *Sleep Latency* [Latência do sono]

SQ - *Sleep Quality* [Qualidade do Sono]

SNC - Sistema Nervoso Central

SNS - Sistema Nacional de Saúde

TST - *Total Sleep Time* [Tempo total do sono]

t_{1/2} - Tempo de semi-vida

UE - União Europeia

WASO - *Wake After Sleep Onset* [Despertares
depois de iniciar o sono]

RESUMO / ABSTRACT

Atualmente a insônia é considerada o distúrbio do sono mais prevalente na população. É definida como a percepção subjetiva de dificuldade em iniciar, manter e/ou ter um sono de qualidade, que ocorre apesar de uma oportunidade adequada para dormir e que resulta num desempenho das funções diárias comprometido. O tratamento farmacológico da insônia geralmente envolve agonistas do recetor de GABA_A, tais como as benzodiazepinas e fármacos análogos (ex.: zolpidem). Recentemente têm emergido alternativas mais seguras para promover o sono que não envolvem diretamente a ligação aos recetores GABA, como a melatonina exógena. As propriedades da melatonina como reguladora do ciclo circadiano são bem conhecidas, já a evidência da sua eficácia no tratamento da insônia é menos patente. Em 2007 foi aprovado, na Europa, o único medicamento existente com melatonina para o tratamento da insônia primária. Para além deste, a melatonina só está disponível como suplemento alimentar, formulações que causam algumas dúvidas à comunidade científica sobre o seu controle de qualidade e uso adequado.

Palavras-Chave: Insônia, Recetores GABA_A, Melatonina Exógena, Suplementos Alimentares.

Nowadays insomnia is considered the most prevalent sleep disorder in the general population. It is defined as the subjective perception of difficulty with sleep initiation, duration, consolidation, or quality that occurs despite adequate opportunity for sleep and that results in some form of day impairment. Pharmacological treatment of insomnia usually involves agonists of the GABA_A receptor, such as benzodiazepines and analogue drugs (eg. zolpidem). Newer compounds to promote sleep that do not primarily involve manipulation of GABAergic systems have been recently emerge as safer alternatives, such as melatonin formulations. Melatonin proprieties to shift biological rhythms is well known, while the current evidence for melatonin for being effective in the treatment of insomnia is less persuasive. In 2007 it was approved in Europe, the only existing drug with melatonin for the treatment of primary insomnia. Apart from this, melatonin is only available as a dietary supplement which quality control and proper use cause some doubt in the scientific community.

Key Words: Insomnia, GABA_A Receptors, Exogenous Melatonin, Nutritional Supplement.

INTRODUÇÃO

A insônia é uma patologia muito prevalente com consequências físicas e mentais, que afetam o desempenho das tarefas diárias e a qualidade de vida. Dadas as grandes variações interindividuais no que respeita à necessidade de sono, não é fácil definir a presença de uma insônia. Neste sentido, é possível distinguir os ‘*short sleepers*’ e os ‘*long sleepers*’. Para os primeiros, um sono de 4 a 6 horas pode ser suficiente e representar uma carência de sono para os segundos. O critério que deve ser considerado é o relato de uma diminuição de rendimento e sensação de mal-estar após várias noites de insônia, em detrimento da duração do sono (GUIMARÃES, MOURA e SOARES, 2006).

A fisiopatologia exata da insônia é ainda pouco conhecida, no entanto sabe-se que o sono e a vigília são controlados fundamentalmente por mecanismos de ativação e inibição do sistema nervoso central que serão abordados nesta monografia. Este conhecimento, ainda que incompleto, tem permitido o desenvolvimento de múltiplos alvos terapêuticos no tratamento da insônia.

Os fármacos mais estudados e prescritos são as benzodiazepinas e análogos que atuam diretamente nos recetores GABA_A, reconhecidamente envolvidos na fisiologia do sono (ROTH, 2007). No entanto, os seus efeitos na alteração das características fisiológicas do sono, bem como os efeitos adversos associados principalmente a um uso crónico com descontinuação abrupta, têm originado a necessidade de analisar outros fármacos como alternativas terapêuticas para a insônia, como é o caso da melatonina. Neste sentido, será feita uma revisão dos fármacos atualmente usados na insônia bem como a terapêutica recomendada nas normas nacionais. Será explorada, com maior detalhe, a utilização da melatonina na insônia com referência às suas propriedades farmacológicas, formulações existentes e relação benefício/risco com base em evidências publicadas na literatura científica.

“Dormir é essencial para nos mantermos acordados.”

- Dr.ª Teresa Paiva

I. O SONO

O sono caracteriza-se por um abrandamento das atividades vitais e por uma diminuição da atividade de diversos órgãos e sistemas. Estudos eletrofisiológicos demonstraram que no sono normal se podem distinguir dois tipos fundamentais de sono: NREM (*Non-Rapid Eye-Movements*) e REM (*Rapid-Eye Moviments*) (Anexo I) (GUIMARÃES, MOURA e SOARES, 2006).

O ciclo sono-vigília resulta de um equilíbrio entre dois mecanismos de regulação, o ritmo circadiano (com relevância para o equilíbrio do cortisol e da melatonina) e a homeostasia (com incidência nos mecanismos de *feedback* negativo). Em ambos, a ação de neurotransmissores e hormonas endógenas que ativam ou inibem o sistema nervoso central (SNC) assume um papel fundamental. Os principais neurotransmissores excitatórios do SNC são a noradrenalina, serotonina, acetilcolina, dopamina e histamina e, o mais recentemente descoberto, a orexina. Os principais neurotransmissores inibidores do SNC associados à indução do sono são o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a adenosina. Farmacologicamente, é possível limitar a ação dos neurotransmissores excitatórios bloqueando a sua ação pós-sináptica ou induzir a ação dos neurotransmissores inibitórios. Desta forma ocorre uma diminuição da excitação e/ou indução da inibição, respetivamente, com consequente indução e manutenção do sono (WILSON et al., 2010). As hormonas fundamentais que interferem na regulação do ciclo sono-vigília são a melatonina e o cortisol, que têm efeitos contrários ao induzir o sono e a vigília, respetivamente. Também a temperatura corporal tem influência neste ciclo. No gráfico seguinte indicam-se as variações fisiológicas de temperatura, cortisol e melatonina durante um ciclo sono-vigília normal, sendo que a função da melatonina será posteriormente detalhada.

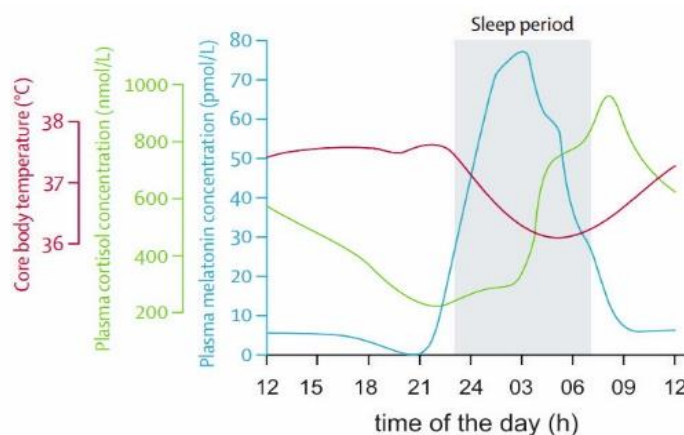


GRÁFICO 1 | Variações circadianas da temperatura corporal e dos níveis de cortisol e melatonina. Fonte: (HICKIE e ROGERS, 2011).

2. INSÓNIA

O termo insónia refere-se a uma condição caracterizada por dificuldade em iniciar e/ou manter o sono, em consequência da qual a qualidade do desempenho das tarefas diárias é significativamente afetada (EDINGER, KRYGER e ROTH, 2014). A insónia pode ocorrer como um sintoma ou uma doença isolada, pelo que a comunidade científica tem tido dificuldade em estabelecer uma definição e classificação consensual da mesma. No entanto, o que a torna ainda mais difícil de descrever é que mesmo ao surgir como um sintoma de outra doença, é possível que a insónia se torne gradualmente uma patologia independente. Uma vez considerada como patologia apresenta-se heterogénea, podendo apresentar etiologia e duração variadas (LICHSTEIN *et al.*, 2011). Estes aspetos serão seguidamente considerados, bem como referidas breves considerações à epidemiologia e fisiopatologia da insónia.

2.1. CLASSIFICAÇÃO

No sentido de melhor diagnosticar e tratar a insónia, várias organizações têm desenvolvido sistemas de classificação da insónia, referindo-se os três principais: o *International Classification of Diseases (ICD)*, definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS); o *International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*, da autoria da *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* e o *Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders (DSM)* da *American Psychiatric Association's (APA)*. Os anteriores sistemas de classificação diferem nos tipos de insónia considerados, no entanto, tem sido transversal, em anteriores redações, a classificação em “insónia primária” e “insónia secundária”. O termo “insónia primária” tem sido aplicado para descrever uma forma de insónia que existe como uma perturbação do sono isolada, sem outras condições clínicas subjacentes. Já o termo “insónia secundária” considera a insónia como sintoma de uma condição patológica pré-existente (EDINGER *et al.*, 2014). Ao longo do tempo, constatou-se que esta última designação pode originar uma desvalorização da necessidade de tratamento. Assim, em 2005 o *National Institutes of Health (NIH)*, através do *Consensus statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults*, recomendou a substituição do termo “insónia secundária” para “insónia comórbida”, com o intuito de evitar a relativização do problema que frequentemente se verificava. As doenças frequentemente associadas à insónia incluem outras perturbações do sono (ex.: perturbações do ritmo circadiano, síndrome das pernas inquietas, apneia do sono), as

doenças psiquiátricas (ex.: depressão, doença de Alzheimer, autismo) doenças cardiopulmonares e doenças com dor crônica associada (doenças musculoesqueléticas como a artrite reumatoide ou dor lombar) (NIH, 2005).

As mais recentes edições do DSM e do ICSD (DSM-5 e ICSD-3, respetivamente) eliminam já a distinção entre insônia primária e secundária em detrimento de um diagnóstico único de insônia que pode ser aplicado a todos os indivíduos com insônia, quer apresentem ou não patologias disruptivas do sono. Não quer isto dizer que não sejam considerados diagnósticos diferenciais de insônia, mas desvalorizam a necessidade inicial de aferir a relação causa/efeito entre a insônia e outras doenças, simplificando assim o processo global de diagnóstico (EDINGER *et al.*, 2014).

2.2. EPIDEMIOLOGIA

As principais características epidemiológicas analisadas pelos diferentes estudos focam-se na prevalência da insônia por sexo e idade (LICHSTEIN *et al.*, 2011). Esta perturbação do sono é mais prevalente no sexo feminino do que no masculino. A prevalência da depressão nas mulheres, bem como as alterações hormonais inerentes à menopausa estão entre as causas que sugerem esta diferença (BASTA *et al.*, 2007). No entanto, em ambos os géneros a propensão para desenvolver insônia aumenta inevitavelmente com a idade, relacionado com as doenças disruptivas do sono inerentes ao processo de envelhecimento (EDINGER *et al.*, 2014) mas também com o decréscimo natural da produção endógena de melatonina (WILSON *et al.*, 2010). Este último efeito é também mais acentuado no sexo feminino (CAMPOS COSTA, NOGUEIRA CARVALHO e FERNANDES, 2013).

2.3. ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Muito sobre a etiologia e fisiopatologia da insônia permanece ainda por esclarecer. Neste sentido, têm surgido alguns modelos explicativos, como o modelo comportamental dos “3P de Spielman” que sugere a insônia como resultado de fatores predisponentes e precipitantes e que se torna crônica devido a fatores perpetuadores (EDINGER *et al.*, 2014).

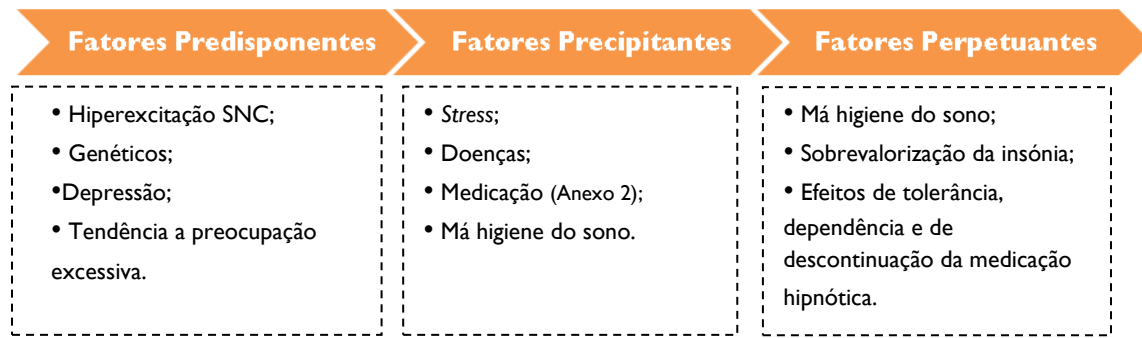


TABELA I | Modelo dos “3P de Spielman”. Fonte: adaptado de (EDINGER *et al.*, 2014).

2.3.1. HIPEREXCITAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Um dos pressupostos subjacentes a este e a outros modelos é que os indivíduos com insônia apresentam um estado de hiperexcitação do SNC (EDINGER *et al.*, 2014). A hiperexcitação do SNC é entendida como um estado de alerta anômalo que anula quer o sono normal, quer a excessiva sonolência diurna que seria de esperar com a insônia. Esta condição está associada a um estado de sobre ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal e do sistema nervoso simpático. O primeiro resulta no aumento da produção de cortisol e o segundo no aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Verificam-se também taxa metabólica basal, atividade eletroencefalográfica e temperatura corporal aumentadas. Apesar destas associações, a fisiopatologia exata da insônia continua a ser investigada (NAIMAN, 2012).

2.3.2. GENÉTICA

Apesar do estudo da hiperexcitação do SNC dominar os estudos da fisiopatologia da insônia, mais recentemente as anomalias genéticas têm sido consideradas como fator predisponente, constituindo uma possível explicação para a fisiopatologia da insônia. Por exemplo, as alterações na transcrição de “*clock genes*” implicados na manutenção do ciclo circadiano, como o *cryptochrome 1* (Cry1) e o *period 1* (Per1), podem também estar na origem desta patologia (JOHNSTON e SKENE, 2015).

Esta abordagem, sob o ponto de vista genético, introduz novas perspetivas sobre os processos biológicos como alvo para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da insônia (PERLIS, CORBITT e KLOSS, 2014).

3. ANÁLISE FARMACOLÓGICA

Atualmente existem várias opções farmacológicas com propriedades hipnóticas disponíveis para o tratamento da insônia. Um hipnótico facilita a indução e manutenção de um estado de sono que se assemelha ao padrão de sono fisiológico (Anexo 1) e permite que o indivíduo desperte facilmente de manhã (CHARNEY, MIHIC e HARRIS, 2006). Espera-se que um hipnótico melhore os seguintes parâmetros do sono: (1) latência do sono (tempo até adormecer) (SL); (2) duração total do sono (TST); (3) despertares depois de iniciar o sono (WASO); (4) eficiência do sono (tempo passado a dormir/ tempo passado na cama) (SE) e (5) qualidade do sono (SQ) (WILSON *et al.*, 2010). Deve ser considerado o hipnótico mais adequado tendo em conta os parâmetros do sono que este melhora e a adequação às queixas individuais. Estas e outras características do hipnótico ideal são referidas a seguir.

HIPNÓTICO IDEAL	<ul style="list-style-type: none"> • Absorção rápida; • Rápida indução do sono; • Ação na manutenção do sono; • Sem efeitos residuais; • Mecanismo de ação específico; • Sem tolerância e dependência; • Não altera o padrão fisiológico do sono; 	<ul style="list-style-type: none"> • Sem “insônia rebound”; • Sem ataxia; • Sem interação com outros fármacos ou álcool; • Sem depressão respiratória; • Não afeta a memória.
------------------------	--	--

TABELA 2 | Características do hipnótico ideal. Fonte: Adaptado de (WILSON *et al.*, 2010).

Destacam-se como riscos mais comuns do tratamento com hipnóticos a tolerância, dependência e “insônia rebound”. A tolerância indica a necessidade de aumentar progressivamente a dose para obter o efeito hipnótico, com inerente dependência do tratamento. A “insônia rebound”, ou síndrome de abstinência, é definida como um agravamento transitório dos parâmetros do sono relativamente à condição pré-tratamento, podendo ocorrer na sequência da descontinuação abrupta do fármaco hipnótico (HAJAK, LEMME e ZISAPPEL, 2015). A investigação de fármacos hipnóticos que não apresentem estes efeitos, como é o caso da melatonina, tem constituído uma crescente prioridade.

3.1. FÁRMACOS HIPNÓTICOS

3.1.1. BENZODIAZEPINAS E FÁRMACOS ANÁLOGOS

Introduzidas nos anos 60, as benzodiazepinas (BZD) representam os fármacos mais usados no tratamento da insônia. As BZD são agonistas dos recetores GABA_A (subunidades alfa 1, 2, 3 e 5), pelo que provocam diminuição da excitação do SNC com consequente facilitação do início e manutenção do sono. Apesar de eficazes na indução e manutenção do

sono, as BZD estão também associadas aos efeitos mencionados de tolerância, dependência física e psíquica, “insônia rebound” e ao efeito de depressão residual no dia seguinte (“efeito de ressaca”) (BAGLIONI *et al.*, 2013). Neste grupo a propriedade farmacocinética que difere substancialmente é o tempo de semivida ($t_{1/2}$) (ROTH e ROEHRS, 2010), pelo que devem ser consideradas as BZD mais adequadas tendo em consideração, por exemplo, as características da insônia e a idade do indivíduo. As BZD melhoram todos os parâmetros do sono, com exceção, por vezes, da qualidade de sono reportada. No entanto, é frequentemente referido que estas alteram a fisiologia do sono por diminuírem a fase REM (SCHEER *et al.*, 2012). Mais recentemente surgiram os fármacos análogos das BZD, quimicamente diferentes destas mas que atuam no mesmo recetor ($GABA_A$). Estes apresentam no entanto uma maior seletividade, ao terem afinidade de ligação específica para a subunidade alfa 1. Deste modo, tendem a ter menos efeitos adversos que as BZD (BAGLIONI *et al.*, 2013). Refira-se neste grupo a zopiclona e o zolpidem. Ambos têm uma curta duração de ação pelo que melhoram principalmente o parâmetro SOL (WILSON *et al.*, 2010).

3.1.2. ANTIDEPRESSORES

Os antidepressores são os fármacos mais prescritos como *off-label* para o tratamento da insônia (ROTH e ROEHRS, 2010). Refira-se os antidepressores tricíclicos como os fármacos mais usados nesse sentido, principalmente a amitriptilina, a mianserina, a trazodona e a mirtazapina (WILSON *et al.*, 2010), em doses inferiores à da terapêutica antidepressora. O maior problema destes fármacos é a falta de informação, relativa à dose, que apresente uma relação benefício/risco (B/R) favorável quando usados para tratar indivíduos sem patologia depressiva (ROTH e ROEHRS, 2010).

3.1.3. ANTIPSICÓTICOS

Estes fármacos não são recomendados para o tratamento da insônia, no entanto por vezes observa-se a prescrição de quetiapina, clozapina ou olanzapina, em baixas doses, para esse efeito. Os antipsicóticos funcionam como antagonistas do recetor dopaminérgico D2, diminuindo a sua ativação pela dopamina (WILSON *et al.*, 2010).

3.1.4. ANTI-HISTAMÍNICOS

Os anti-histamínicos de 1^a geração, como a doxilamina, são usados pelos seus efeitos secundários de sedação. No entanto, devido às propriedades anticolinérgicas o seu uso na insônia não é recomendado pelas *guidelines internacionais*, como é o caso da *guideline* da American Academy of Sleep (2008).

3.1.5. ANTAGONISTAS DO RECETOR DA OREXINA

A orexina A e B são neuropeptídeos secretados pelo hipotálamo com importância na regulação do ciclo sono/vigília, representando novas possíveis opções farmacológicas para o tratamento da insônia. A ligação destes compostos endógenos aos seus recetores promove excitação do SCN, pelo que têm sido desenvolvidos antagonistas para os mesmos que seletivamente induzam o sono. O *suvorexant* foi aprovado pela *Food & Drug Administration* (FDA) para o tratamento da insônia primária em agosto de 2014, pelo que é o primeiro fármaco deste grupo autorizado (BOSS e ROCH, 2015).

3.1.6. EXTRATOS DE PLANTAS

Refere-se como elemento representativo deste grupo o extrato de raiz de valeriana (*Valeriana officinalis* L). O efeito sedativo das preparações de raiz de valeriana, empiricamente conhecido há muito tempo, promove um efeito reduzido mas consistente na diminuição da SL e um aumento da SQ, manifestando, no entanto, efeitos inconsistentes na manutenção do sono (American Academy of Sleep Medicine, 2008). Este efeito resulta de interações com o sistema GABA, agonismo dos recetores da adenosina A1 e ligação aos recetores 5-HT_{1A} (INFARMED, [s.d.]

3.1.7. AGONISTAS DOS RECETORES DA MELATONINA

Os agonistas dos recetores da melatonina demonstram elevada afinidade para os recetores MT₁ e MT₂. Saliente-se neste grupo a melatonina exógena, a agomelatina, o ramelteon e o tasimelteon (JOHNSTON e SKENE, 2015). No âmbito deste grupo de fármacos será analisada a melatonina (MEL) exógena como opção farmacológica para a insônia.

3.2. A MELATONINA ENQUANTO ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA EMERGENTE

A MEL endógena (N-acetil-5-metoxitriptamina) é produzida principalmente na glândula pineal que desempenha um importante papel na regulação do ciclo sono-vigília. O núcleo supraquiasmático (SQN) do hipotálamo é responsável pela inibição ou estimulação desta glândula. Durante o dia, o SQN inibe a síntese de MEL, enquanto durante a noite desencadeia um potencial de ação que ativa a transcrição das enzimas responsáveis pela síntese da hormona na glândula pineal (TOSINI *et al.*, 2014). A MEL exógena é já largamente considerada uma opção farmacológica em perturbações de sono como as alterações do ritmo circadiano (jet-lag, síndrome do atraso ou avanço das fases do sono) bem como em várias patologias neurológicas (depressão) em que se verifica o decréscimo da hormona endógena.

Os efeitos da MEL foram assinalados pela primeira vez em 1917 no entanto, apenas foi isolada da glândula pineal em 1958 por Aaron Lerner (ZAWILSKA *et al.*, 2009). A administração da MEL exógena para perturbações do ritmo circadiano humano foi descrita na década de 80 por Arendt *et al.* (JOHNSTON e SKENE, 2015).

O único medicamento com MEL autorizado é o Circadin[®], uma formulação de 2 mg, de libertação prolongada, indicado “em monoterapia para o tratamento a curto prazo da insónia primária caracterizada por sono de má qualidade em doentes com idade igual ou superior a 55 anos” (EMA, 2009). Este medicamento, sujeito a receita médica, está comercializado na Europa e mais recentemente no Chile, tendo já recebido aprovação também na Coreia do Norte e África do Sul. Nos EUA, as formulações de MEL são categorizadas pela *Food & Drug Administration* (FDA) como suplementos alimentares, não sendo autorizado qualquer medicamento com este composto. As formulações de MEL disponíveis no mercado global são principalmente autorizadas como suplemento alimentar, reguladas na Europa pela *European Food Safety Authority* (EFSA) e Comissão Europeia e nos EUA pela FDA.

3.2.1. CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA E FARMACOLÓGICA

A MEL endógena é uma indolamina sintetizada a partir do L-triptofano da dieta que é convertido por processos de hidroxilação e descarboxilação em serotonina. Por sua vez, a serotonina é transformada em N-acetil-serotonina pela serotonina N-acetil-transferase (AANAT) e por fim, pela ação da hidroxí-indol-O-metil-transferase (HIOMT) origina a MEL (Fig.1). A produção de AANAT é estimulada durante a noite e resulta da ativação dos recetores alfa e beta adrenérgicos da glândula pineal pela noradrenalina, libertada dos

terminais simpáticos que enervam esta glândula. O efeito descrito ocorre por ação do NSQ na ausência de luz e é inibido durante o dia, como já referido. A presença de luz durante a noite, fármacos como os betabloqueadores (Anexo 2), patologias concomitantes como a depressão, bem como a carência de fatores nutricionais como o triptofano, a piridoxina e o folato, podem diminuir a síntese de melatonina (ARBOLEDAS *et al.*, 2014).

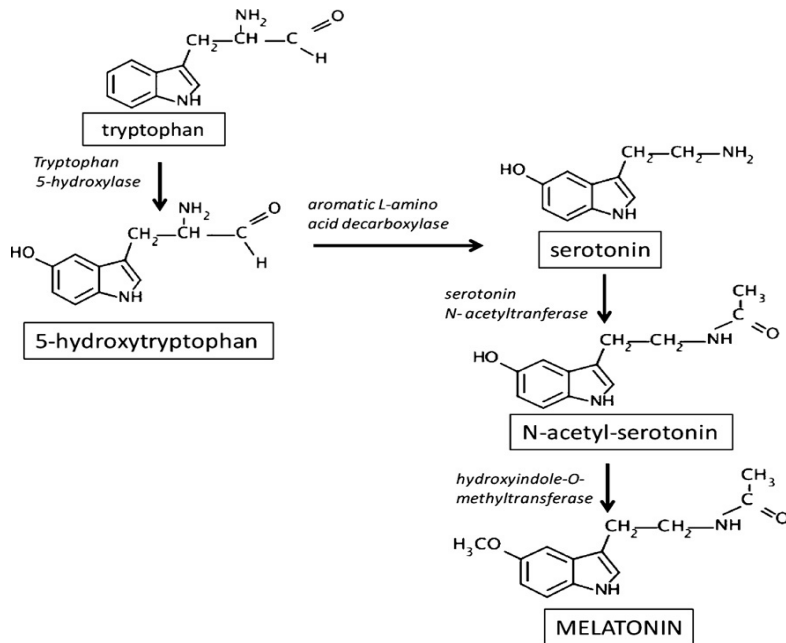


FIGURA 1 | Mecanismo de síntese da melatonina endógena. Fonte: (CARPIENTIERI *et al.*, 2012)

3.2.1.1. MECANISMO DE AÇÃO

A MEL tem vários locais de ligação específicos, alguns dos quais são identificados como recetores acoplados à proteína G (GPCR), localizados em tecidos centrais (hipotálamo) e periféricos (glândula adrenal, artérias, pulmões, fígado, rim, pele, intestino, linfócitos T e B) (ZHDANOVA, 2014). Os efeitos da MEL na regulação do ciclo sono-vigília e na indução do sono têm sido fundamentalmente atribuídos à ativação dos GPCR MT1 e MT2 presentes no NSQ do hipotálamo. Vários autores consideram que a ligação diferencial a cada um destes recetores parece responsável pelos efeitos cronobiótico e hipnótico da MEL (Tabela 3). No entanto, atualmente tem sido também considerado que possivelmente os dois recetores são complementares na promoção destes efeitos (ZAWILSKA *et al.*, 2009).

EFEITO CRONOBÍÓTICO	EFEITO HIPNÓTICO
<p>Facilita a sincronização do ritmo circadiano individual com o ciclo dia-noite natural.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modulação do fator de transcrição CREB; - Inibição da produção de cortisol; - Modulação da temperatura corporal. 	<p>Facilita a indução do sono essencialmente por mecanismos de diminuição da atividade do SNC.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Atividade GABAérgica indireta; - Hiperpolarização neuronal; - Inibição de vias celulares ativas no estado de vigília, dependentes de AMPc e GMPc.

TABELA 3 | Atividade cronobiótica e hipnótica da melatonina. Fonte: Adaptado de (FERGUSON, RAJARATNAM e DAWSON, 2010; ZAWILSKA *et al.*, 2009).

A ativação dos recetores MT1 e MT2 inibe a enzima adenil-ciclase (ZAWILSKA *et al.*, 2009) que medeia a conversão do trifosfato de adenosina (ATP) em adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (Fig. 2). A diminuição da concentração de AMPc reduz a ativação da proteína cinase A (PKA), provocando a inativação de várias vias celulares responsáveis pelo estado de vigília. Ambos os recetores parecem interferir também na ativação da fosfolipase C (PLC) (COMAI e GOBBI, 2014) que origina acumulação de trifosfato de inositol (IP₃) no citosol e consequente elevação transitória da concentração de cálcio (SRINIVASAN *et al.*, 2009). Este último efeito ativa a proteína cinase C (PKC) (COMAI e GOBBI, 2014) (Fig. 2). Os efeitos descritos principalmente ao nível da PKA e da PKC modulam a atividade dos recetores GABA_A, amplamente distribuídos no NSQ (COMAI e GOBBI, 2014; MONTI, PANDI-PERUMAL e MOHLER, 2010).

Pensa-se que a ligação da MEL ao recetor MT1 promova a ativação dos canais de potássio (tipo Kir3) com aumento na condutância do potássio (Fig. 2) e subsequente hiperpolarização neuronal, efeito não mediado pelo recetor MT2 (ZAWILSKA *et al.*, 2009). Por fim, possivelmente também através do recetor MT1, a MEL diminui a produção e secreção de cortisol, ao inibir a secreção de corticotropina e da hormona adrenocorticotrópica (DUBOCOVICH *et al.*, 2010).

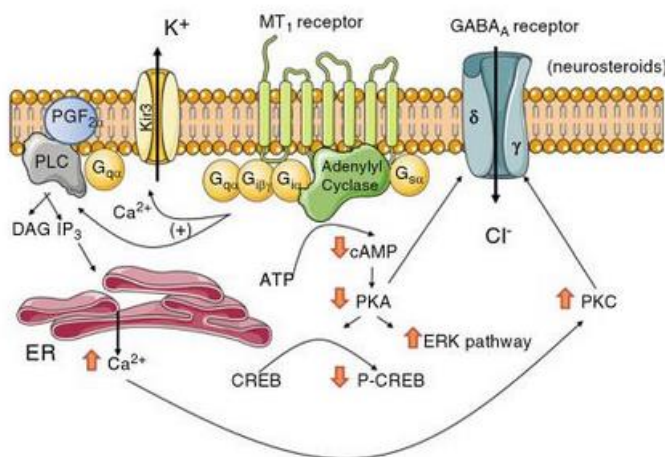


FIGURA 2 | Possíveis vias celulares moduladas pela melatonina através do recetor MT1. Fonte: (MONTI *et al.*, 2010)

Apesar de participarem em mecanismos celulares comuns, o recetor MT1 demonstra ter mais influência nos efeitos hipnóticos que o MT2, nomeadamente através da modulação GABAérgica indireta. No entanto, demonstra também um efeito cronobiótico ao modular, tal como o recetor MT2, a regulação do fator de transcrição CREB (*cAMP response element-binding protein*) (Fig. 2). Pensa-se que o CREB seja determinante para um mecanismo de expressão génica ainda não esclarecido, nomeadamente dos “*clock genes*” (Cyr1 e Per1), que contribui para a regulação do ritmo circadiano (LEE *et al.*, 2010).

O recetor MT2 parece ter uma influência mais significativa na regulação do fator CREB, contribuindo de forma mais acentuada para o efeito cronobiótico da MEL (MONTI *et al.*, 2010). Este difere do recetor MT1 por não exercer efeitos sobre os canais de potássio e inibir a guanil ciclase, diminuindo a produção de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc).

Para além da ação a nível dos recetores MT1 e MT2 do NSQ, também os efeitos periféricos da MEL, devido aos recetores localizados nas artérias, como o decréscimo da temperatura corporal e a vasodilatação periférica, sugerem contribuir para o seu efeito no sono (FERGUSON *et al.*, 2010; ZHDANOVA, 2014).

Apesar dos efeitos descritos, as consequências fisiológicas exatas da ativação dos recetores MT1 e MT2 ainda não estão completamente esclarecidas, pelo que este mecanismo continua a ser investigado (COMAI e GOBBI, 2014).

3.2.1.2. FARMACOCINÉTICA

Após administração oral, a MEL sofre um efeito de primeira passagem hepático significativo através do CYPIA (principalmente isoenzimas CYPIA1 e CYPIA2), originando a 6-sulfaoximelatonina, um metabolito inativo. Assim, as formas sublinguais e em *spray* resultam numa biodisponibilidade superior já que o efeito de primeira passagem hepático é reduzido. A eliminação do metabolito inativo da MEL é feita principalmente por excreção renal. O tempo médio de semivida ($t_{1/2}$) após administração oral é de apenas aproximadamente 45 minutos, pelo que o medicamento comercializado foi formulado sob a forma de libertação prolongada de modo a aproximar-se do perfil de concentração fisiológica de MEL (Gráfico 1).

A MEL exógena atravessa as barreiras hematoencefálica e placentária. Detetou-se também melatonina endógena no leite materno, pelo que se sugere que o mesmo aconteça com a MEL exógena. Desta forma, a utilização durante a gravidez e a amamentação não é recomendada (Elsevier’s Gold Standard Drug Database, 2015).

É sugerido que a melatonina exógena não altera significativamente a secreção de MEL pela glândula pineal. No entanto, a administração de elevadas doses de MEL demonstrou potencial para suprimir a expressão dos recetores da MEL, interferindo com algumas das funções desta hormona noutros tecidos (ZHDANOVA, 2014).

Os estudos realizados indicam que uma dose de MEL compreendida entre 0,3mg e 1mg produz concentrações no plasma semelhantes às fisiológicas, permitindo a diminuição da latência do sono (SL), aumento da SE e SQ quando administrados a indivíduos adultos saudáveis, à noite. No entanto, na maioria dos ensaios clínicos realizados indicam que são necessárias doses superiores de MEL, 2-6 mg, para obter esses efeitos (CARDINALI *et al.*, 2012). A adequação da dose de melatonina continua a ser objeto de estudo, nomeadamente para a população pediátrica.

3.2.2. MELATONINA: RELAÇÃO BENEFÍCIO / RISCO

Como benefícios principais dos fármacos utilizados na insónia considera-se a melhoria dos parâmetros de sono anteriormente referidos (WILSON *et al.*, 2010). Entre os principais riscos, principalmente das BZD e análogos, registam-se a depressão respiratória, os transtornos de memória posteriores à administração (amnésia anterógrada), a tolerância e dependência, a depressão residual observada durante a manhã (“efeito de ressaca”) e a “insónia rebound”.

Será considerada uma revisão global da relação benefício/risco (B/R) da MEL, considerando os aspetos descritos, bem como outros efeitos adversos significativos deste fármaco. Os resultados de ensaios clínicos indicam que os efeitos da MEL não resultam nos riscos acima elencados (WADE *et al.*, 2011; LEMOINE, GARFINKEL, LAUDON, *et al.*, 2011; WILSON *et al.*, 2010). Além disso, não foram registadas alterações significativas do padrão eletrofisiológico do sono, não inibindo ou encurtando, ao contrário de muitos hipnóticos, a fase REM do sono (ZHDANOVA, 2014). Como benefícios, pode-se indicar que a MEL provoca a diminuição da SL, do TST e da SQ (CARDINALI *et al.*, 2012). A MEL de libertação prolongada (PRM) diminui ainda o WASO, permitindo uma melhor manutenção do sono (ARBOLEDAS *et al.*, 2014). A sua descontinuação após o tratamento prolongado, não provoca aumentos transitórios da SL e diminuição do TST, ao contrário do que se verifica com a generalidade dos fármacos hipnóticos (WILSON *et al.*, 2010).

No sentido de melhor adequar esta relação B/R da MEL, serão a seguir considerados os grupos populacionais nos quais a utilização de MEL tem sido melhor fundamentada.

POPULAÇÃO COM IDADE IGUAL OU SUPERIOR A 55 ANOS

O único medicamento com MEL é indicado para a população em análise, num tratamento que não deve ultrapassar as 13 semanas. Os ensaios clínicos realizados demonstram que a PRM não está associada a “insónia *rebound*” ou outros efeitos de descontinuação após o tratamento (WADE et al., 2011). A incidência de outras reações adversas é diminuta e foram consideradas de baixa severidade (LEMOINE et al., 2007). As reações adversas mais frequentemente verificadas são a ocorrência de náuseas e tonturas, que raramente ocasionam a descontinuação do tratamento (HAJAK et al., 2015). A informação disponibilizada suporta um perfil de B/R positivo para a utilização de MEL nesta população (HAJAK et al., 2015).

Esta população é habitualmente consumidora de hipnóticos sedativos, como as BZD e análogos, e apesar da recomendação da toma destes fármacos não dever ultrapassar as 4 semanas, o uso crónico é frequentemente. Esta utilização indevida tem sido associada a consequências graves nesta faixa etária como as quedas, fraturas, confusão e diminuição da atividade cognitiva (CLAY et al., 2013). Entre as causas da cronicidade do uso está o facto de, ao suspender o tratamento, ocorrer “insónia *rebound*”, associada a uma descontinuação inapropriadamente realizada e/ou à dependência desta medicação (SCHEER et al., 2012). Neste caso, a MEL é sugerida como auxiliar eficaz no processo de descontinuação das BZD (GOLOMBEK et al., 2015; KUNZ et al., 2012), sendo uma opção importante a considerar dada a gravidade e prevalência deste uso crónico. Para além disso a MEL, ao contrário dos hipnóticos tradicionais, elimina a causa dos problemas de sono nesta população, por compensar o défice de MEL endógena inerente ao processo de envelhecimento (SCHEER et al., 2012). De acordo com a *British Association for Psychopharmacology* (BAP) a MEL é considerada a opção farmacológica de 1ª linha para o tratamento da insónia em indivíduos com mais de 55 anos.

CRIANÇAS E JOVENS

Apesar de não haver nenhum medicamento aprovado para esta população, o sucesso da administração de MEL em crianças e adolescentes, com maior evidência nos que apresentam problemas neurológicos, tem sido relatado na literatura científica. Refira-se neste sentido o uso em crianças e jovens com epilepsia, já que a MEL parece demonstrar propriedades anti convulsionantes, proporcionando um benefício adicional ao tratamento da insónia associada frequentemente a esta doença. No entanto, caso seja considerado um tratamento a longo prazo com MEL é importante considerar um ajuste da dose, já que é indicado que este pode afetar o desenvolvimento do sistema reprodutivo, por inibir a

secreção da hormona libertadora da gonadotrofina (GnRH) (ARBOLEDAS *et al.*, 2014; ZHDANOVA, 2014). Refira-se neste contexto que a EMA aprovou, em janeiro de 2015, um plano de investigação para uma formulação de PRM para uso pediátrico. A indicação terapêutica em estudo é o tratamento da insónia em crianças com transtornos globais do desenvolvimento e doenças neuro genéticas, sendo a idade da população alvo compreendida entre os 2 e os 18 anos, exclusive (EMA, 2015).

A puberdade parece estar associada a uma redução significativa da biossíntese de MEL, pelo que é frequente ocorrer insónia nesta fase, sendo considerada adequada a administração de melatonina (ARBOLEDAS *et al.*, 2014).

3.2.3. FORMULAÇÕES COM MELATONINA

Como já referido, a administração de MEL para o tratamento de várias perturbações do ritmo circadiano tem sido amplamente descrita. Já as evidências para o seu uso na terapêutica da insónia primária tem sido menos considerada na literatura científica (FERGUSON *et al.*, 2010). Paradoxalmente, na Europa, a única indicação terapêutica aprovada pela EMA para a MEL exógena é a insónia primária. Além disso, o único medicamento que inclui MEL na sua composição tem a indicação de utilização apenas em indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos, pelo que um uso em outras faixas etárias é considerado *off-label*. Por outro lado, as formulações de MEL registadas como suplementos alimentares são uma alternativa que permite o tratamento com este composto. A regulamentação destes produtos causa no entanto algumas preocupações à comunidade científica.

3.2.3.1. ENQUADRAMENTO LEGAL E REGULAMENTAR

Em Portugal, a Autoridade Competente responsável pelas questões inerentes aos suplementos alimentares é a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), especificamente a Direção de Serviços de Nutrição e Alimentação (DSNA) que transpõem e adequa a nível nacional as recomendações da *European Food Safety Authority* (EFSA) e da Comissão Europeia.

O Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho, que transpõe a Diretiva 2002/46/CE, de 10 de junho, define os suplementos alimentares como “géneros alimentícios que (...) se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal não devendo ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado (...)”. Neste sentido, não podem ser atribuídas propriedades profiláticas, de tratamento ou cura de doenças nos seres

humanos, nem fazer referência às mesmas, como acontece nos medicamentos. Uma formulação que contenha MEL pode ser autorizada como suplemento alimentar desde que o teor deste composto seja inferior ao existente em medicamentos autorizados. Nestes casos é considerado que o produto apresenta um efeito benéfico mas não atividade farmacológica. O medicamento Circadin® com 2 mg de MEL, tem desde Junho de 2007, uma Autorização de Introdução no Mercado válida para toda a União Europeia (EU). Neste sentido, na EU podem ser permitidas como suplementos alimentares formulações que contenham teor de MEL inferior a 2 mg (Anexo 3).

3.2.3.2. HEALTH CLAIMS / ALEGAÇÕES DE SAÚDE AUTORIZADAS PELA EFSA

Como referido, os suplementos alimentares não podem alegar ou sugerir propriedades profiláticas, de tratamento ou cura de doenças nos seres humanos, na sua rotulagem, apresentação e publicidade. No entanto, é possível incluir algumas alegações de saúde na rotulagem, desde que obedeçam a um conjunto de condições. Considera-se uma “alegação de saúde”, uma proposição fundamentada que “declare, sugira ou implique a existência de uma relação entre uma categoria de alimentos, um alimento ou um dos seus constituintes e a saúde” (UNIÃO EUROPEIA, 2006). A lista de alegações permitidas é estabelecida em Regulamento e disponibilizada *online* pela Comissão Europeia, referindo-se a seguir as respetivas à MEL.

NUTRIENTE, SUBSTÂNCIA, ALIMENTO OU CATEGORIA DE ALIMENTO	ALEGAÇÃO	CONDIÇÕES DE UTILIZAÇÃO DA ALEGAÇÃO
MELATONINA	A melatonina contribui para o alívio dos sintomas subjetivos da diferença horária .	A alegação só pode ser utilizada para alimentos que contenham pelo menos 0,5mg de melatonina por porção quantificada. Para poder ser feita a alegação, o consumidor deve receber a informação de que o efeito benéfico é obtido com um consumo mínimo de 0,5mg antes de se deitar no primeiro dia da viagem e após a chegada ao destino.
MELATONINA	A melatonina contribui para reduzir o tempo necessário para adormecer .	A alegação só pode ser utilizada para alimentos que contenham 1mg de melatonina por porção quantificada. Para poder ser feita a alegação, o consumidor deve receber informação de que o efeito benéfico é obtido consumindo 1mg de melatonina ao deitar.

TABELA 4 | Alegações de saúde aprovadas para a melatonina. Fonte: (UNIÃO EUROPEIA, 2012)

O recurso às formulações de MEL disponíveis no mercado na forma de suplementos alimentares gera alguma controvérsia. Apesar de estas estarem sujeitas aos requisitos anteriormente referidos, o processo de aprovação dos suplementos alimentares não é precedido de estudos que avaliam a sua eficácia, segurança e qualidade, contrariamente ao processo de aprovação dos medicamentos (Direção-Geral de Alimentação e Veterinária,

[s.d.]). Deste modo, sugere-se a necessidade de maior regulamentação das formulações de MEL (GOLOMBEK *et al.*, 2015).

4. TERAPÊUTICA

O conceito de terapêutica inclui as opções terapêuticas farmacológicas associadas a várias doses e esquemas (monoterapia ou associação de fármacos) de tratamento possíveis e/ou modificações de estilo de vida e medidas específicas (terapêutica não farmacológica). Neste sentido, serão analisadas conjuntamente as possibilidades de terapêutica da insónia consideradas nas seguintes Normas de Orientação Terapêutica nacionais:

- Norma da Direção- Geral de Saúde nº 055/2011 de 27/12/2011 atualizada a 21/01/2015: Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos;
- Norma da Ordem dos Farmacêuticos - Insónia Primária.

Estas normas pretendem fornecer uma melhor base para a decisão farmacoterapêutica, refletindo as mais recentes evidências científicas e considerando as relações B/R e custo/efetividade.

ANÁLISE COMPARATIVA DAS NORMAS DE ORIENTAÇÃO TERAPÊUTICA

Pontos convergentes

Ambas as normas indicam que o tratamento com fármacos hipnóticos deve ser feito com a dose mínima efetiva e preconizam um período de tratamento curto com fármacos hipnóticos, indicando que este nunca deve ultrapassar as 4 semanas (período de descontinuação incluído). As BZD são referidas em ambas as normas como opção principal para o tratamento da insónia, sendo indicada a seleção de BZD hipnóticas de ação curta /intermédia (brotizolam, clonaxepam, estazolam, lorazepam, loprazolam, temazepam, triazolam). Como fármaco análogo das BZD é recomendado o zolpidem. As normas referem ainda que os doentes devem ser informados dos objetivos terapêuticos e possíveis efeitos secundários, incluindo os problemas de dependência e tolerância associados às BZD e fármacos análogos.

A OF e a DGS indicam que deve ser referenciado para consulta de psiquiatria o doente com insónia que não obteve melhoria após o tratamento. Em certas situações, e após reavaliação em consulta especializada, poderá prolongar-se o período máximo de utilização (DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE, 2015; ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2011).

Pontos divergentes

TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA

De acordo com a norma da OF, deve ser sempre considerada uma intervenção psicológica e comportamental associada à terapêutica farmacológica, podendo esta ser usada isoladamente, em algumas situações, como é o caso da insónia transitória. Neste sentido, refere-se como terapêutica não farmacológica a modificação de estilos de vida (diminuição do stress, horários de sono bem estabelecidos, entre outros), a terapia cognitiva-comportamental (treino de relaxamento, controle de estímulos e restrição do sono) e a aplicação de medidas higiénicas do sono. Relativamente a estas últimas, destacam-se a evicção de estímulos luminosos meia hora antes de deitar, não dormir com luz no quarto e não consumir cafeína a partir do final da tarde.

A norma da DG não faz referência à terapêutica não farmacológica na insónia, contudo não deixa de ser oportuno uma breve nota sobre este facto para evitar procedimentos inapropriados.

TERAPÊUTICA FARMACOLÓGICA

A norma da OF indica uma terapêutica diferencial para a insónia em função da sua duração. Para a insónia transitória (dias) recomenda a apenas a terapêutica não farmacológica: modificação de estilos de vida e medidas higiénicas do sono. Já para a insónia subaguda (dias e semanas) é indicada terapia não farmacológica e, se não houver remissão de sintomas, sugere adicionar a terapia farmacológica com BZD ou fármacos não benzodiazepínicos como o zolpidem ou a MEL. Para a insónia crónica (igual ou superior a 1 mês) é indicada a terapêutica não farmacológica associada à terapêutica farmacológica. Esta última inclui os fármacos já referidos ou caso não haja remissão de sintomas pode ser considerado o tratamento com antidepressores em baixa dose, sendo indicados a amitriptilina (25 mg), mianserina (39 mg) e trazodona (50-150mg). Caso a insónia persista pode ser considerada a associação BZD/ antidepressores. Esta norma refere ainda a possibilidade de ser considerada terapêutica hipnótica intermitente em situações de insónia refratária ou associada a outras patologias (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2011). Esta terapêutica intermitente tem-se também revelado uma opção eficaz e mais segura no problema da terapêutica hipnótica de longa duração, sendo que demonstra uma redução dos efeitos adversos, da tolerância e sintomas de descontinuação do tratamento bem como dos custos da terapêutica (WILSON *et al.*, 2010).

A norma da DGS apenas refere o tratamento da insónia com BZD e fármacos análogos, não sugerindo a MEL como opção terapêutica.

5. A IMPORTÂNCIA DO FARMACÊUTICO NA TERAPÊUTICA DA INSÔNIA

O impacto que a insônia pode causar na produtividade diária e na qualidade de vida do indivíduo e o facto de o farmacêutico ser frequentemente o primeiro ponto contacto na abordagem da insônia, torna vital uma compreensão adequada da doença e da sua terapêutica por parte do mesmo. Não compete ao farmacêutico diagnosticar, no entanto pode numa abordagem inicial tentar perceber a origem e duração do problema. A presença de outras doenças pode ser a causa da insônia, como é o caso da depressão, e nestes casos o reencaminhamento para a consulta médica revela-se essencial. Também a duração da insônia relatada condiciona a atuação do farmacêutico, já que uma perturbação no sono prolongada é motivo de encaminhamento para consulta médica enquanto que a “dificuldade temporária em adormecer” é uma situação passível de automedicação sob indicação farmacêutica. Nesta última situação, e após considerar o perfil do utente, pode ponderar a terapêutica com melatonina, já que esta diminui a SL. Independentemente da situação, perante uma queixa de potencial insônia o farmacêutico deve sempre recomendar as medidas não farmacológicas, destacando-se a promoção de uma boa higiene do sono.

A monitorização da efetividade da terapêutica hipnótica já instituída deve também ser realizada pelo farmacêutico. Refira-se neste sentido que os idosos são especialmente sensíveis aos efeitos de medicamentos hipnóticos, como as BZD, sendo muito suscetíveis a reações adversas. É importante também que desencoraje e, sempre que possível, sinalize junto do médico a realização de terapêuticas hipnóticas de longa duração, especialmente nesta população. Em colaboração com o médico, deve educar os utentes no sentido de uma compreensão dos conceitos de tolerância, dependência e “insônia *rebound*”.

O farmacêutico deve ainda ter um papel crítico na elaboração ou modificação de orientações terapêuticas existentes de modo a contribuir para uma terapêutica da insônia mais segura, efetiva com menos custos, promovendo o conceito do uso racional do medicamento. A sua contribuição passa ainda pela participação ativa em estudos de desenvolvimento de novos fármacos e/ou estudos complementares de fármacos hipnóticos já existentes.

Existem ferramentas padronizadas de análise dos hábitos de sono e dos seus distúrbios que podem ser úteis à intervenção do farmacêutico na insônia, como é caso do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) que será a seguir explorado.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE SONO ATRAVÉS DO ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH

O PSQI é um questionário que avalia a qualidade subjetiva do sono e distúrbios no período de um mês precedente à aplicação do questionário (BUYSSE *et al.*, 1989). Com os resultados da aplicação do mesmo é assim possível identificar utentes com um baixo índice de qualidade do sono e perceber quais os parâmetros do sono a melhorar e, a partir daí, fazer o aconselhamento pertinente.

No âmbito do estágio curricular, realizado na Farmácia Luciano & Matos, considerei interessante a realização e respetiva inclusão, nesta monografia, dos resultados do PSQI realizado aos utentes da farmácia. Paralelamente à aplicação do PSQI foi registada a medicação hipnótica que o utente tomava, a que foi sugerida/solicitada na farmácia e outra medicação concomitante que poderia interferir com a insónia ou que sugerisse a existência de uma insónia comórbida (Anexo 5.E).

Os resultados deste estudo são analisados e discutidos de forma detalhada no Anexo 5. Muitos dos resultados do mesmo vêm reforçar as considerações abordadas nesta monografia. Refira-se os dados epidemiológicos obtidos, nomeadamente a prevalência de má qualidade do sono no género feminino e maioritariamente em faixas etárias elevadas. Também o uso crónico de BZD é evidenciado nestes resultados, bem como a potencialidade da MEL para a descontinuação efetiva deste tratamento e/ou uma alternativa para a terapêutica da insónia principalmente em idosos, crianças e adolescentes.

6. CONCLUSÃO

É importante reconhecer que a insónia é uma patologia subjetiva, uma vez que o seu diagnóstico se baseia frequentemente em observações clínicas em detrimento da medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos definidos. São atualmente reconhecidos vários modelos em que a insónia é considerada um distúrbio de hiperexcitabilidade do SNC que afeta o processo normal do sono. As alterações genéticas têm sido também analisadas como causa de alterações fisiológicas da insónia. No entanto, por ser uma patologia multifatorial não é ainda fácil estabelecer a sua etiologia e fisiopatologia exatas.

A terapêutica na insónia revela-se fundamental já que esta condição causa decréscimo da qualidade de vida, está associada a diminuição do rendimento de realização de tarefas diárias e resulta num risco aumentado de depressão, ansiedade e possíveis perturbações cardiovasculares, como a hipertensão (WILSON *et al.*, 2010). Os hipnóticos tradicionais,

como é o caso das benzodiazepinas, apesar de constituírem uma opção de tratamento de 1ª linha recomendada em *guidelines* de orientação terapêutica, têm sido associados a efeitos como a tolerância, dependência e “insónia rebound” após descontinuação. Estes efeitos originam muitas vezes a indevida utilização crónica. Na população idosa, a administração de MEL surge como uma forma eficaz de facilitar a descontinuação destes fármacos. Também a ausência dos efeitos referidos para as BZD faz da MEL uma opção farmacológica mais segura, nesta população (LEMOINE *et al.*, 2007). No entanto, atualmente, não se regista, surpreendentemente, prescrição médica significativa do único medicamento autorizado com MEL. Note-se que este medicamento não é participado em Portugal e tem um preço de venda ao público cerca de 10 vezes superior ao das BZD e fármacos análogos que apresentam elevadas percentagens de participação. Este facto representa um forte fator dissuasor da utilização de MEL quer para os prescritores quer para os doentes. Assim, a participação deste medicamento poderá contribuir para o aumento da sua prescrição e consequente redução da utilização de BZD em população com idade igual ou superior a 55 anos (CLAY *et al.*, 2013).

A melatonina apresenta já evidência científica da sua eficácia no tratamento da insónia na população com idade igual ou superior a 55 anos, em crianças com problemas neurológicos e em adolescentes. Estas populações apresentam a biossíntese de melatonina diminuída pelo que a administração exógena apresenta vantagens ao compensar esse défice. Muito há ainda a explorar no que concerne à utilização da melatonina em outras populações, como o caso de indivíduos adultos com patologias neurológicas, como a depressão, nas quais a administração desta hormona sugere ser promissora. Permanece ainda por esclarecer nestes casos de reduzida produção de MEL, a vantagem do tratamento contínuo relativamente ao preconizado atualmente limitado a 13 semanas.

A dose adequada a administrar contínua também a ser alvo de investigação, apesar de atualmente se considerar apropriada para o tratamento da insónia uma dose entre 1 e 2 mg de melatonina. Os suplementos alimentares com melatonina geram alguma preocupação junto dos profissionais de saúde no que concerne ao controlo da sua qualidade, pelo que sugere ser necessário um maior controlo das formulações com esta neuro-hormona.

O farmacêutico é dotado de capacidade para fazer uma avaliação benefício/risco de cada fármaco, tendo em conta o perfil do indivíduo, pelo que, em colaboração com outros profissionais de saúde, desempenha um papel essencial na monitorização e otimização da terapêutica da insónia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE - **Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults.** Journal of clinical sleep medicine: official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2008).

ARBOLEDAS, G. *et al.* - **Consenso sobre el uso de melatonina en niños y adolescentes con dificultades para iniciar el sueño.** Anales de pediatría (Barcelona, Spain: 2003). 2014).

BAGLIONI, C. *et al.* - **Future Directions in Insomnia Diagnosis and Treatment.** Em Encyclopedia of Sleep. [S.l.] : Elsevier, 2013. ISBN 9780123786111. p. 354–361.

BASTA, M. *et al.* - **Chronic insomnia and stress system.** Sleep medicine clinics. . ISSN 1556-407X. 2:2 (2007) 279–291. doi: 10.1016/j.jsmc.2007.04.002.

BOSS, C.; ROCH, C. - **Recent trends in orexin research-2010 to 2015.** Bioorganic & medicinal chemistry letters. . ISSN 1464-3405. 25:15 (2015) 2875–2887. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.05.012.

BUYSSE, D. J. *et al.* - **The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research.** Psychiatry Research. . ISSN 01651781. 28:2 (1989) 193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.

CAMPOS COSTA, I.; NOGUEIRA CARVALHO, H.; FERNANDES, L. - **Aging, circadian rhythms and depressive disorders: a review.** American journal of neurodegenerative disease. . ISSN 2165-591X. 2:4 (2013) 228–46.

CARDINALI, D. P. *et al.* - **Melatonin and its analogs in insomnia and depression.** Journal of pineal research. . ISSN 1600-079X. 52:4 (2012) 365–75. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00962.x.

CARPIENTIERI, A. *et al.* - **New perspectives in melatonin uses.** Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society. . ISSN 1096-1186. 65:4 (2012) 437–44. doi: 10.1016/j.phrs.2012.01.003.

CHARNEY, D. S.; MIHIC, J. S.; HARRIS, A. R. - **Hypnotics and sedatives.** Em The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11^a. ed. [S.l.] : McGraw-Hill, 2006. p. 422–425.

CLAY, E. *et al.* - **Contribution of prolonged-release melatonin and anti-benzodiazepine campaigns to the reduction of benzodiazepine and Z-drugs consumption in nine European countries.** European journal of clinical pharmacology. . ISSN 1432-1041. 69:4 (2013) 1–10. doi: 10.1007/s00228-012-1424-1.

COMAI, S.; GOBBI, G. - **Unveiling the role of melatonin MT2 receptors in sleep, anxiety and other neuropsychiatric diseases: a novel target in psychopharmacology.** Journal of psychiatry & neuroscience: JPN. . ISSN 1488-2434. 39:1 (2014) 6–21. doi: 10.1503/jpn.130009.

DIREÇÃO-GERAL DE ALIMENTAÇÃO E VETERINÁRIA - **Nutrição e Alimentação - Rotulagem e nutrição - Suplementos alimentares** [Em linha] [Consult. 20 ago. 2015]. Disponível em <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430>.

DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE - **Norma nº 055/2011 de 27/12/2011 - Tratamento Sintomático da Ansiedade e Insónia com Benzodiazepinas e Fármacos Análogos** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 23 ago. 2015]. Disponível em [www.url:file:///C:/Users/w7/Downloads/i020961\(4\).pdf](http://www.url:file:///C:/Users/w7/Downloads/i020961(4).pdf).

DUBOCOVICH, M. L. *et al.* - **International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors.** *Pharmacol Rev.* 2010) 370. doi: 10.1124/pr.110.002832.

EDINGER, J.; KRYGER, M.; ROTH, T. - **Insomnia.** Em **Atlas of Clinical Sleep Medicine.** 2ª. ed. [S.l.] : Elsevier Saunders, 2014. p. 148–158.

ELSEVIER'S GOLD STANDARD DRUG DATABASE - **Drug Monograph - Melatonin** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 24 ago. 2015]. Disponível em https://www.clinicalkey.com/#!/content/drug_monograph/6-s2.0-2220.

EMA - **Resumo das Características do Medicamento (RCM) - Circadin 2mg** [Em linha], atual. 2009. [Consult. 15 jul. 2015]. Disponível em [WWW:URL:http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf).

EMA - **European Medicines Agency decision P/0012/2015** [Em linha], atual. 2015. [Consult. 23 jul. 2015]. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PIP_decision/WC500183853.pdf.

FERGUSON, S. A.; RAJARATNAM, S. M.; DAWSON, D. - **Melatonin agonists and insomnia. Expert review of neurotherapeutics.** . ISSN 1744-8360. 10:2 (2010) 305–18. doi: 10.1586/ern.10.1.

GOLOMBEK, D. A. *et al.* - **Some implications of melatonin use in Chronopharmacology of insomnia.** *European journal of pharmacology.* . ISSN 1879-0712. 762:2015) 42–8. doi: 10.1016/j.ejphar.2015.05.032.

GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SOARES, P. S. - **Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas.** 5ª. ed. [S.l.] : Porto Editora, 2006

HAJAK, G.; LEMME, K.; ZISAPEL, N. - **Lasting treatment effects in a postmarketing surveillance study of prolonged-release melatonin.** *International clinical psychopharmacology.* . ISSN 1473-5857. 30:1 (2015) 36–42. doi: 10.1097/YIC.0000000000000046.

HICKIE, I. B.; ROGERS, N. L. - **Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression.** *Lancet (London, England).* . ISSN 1474-547X. 378:9791 (2011) 621–31. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60095-0.

INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Livetan 500mg** [Em linha] [Consult. 17 jul. 2015]. Disponível em http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37438&tipo_doc=rcm.

JOHNSTON, J. D.; SKENE, D. J. - **60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: Regulation of mammalian neuroendocrine physiology and rhythms by melatonin.** *The Journal of endocrinology.* . ISSN 1479-6805. 226:2 (2015) T187–98. doi: 10.1530/JOE-15-0119.

KUNZ, D. *et al.* - **Benzodiazepine discontinuation with prolonged-release melatonin: hints from a German longitudinal prescription database.** *Expert opinion on pharmacotherapy.* . ISSN 1744-7666. 13:1 (2012) 9–16. doi: 10.1517/14656566.2012.638284.

LEE, B. *et al.* - **CREB influences timing and entrainment of the SCN circadian clock.** *Journal of biological rhythms.* . ISSN 1552-4531. 25:6 (2010) 410–20. doi: 10.1177/0748730410381229.

LEMOINE, P. *et al.* - **Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects.** *Journal of sleep research.* . ISSN 0962-1105. 16:4 (2007) 372–80. doi: 10.1111/j.1365-2869.2007.00613.x.

LEMOINE, P. *et al.* - **Prolonged-release melatonin for insomnia - an open-label long-term study of efficacy, safety, and withdrawal.** *Therapeutics and clinical risk management.* . ISSN 1178-203X. 7:2011) 301–11. doi: 10.2147/TCRM.S23036.

LICHSTEIN, K. L. *et al.* - **Insomnia: Epidemiology and Risk Factors.** Em *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 5. ed. [S.l.] : Elsevier Saunders, 2011. p. 827–837.

MONTI, J. M.; PANDI-PERUMAL, S. R.; MOHLER, H. - **Melatonin and Sleep: Possible Involvement of GABAergic Mechanisms. Em GABA and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects.** 1ª. ed. [S.l.] : Springer Science & Business Media, 2010. ISBN 303460226X. p. 279–301.

NAIMAN, R. - **Insomnia.** Em *Integrative Medicine.* 3. ed. [S.l.] : Elsevier Saunders, 2012. p. 65–76.

NIH - **NIH State-of-the-Science Conference Statement on Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults** [Em linha], atual. 2005. [Consult. 6 ago. 2015]. Disponível em WWW:URL:<http://consensus.nih.gov/2005/insomniastatement.pdf>.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Normas de Orientação Terapêutica** [Em linha], atual. 2011. [Consult. 23 ago. 2015]. Disponível em http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Docs44.pdf.

PASCHON, V.; KIHARA, A. H.; CAMPOS, D. L. - **Sono. Nanocell News** | O jornal eletrônico do Instituto NANOCELL. 2014).

PERLIS, M. L.; CORBITT, C. B.; KLOSS, J. D. - **Insomnia research: 3Ps and beyond.** *Sleep medicine reviews.* . ISSN 1532-2955. 18:3 (2014) 191–3. doi: 10.1016/j.smrv.2014.01.003.

ROTH, T. - **A physiologic basis for the evolution of pharmacotherapy for insomnia.** *JOURNAL OF CLINICAL PSYCHIATRY.* . ISSN 0160-6689. 68:2007).

ROTH, T.; ROEHRS, T. - **Pharmacotherapy for Insomnia.** *Sleep Medicine Clinics.* . ISSN 1556407X. 5:4 (2010) 529–539. doi: 10.1016/j.jsmc.2010.09.002.

SCHEER, F. A. J. L. *et al.* - **Repeated melatonin supplementation improves sleep in hypertensive patients treated with beta-blockers: a randomized controlled trial.** *Sleep.* . ISSN 1550-9109. 35:10 (2012) 1395–402. doi: 10.5665/sleep.2122.

SRINIVASAN, V. *et al.* - **Melatonin and melatonergic drugs on sleep: possible mechanisms of action.** *The International journal of neuroscience.* . ISSN 1563-5279. 119:6 (2009) 821–46. doi: 10.1080/00207450802328607.

TOSINI, G. *et al.* - **Understanding melatonin receptor pharmacology: latest insights from mouse models, and their relevance to human disease.** *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology.* . ISSN 1521-1878. 36:8 (2014) 778–87. doi: 10.1002/bies.201400017.

UNIÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO (CE) No 1924/2006 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 20 de Dezembro de 2006 relativo às alegações nutricionais e de saúde sobre os alimentos.** Jornal Oficial da União Europeia L 404 de 30 de Dezembro de 2006. 2006) 8.

UNIÃO EUROPEIA - **REGULAMENTO (UE) No 432/2012 DA COMISSÃO de 16 de maio de 2012 que estabelece uma lista de alegações de saúde permitidas relativas a alimentos que não referem a redução de um risco de doença ou o desenvolvimento e a saúde das crianças.** Jornal Oficial da União Europeia. 2012) 22.

WADE, A. G. *et al.* - **Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response.** Current medical research and opinion. . ISSN 1473-4877. 27:1 (2011) 87–98. doi: 10.1185/03007995.2010.537317.

WILSON, S. J. *et al.* - **British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders.** Journal of psychopharmacology (Oxford, England). . ISSN 1461-7285. 24:11 (2010). doi: 10.1177/0269881110379307.

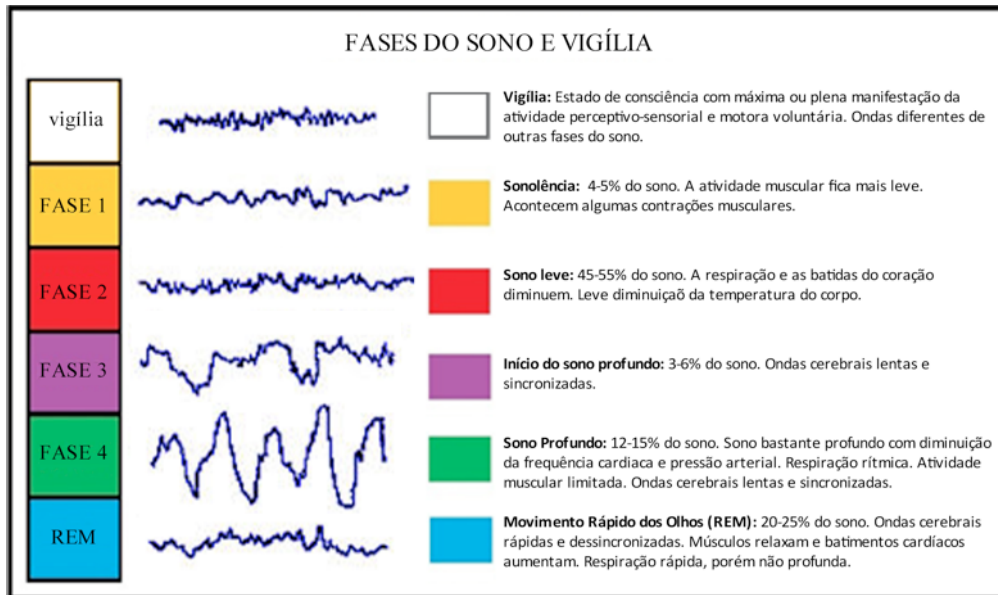
ZAWILSKA, J. B. *et al.* - **Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms.** Pharmacological reports: PR. . ISSN 1734-1140. 61:3 (2009) 383–410.

ZHDANOVA, I. V - **Melatonin.** Em **Encyclopedia of the Neurological Sciences** [Em linha]. 2ª ed. [S.l.] : Academic Press, 2014 [Consult. 19 ago. 2015]. Disponível em <https://books.google.com/books?id=hfjSVIWWiRUC&pgis=1>. ISBN 0123851580. p. 4740.

ANEXOS

Anexo I | PADRÃO FISIOLÓGICO DO SONO

Fonte: (PASCHON, KIHARA e CAMPOS, 2014)



No sono normal, os ciclos de NREM (média: 90 minutos) e de REM (média: 20 minutos) alternam, com durações de NREM e de REM, por noite, relativamente equilibradas, embora o período de NREM seja maior (GUIMARÃES *et al.*, 2006). Um fármaco hipnótico ideal não altera a fisiologia do sono.

Anexo 2 | FÁRMACOS E SUBSTÂNCIAS SUSCETÍVEIS DE PRECIPITAR A INSÔNIA

FÁRMACOS/ SUBSTÂNCIAS	AÇÃO
Inibidores da recaptção de serotonina (ISRS) (ex.: fluoxetina e paroxetina)	Aumento da SL e WASO. Redução na SE. Durante o curso do tratamento ou durante a descontinuação do tratamento (WILSON <i>et al.</i> , 2010).
Betabloqueadores (atenolol, metoprolol, propanolol) (SCHEER <i>et al.</i> , 2012)	Diminuem a condução simpática para a glândula pineal, diminuindo ou suprimindo a produção de MEL (SCHEER <i>et al.</i> , 2012).
Benzodiazepinas	Indução de “insônia rebound”, quando ocorre descontinuação abrupta (NAIMAN, 2012).
Cafeína	Bloqueia os recetores A2 da adenosina (neurotransmissor indutor do sono) (WILSON <i>et al.</i> , 2010).
Álcool	O consumo crônico interfere com os neurotransmissores envolvidos no mecanismo do sono (GABA), resultando numa excitação do SNC durante ou quando se cessa o consumo (NAIMAN, 2012).

Anexo 3 | EXEMPLOS DE SUPLEMENTOS ALIMENTARES COM MELATONINA COMERCIALIZADOS EM PORTUGAL



ANGELICALM®

Informação no rótulo:

- Suplemento alimentar à base de melatonina (1,99 mg), valeriana (40 mg) e passiflora (100mg). A melatonina ajuda a diminuir o tempo necessário para adormecer;

Spray

- 5 pulverizações na boca, de preferência na zona sublingual, antes de deitar.

Cápsulas

- 1 cápsula antes de deitar.



VALDISPERT NOITE®

Informação no rótulo:

- Suplemento alimentar à base de melatonina. A melatonina ajuda a diminuir o tempo necessário para conciliar o sono;
- 1 comprimido de libertação prolongada contém 1 mg de melatonina
- Tomar antes de deitar.



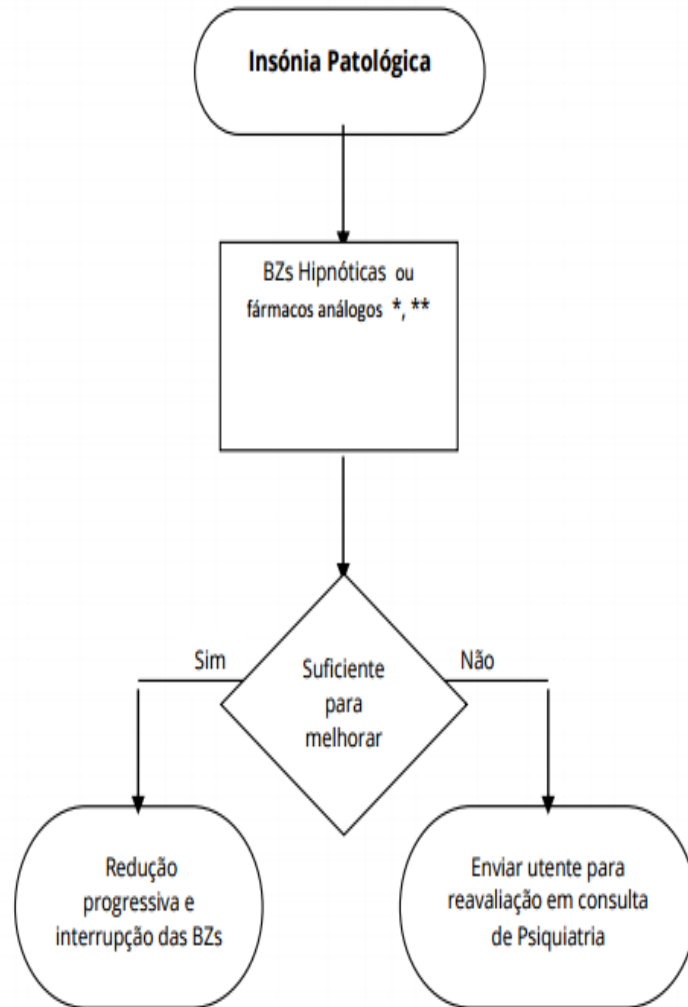
MELAMIL®

Informação no rótulo:

- Suplemento alimentar à base de melatonina. A melatonina ajuda a diminuir o tempo necessário para conciliar o sono;
- 4 gotas uma vez por dia;
- 4 gotas de Melamil® contém 1 mg de melatonina;
- Tomar 30 minutos antes de ir para a cama.

Anexo 4 | ALGORITMOS DE TRATAMENTO DA INSÓNIA

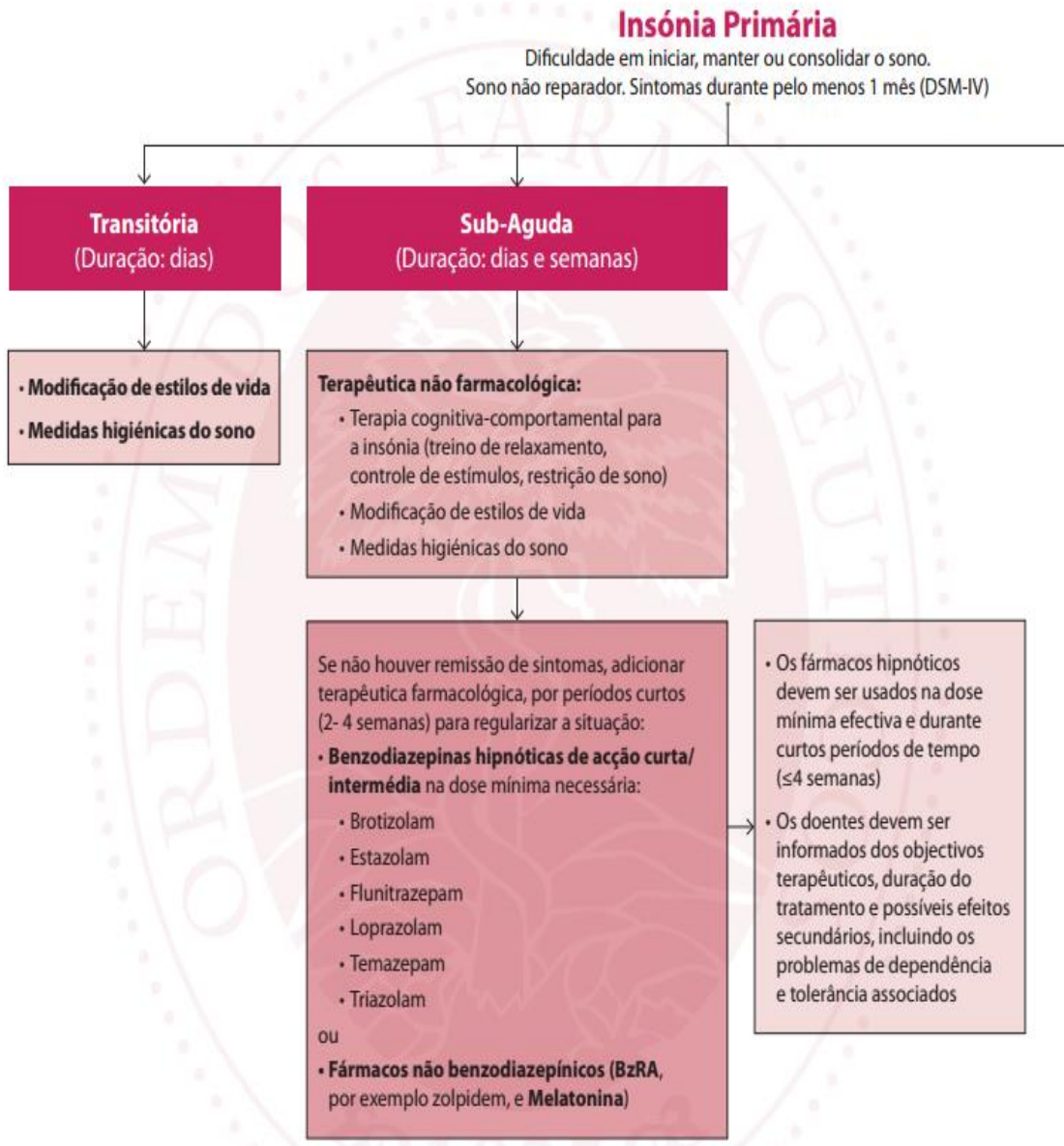
A. Algoritmo de tratamento da Insónia Patológica da DGS (DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE, 2015)



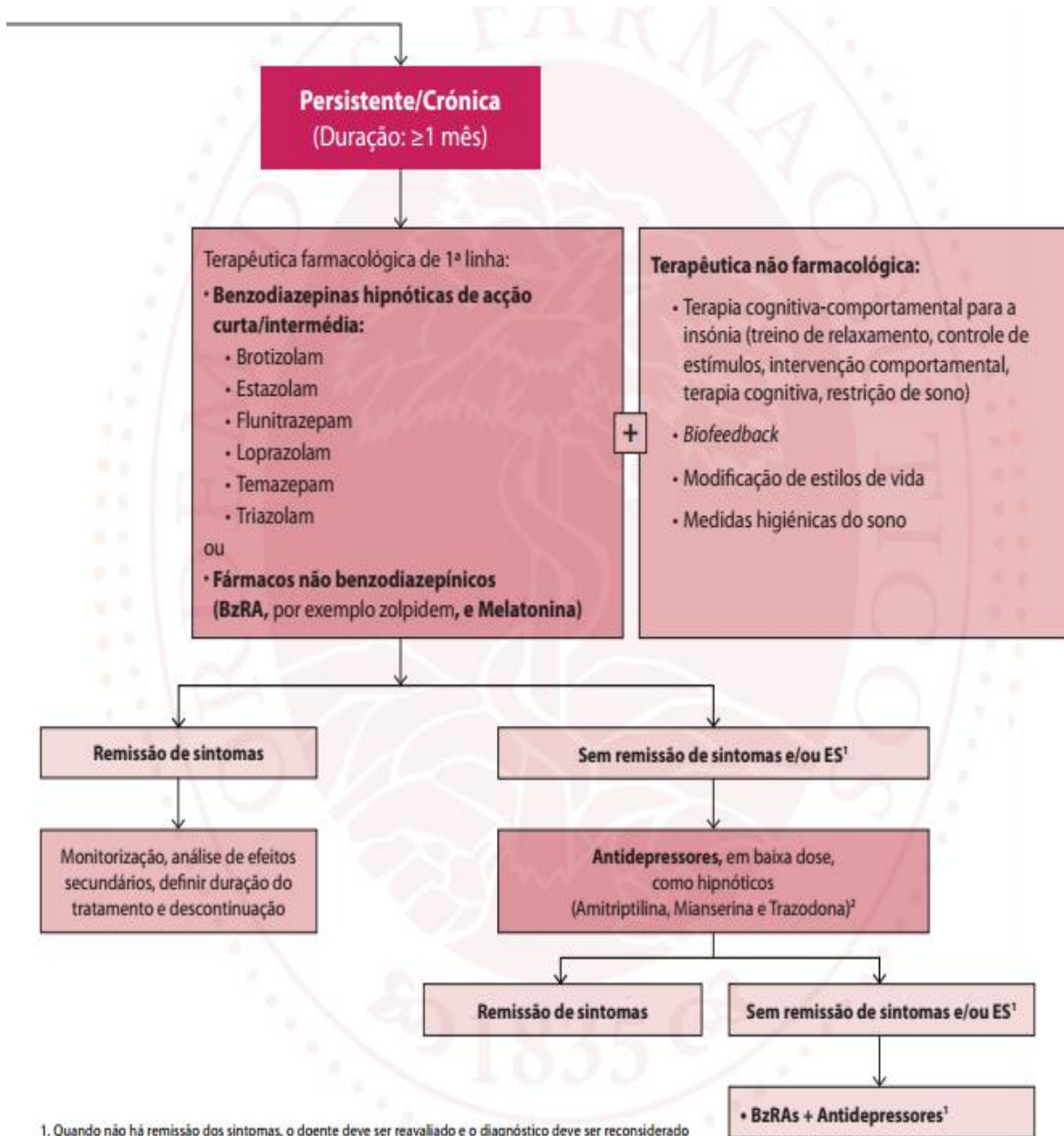
* Durante um período até 4 semanas, incluindo a fase de descontinuação.

** Em combinação com a terapêutica para a patologia de base caso tenha sido feito um diagnóstico de perturbação psicótica, afetiva ou de ansiedade

B. Algoritmo de tratamento da Insónia Primária da OF (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2011)



C. Algoritmo de tratamento da Insónia Primária da OF (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2011) (continuação)



1. Quando não há remissão dos sintomas, o doente deve ser reavaliado e o diagnóstico deve ser reconsiderado
 2. Trazodona (50-150mg), Amitriptilina (25mg) e Mianserina (39mg)

Anexo 5 | RESULTADOS DA APLICAÇÃO DO ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI) AOS UTENTES DA FARMÁCIA LUCIANO & MATOS

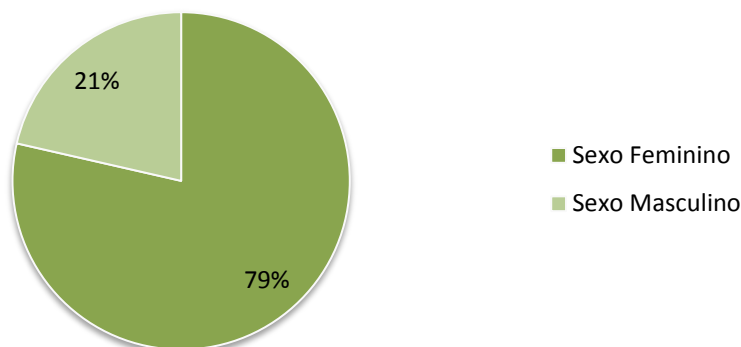
O Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) é um questionário que avalia a qualidade subjetiva do sono e distúrbios no período de um mês precedente à aplicação do questionário. É composto por dezanove perguntas que geram sete componentes de pontuação: (1) qualidade subjetiva do sono, (2) latência do sono, (3) duração do sono, (4) eficiência habitual do sono, (5) distúrbios do sono, (6) uso de medicação para dormir (7) disfunção diurna. A soma da pontuação para estas sete componentes superior ou igual a 5 indica uma má qualidade do sono. O PSQI pode ser usado tanto para avaliação inicial da qualidade de sono como para análise comparativa após iniciar a terapêutica (BUYSSE *et al.*, 1989).

A amostra incluiu 42 utentes da Farmácia Luciano & Matos, 33 do sexo feminino e 9 do sexo masculino. Os critérios de inclusão escolhidos foram a prescrição de um fármaco hipnótico e/ou utentes que se dirigiam à farmácia com queixas sugestivas de insónia.

O anonimato e a total confidencialidade das respostas foram garantidos, quer pela não identificação dos inquiridos, quer pelo tratamento dos dados de forma agregada.

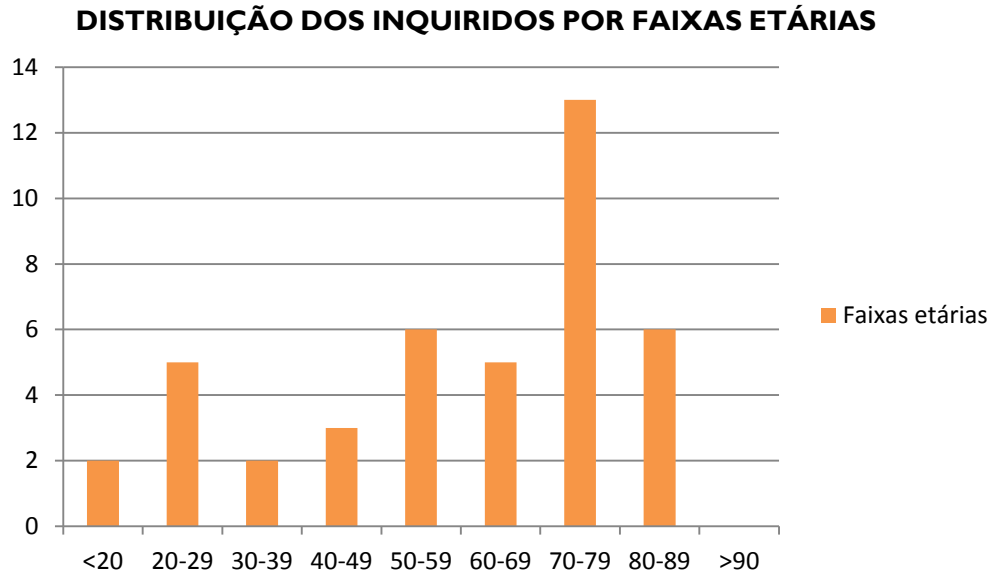
A. DISTRIBUIÇÃO DOS INQUIRIDOS POR SEXO (N=42)

Como expectável, a maioria dos inquiridos foi do sexo feminino (79%, N=33).

DISTRIBUIÇÃO DOS INQUIRIDOS POR SEXO

B. DISTRIBUIÇÃO DOS INQUIRIDOS POR FAIXAS ETÁRIAS (n=42)

Os participantes nesta ação tinham, em média, 58,76 anos (mín. 7; máx. 88), sendo que mais de 50% tinham idade compreendida entre os 50 e os 79 anos.



C. MODELO DO ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH

SONO

SERÁ QUE TEM UM SONO DE QUALIDADE?

Nome: Sexo: Idade:

As seguintes questões estão relacionadas apenas com os seus hábitos de sono durante o último mês. As suas respostas devem refletir fielmente o que ocorreu na maioria dos dias e noites do último mês. Por favor responda a todas as perguntas.

Durante o último mês

1. A que horas se deitou, em média, à noite? ____:____
2. Quanto tempo (minutos) demorou, em média, a adormecer? _____ minutos
3. A que horas, em média, acordou de manhã? ____:____
4. Quantas horas de sono por noite dormiu? _____ horas
5. Durante o último mês teve problemas em dormir por causa de:

	Nenhuma vez	Menos de 1 vez por semana	1 a 2 vezes por semana	3 ou mais vezes por semana
a) Demorar mais de 30 minutos para adormecer				
b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo				
c) Levantar-se para ir à casa de banho				
d) Ter dificuldade em respirar				
e) Tossir ou ressonar muito alto				
f) Sentir muito frio				
g) Sentir muito calor				
h) Ter pesadelos				
i) Sentir dores				
j) Outra razão _____				

6. Durante o mês passado, como classificaria a qualidade do seu sono?
Muito boa [] Boa [] Má [] Muito má []
7. Durante o último mês, tomou algum medicamento para dormir (receitado pelo médico, indicado por outra pessoa ou mesmo por sua conta)?
Nenhuma vez [] Menos de 1 vez por semana [] 1 a 2 vezes por semana [] Mais de 3 vezes por semana []
8. Durante o último mês, teve problemas em ficar acordado(a) enquanto conduzia, fazias as suas refeições ou participava de qualquer outra atividade social?
Nenhuma vez [] Menos de 1 vez por semana [] 1 a 2 vezes por semana [] Mais de 3 vezes por semana []
9. Durante o último mês, sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar as suas atividades diárias?
Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo [] Indisposição e falta de entusiasmo moderadas []
Indisposição e falta de entusiasmo pequenas [] Muita indisposição e falta de entusiasmo []

D. PONTUAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO APURADA ATRAVÉS DA APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE PITTSBURGH (N=42)

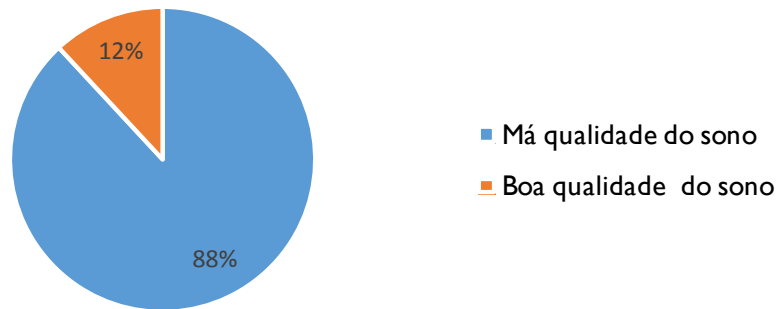
A soma da pontuação para as sete componentes quando igual ou superior a 5 indica uma má qualidade do sono. A pontuação das respostas é baseada numa escala de 0-3, na qual 3 reflete o extremo negativo.

O resultado obtido nos inquéritos realizados, traduzido nas componentes, encontra-se a seguir discriminado.

N° Inquérito	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3	Comp. 4	Comp. 5	Comp. 6	Comp. 7	SOMA
	qualidade subjetiva do sono	latência do sono	duração do sono	eficiência habitual do sono	distúrbios do sono	uso de medicação para dormir	disfunção diurna	
	#6 Score	#2 Score (?15min=0; 16-30 min=1; 31-60 min=2; >60 min=3) + #5a Score (if sum is equal 0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3)	#4 Score (>7=0; 6-7=1; 5-6=2; <5=3)	(total # of hours asleep)/(total # of hours in bed) x 100 >85%=0, 75%-84%=1, 65%-74%=2, <65%=3	Sum of Scores #5b to #5j (0=0; 1-9=1; 10-18=2; 19-27=3)	#7Score	#8 Score + #9 Score (0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3)	
1	2	0	2	3	1	0	1	9
2	1	0	0	0	1	0	1	3
3	2	0	2	3	2	1	1	11
4	2	3	2	2	1	1	1	12
5	3	3	2	3	2	0	1	14
6	1	2	1	0	1	1	0	6
7	3	0	0	0	1	3	3	10
8	1	0	0	0	0	2	1	4
9	2	2	0	0	2	3	1	10
10	1	3	1	2	1	3	0	11
11	2	2	3	3	1	2	0	13
12	1	2	1	0	2	3	0	9
13	1	3	3	3	2	0	1	13
14	2	3	0	1	1	3	0	10
15	3	0	2	3	1	0	0	9
16	1	0	1	0	1	0	1	4
17	2	2	2	1	1	3	1	12
18	3	3	1	2	3	0	3	15
19	2	0	2	2	2	3	1	12
20	2	2	0	0	3	3	1	11
21	2	0	2	2	1	3	1	11
22	2	2	1	0	2	3	1	11
23	1	3	1	1	1	3	2	12
24	3	3	2	1	3	3	3	18
25	1	3	0	0	2	3	1	10
26	2	3	0	0	2	3	2	12
27	0	1	0	0	1	0	1	3
28	1	1	0	0	0	0	0	2
29	3	3	0	0	2	3	2	13
30	2	3	3	1	1	3	0	13
31	2	1	1	0	2	0	2	8
32	2	3	1	0	1	1	0	8
33	0	2	2	1	0	2	1	8
34	3	2	3	0	0	2	3	13
35	2	3	1	1	0	1	2	10
36	2	2	1	0	3	2	1	11
37	2	2	2	1	3	2	2	14
38	2	2	1	0	3	2	2	12
39	2	2	1	1	3	3	1	13
40	2	2	2	1	3	3	3	16
41	2	3	1	2	3	2	1	14
42	2	3	2	2	3	1	2	15

Relativamente à qualidade do sono foi possível apurar que aproximadamente 88% dos participantes apresentavam pontuações associadas a uma baixa qualidade do sono.

QUALIDADE DO SONO



E. MEDICAÇÃO DOS INQUIRIDOS

Note-se que a generalidade dos utentes consumidores de BZD referia ainda depressão residual durante a manhã (“efeito de ressaca”), interrogando se não havia outra opção farmacológica. Neste caso era indicado que existia e que o ideal seria que relatasse esse facto ao médico, para averiguar a possibilidade de substituição da medicação.

	ANTI-HIPERTENSORES	AINE	ANTIDEPRESSORES	BENZODIAZEPINAS	HIPNÓTICOS NÃO BENZODIAZEPINICOS	
					Melatonina	Outros
1						
2						
3						
4	X		X			
5						
6						
7	X propranolol 10mg		X			
8	X					
9		X	X			X quetiapina 25mg
10		X	X			X doxilamina 25mg
11						
12	X					
13	X atenolol 50mg					
14						X valeriana 450mg
15						
16				X diazepam 5mg		
17		X		X lorazepam 1mg		
18	X	X				
19	X	X		X lorazepam 1mg	X Valdispert Noite®	
20			X paroxetina 20mg	X alprazolam 0,5 mg		
21	X			X alprazolam 0,25mg	X Valdispert Noite®	
22				X lorazepam 1mg		
23	X	X	X paroxetina 20mg; trazodona 150mg	X cloxazolam 2mg		
24	X	X		X lorazepam 1mg	X Valdispert Noite®	
25	X	X	X paroxetina 20mg	X estazolam 2mg		
26						
27						
28	X			X alprazolam 1mg		X zolpidem 10 mg
29			X fluoxetina 20mg	X cloxazolam 1mg	X Valdispert Noite®	
30	X		X fluoxetina 20mg	X alprazolam 1mg	X Valdispert Noite®	
31						
32	X	X		X lorazepam 1mg	X Valdispert Noite®	
33					X Angelicalm®	
34					X Circadin®	
35					X Melamil®	
36	X					
37	X			X alprazolam 1mg		
38	X			X lorazepam 1mg		
39	X			X lorazepam 1mg		
40	X			X alprazolam 0,5mg		
41	X			X lorazepam 1mg		
42		X				
Total	20	10	9	18	9	4
%	47,6%	23,8%	21,4%	42,9%	23,4%	9,5%

F. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O questionário foi maioritariamente aplicado a utentes do sexo feminino (n=33) (Anexo 5.A) o que sugere uma prevalência de má qualidade do sono neste género, estando de acordo com a literatura analisada. A faixa etária prevalente foi a dos 70-79 anos (Anexo 5.B). Como esperado, considerando os critérios de inclusão, a maioria dos utentes obteve pontuações que indicavam uma má qualidade do sono (88%) (Anexo 5.D).

Relativamente à medicação administrada, os AINE (23,8%), antidepressores (21,4%), BZD de ação ansiolítica (23%) e anti hipertensores (47,6%) indiciam a prevalência de outras patologias concomitantes com a insónia (Anexo 5.E), podendo sugerir uma insónia comórbida. Foi verificado que a maioria dos utentes a tomar BZD hipnóticas (19%) já o fazia há mais tempo que o preconizado (4 semanas) pelas normas de orientação terapêutica indicadas, sugerindo o problema do uso crónico destes medicamentos hipnóticos referido nesta monografia. Alguns utentes a descontinuar as BZD, por indicação médica, afirmavam ser muito difícil dormir com uma dose inferior ou sem o fármaco. Nestas situações, foi sugerida a possibilidade de a par do esquema de descontinuação, adicionarem MEL como forma de tornar efetivo esse processo. Seis utentes (dois na faixa etária 60-69 e quatro na faixa etária 70-79) estavam nestas condições, pelo que foi analisado por 2º contacto, após um mês da realização do inquérito, o resultado do esquema terapêutico sugerido. Das seis pessoas, cinco referiram uma melhoria das componentes de pontuação do PSQI com aumento da qualidade do sono (1), diminuição da latência e duração do sono (2 e 3), bem como melhoria da disfunção diurna sentida (7). Um dos utentes revelou não sentir diferenças com a administração de MEL, pelo que tinha voltado a tomar a BZD na dose habitual.

A indicação farmacêutica da MEL prevaleceu no referido estudo (78%) relativamente à prescrição médica (22%), num total de 9 dispensas de formulações com MEL. Os únicos casos de indicação médica de MEL foram o de um menino de 7 anos e o de um rapaz de 14 anos. O primeiro referia-se a uma criança com epilepsia, à qual foi prescrito Melamil®, corroborando a intensa pesquisa atual sobre a indicação terapêutica da MEL para crianças com problemas neurológicos (EMA, 2015; ARBOLEDAS *et al.*, 2014). O segundo revelou ter dificuldade em adormecer durante o último mês, pelo que tinha recorrido a consulta médica na qual lhe foi prescrito Circadin®. Ambos os casos de insónia melhoraram após a administração de MEL.