

Alterações do sono no cancro avançado

Introdução

As alterações do sono complicam com frequência outras doenças, nomeadamente o cancro. No entanto, os doentes são raramente interrogados acerca de problemas do sono no contexto de doenças médicas, apesar de a primeira queixa do doente poder ser um sintoma particular que cause perturbações do sono [1].

O sono parece ter uma função de recuperação total do corpo ou pelo menos a nível neurológico [2]. A privação do sono pode resultar em alterações fisiológicas e psicológicas, que variam segundo o tipo e grau de privação. As alterações mais frequentemente descritas incluem fadiga progressiva, sonolência, alteração da concentração e irritabilidade. As alterações do sono podem ser sintomas de doenças psiquiátricas como a depressão e a ansiedade, mas podem também precedê-las; pensa-se que a correcção das perturbações do sono pode prevenir o desenvolvimento dessas doenças psiquiátricas [3].

Ciclo sono-vigília

O sono é uma actividade altamente estruturada e bem organizada que segue uma periodicidade circadiana regulada pela interacção de processos biológicos internos, como a melatonina, e factores ambientais, como a luz [4]. Normalmente o sono inicia-se como sono de movimento não rápido dos olhos (NREM), também designado sono tranquilo, devido ao abrandamento da maioria das funções fisiológicas. O NREM subdivide-se em quatro estádios, de 1 a 4. De um estado inicial de sonolência que precede o início do sono, o indivíduo entra no estádio 1. Esta é uma fase de transição entre o estar acordado e o sono. Depois entra no estádio 2 (sono fisiológico inequívoco), estado 3 e 4. Os estádios 3 e 4 do sono designam-se sono de ondas delta ou de ondas lentas. A sequência inicial é seguida pelo retorno do estádio 4 para o 3 e para o 2, conduzindo ao primeiro episódio de movimento rápido dos olhos (REM). O sono REM, também chamado sono paradoxal, caracteriza-se por activação electroencefalográfica, atonia muscular, REM e sonhos [4]. Este ciclo dura cerca de 90 minutos e

repete-se geralmente 4 a 5 vezes durante a noite, com episódios REM de duração crescente. O último terço da noite é caracterizado principalmente por sono REM, enquanto o sono NREM predomina no início da noite.

Diagnóstico de insónia

Numa revisão sistemática da insónia em cuidados paliativos verificou-se que a prevalência da insónia é maior nos doentes oncológicos do que noutros doentes. A prevalência da insónia nos estudos incluídos nessa revisão sistemática variou de 2,1% a 100% com uma prevalência mediana global de 49,5% [5]

A insónia é um sintoma heterogéneo que pode envolver [4]:

- Dificuldade em adormecer – insónia inicial
- Dificuldade em manter o sono com períodos prolongados sem dormir à noite – insónia média ou de manutenção
- Acordar cedo com incapacidade de voltar a adormecer – insónia terminal
- Sono não reparador

A síndrome de insónia ou perturbação de insónia deve ser distinguido das manifestações de alguns sintomas de insónia. Savard e Morin propuseram critérios de diagnóstico para a síndrome de insónia em doentes oncológicos, com base na combinação dos critérios da *International Classification of Sleep Disorders* e os da *IDSM-IV* [4]:

A. Dificuldade em dormir caracterizado por qualquer (ou ambos) dos seguintes:

- a. Dificuldade em iniciar o sono (≥ 30 minutos para adormecer)
- b. Dificuldade em manter o sono (> 30 minutos de episódios de acordar noturno) com correspondente eficiência do sono (razão do tempo total de sono com o tempo total passado na cama) $< 85\%$.

B. A perturbação do sono ocorre pelo menos em 3 noites por semana

C. A perturbação do sono prejudica significativamente o funcionamento durante o dia (ex. fadiga) ou *distress* intenso

Especificadores de duração:

Transitória ou situacional: duração ≤ 1 mês

Curto prazo ou subaguda: > 1 mês e < 6 meses

Crónica: ≥ 6 meses

Avaliação

O sono tem uma grande influência no bem-estar dos doentes e deve ser reconhecido como tal. Assim, é necessário abordar esta questão em todos os doentes, questionando-os sobre a qualidade e a duração do seu sono à noite e a presença de sonolência durante o dia. Havendo alterações, é preciso saber qual a sua causa e os factores que para elas contribuem, tendo em atenção que podem ser vários.

A depressão e a ansiedade associam-se a alterações do sono, pelo que é essencial estar-se atento à sua presença. No caso particular da ansiedade, acontece que esta pode aumentar quando o doente está na cama só com os seus pensamentos e já não distraído com as actividades do dia, o que impede o início do sono, podendo mesmo, com a repetição, a ansiedade aparecer com a perspectiva de não se adormecer, criando-se assim um condicionamento. Se o doente estiver acamado e, portanto, incapaz de escapar a esta situação, a questão torna-se mais difícil de resolver. Os doentes acamados ou os que passam muito tempo na cama, muitas vezes dormem muito durante o dia e por isso à noite não têm sono, criando-se um círculo vicioso difícil de inverter, havendo insónia e sonolência diurna. Nestes doentes por vezes estabelece-se um padrão em que não há um ciclo sono-vigília definido, mas múltiplos períodos curtos de sono durante as 24 h. As alterações do ciclo sono-vigília fazem também parte do delirium. Em alguns doentes com cancro avançado pode haver medo de dormir como símbolo da perda de controlo, isolamento ou mesmo da morte [6].

Sintomas comuns, quando não convenientemente controlados, como a dor, a tosse, a dispneia, as náuseas, os sintomas de úlcera péptica e de refluxo gastro-esofágico etc., podem interferir com o sono.

Por outro lado, a privação do sono pode exacerbar os sintomas. Portanto, se é importante controlar os

sintomas para melhorar o sono, também é importante melhorar o sono para melhor controlar os sintomas.

Várias drogas de uso corrente como o álcool, a nicotina e a cafeína isoladamente ou em combinação influenciam significativamente o sono [7]. Há múltiplos fármacos potencialmente causadores de insónia (quadro 1) ou de sonolência [8]. A suspensão de fármacos pode também perturbar o sono.

Quadro 1. Fármacos que podem causar insónia

Clonidina	Medroxiprogesterona
Propranolol	Leuprolide
Brometo de ipratrópio	Goserelina
Corticosteróides	Daunorrubicina
Salbutamol	Interferão alfa
Terbutalina	Fenitoína
Salmeterol	
Teofilina	

A apneia/hipopneia do sono associada ao ressonar intenso é uma causa importante de alterações do sono e sonolência diurna excessiva. Os doentes com cancro e alterações da estrutura e função das vias aéreas superiores provocadas pelo tumor ou pelo tratamento podem ter obstrução respiratória durante o sono. Os fármacos depressores respiratórios, particularmente os opióides, mas também drogas, como o álcool, podem agravar este problema.

Quando os doentes estão internados, o sono pode ser perturbado também pelo ambiente estranho: cama diferente, ruído, luz, entradas frequentes de pessoal no quarto ou na enfermaria, os outros doentes, etc.

Tratamento da insónia

Depois da avaliação e da identificação das causas é necessário corrigi-las, sempre que for possível. As intervenções não farmacológicas são muito importantes. Há mesmo recomendações para usar estas intervenções (terapêutica cognitivo-comportamental - TCC) como primeira linha [9]. A TCC é uma terapêutica com vários componentes, que geralmente inclui controlo de estímulos, restrição do sono, higiene do sono e terapia cognitiva. A TCC, porém, varia com os diferentes protocolos e nem sempre inclui os 4 componentes e alguns incluem também técnicas de relaxamento.

Recomenda-se o seguinte:

- Manter bom controlo de sintomas.
- Manter um ciclo sono-vigília tão regular quanto possível;
- É particularmente importante acordar de manhã à mesma hora todos os dias independentemente do número de horas de sono;
- Usar a cama apenas para dormir (e sexo);
- Se após 15 a 20 minutos na cama não conseguir dormir, deve sair da cama e mudar para outra divisão da casa e realizar uma actividade como ler com uma luz pouco intensa e evitar ver televisão, voltando para a cama só quando houver sono;
- Evitar estar desnecessariamente na cama durante o dia, minimizando o sono durante o dia para aumentar o sono à noite; se for necessário, fazer uma sesta de cerca de 30 minutos no princípio da tarde;
- Manter um dia tão activo quanto possível;
- Minimizar as interrupções do sono à noite;
- Evitar substâncias estimulantes, particularmente nas horas anteriores à hora de deitar;
- Para os doentes acamados, que obviamente não podem seguir algumas das recomendações anteriores, há que providenciar tanta estimulação física e cognitiva quanto possível durante o dia.

Tratamento farmacológico

A primeira abordagem farmacológica são os fármacos hipnóticos sedativos GABAérgicos. Actualmente, esses fármacos são as benzodiazepinas e os agonistas dos receptores das benzodiazepinas. O suposto mecanismo de acção dos hipnóticos é a facilitação da actividade do GABA no córtex, hipocampo, tálamo, hipotálamo, gânglios basais e tronco cerebral, onde se pensa que o sono é promovido pela inibição da excitação glutamatérgica e monoaminérgica [9]. Pensa-se que os hipnóticos sedativos GABAérgicos induzem directamente o sono. Os efeitos indesejados destes fármacos incluem cefaleias, sonolência, tonturas, diarreia, xerostomia, palpitações e atordoamento. Pode haver ainda

parassónias, como andar, falar, comer ou conduzir **enquanto a dormir** [9]. Há ainda a possibilidade de desenvolvimento de tolerância e dependência psicológica ou fisiológica quando usados por períodos extensos.

As benzodiazepinas são os fármacos mais frequentemente usados para a insónia. Produzem um rápido alívio do sintoma diminuindo o tempo para o início do sono, aumentam a eficiência do sono e dão uma sensação de sono repousante na maioria dos doentes. No entanto dado o estabelecimento de tolerância, são mais úteis para o tratamento da insónia no curto prazo (menos de 2 semanas) ou para o uso intermitente [10].

Devem ser considerados vários factores no uso dos fármacos, incluindo a sua eficácia a curto e a longo prazo, a sua velocidade de absorção e metabolismo e os efeitos laterais potenciais.

O triazolam é absorvido rapidamente e tem um início de acção em 15 a 30 min, pelo que induz rapidamente o sono. A semivida de eliminação é de 1,5 a 5 h não produzindo acumulação significativa. No entanto, pode produzir insónia reactiva, ansiedade diurna, amnésia, sonambulismo, duração insuficiente de acção, comportamento desinibido e hiperexcitabilidade [6].

O temazepam e o estazolam têm uma semivida de eliminação intermédia (3 a 25 h). Induzem e mantêm o sono. Podem provocar sedação diurna, principalmente matinal, embora menos do que os de semivida longa, e insónia reactiva.

O flurazepam é absorvido rapidamente, atingindo concentrações máximas dentro de cerca de 1 h ou menos. A semivida de eliminação é de 47-100 h. É eficaz para iniciar e manter o sono, podendo ser eficaz por 2 noites ou mais com uma só dose. Provoca sedação diurna e acumulação especialmente nos idosos. A sua longa acção pode ser aproveitada para actuar como ansiolítico durante o dia se for necessário.

O lorazepam tem uma semivida de 10-20 h. É muito usado embora não tenha sido estudado especificamente como hipnótico.

Uma revisão sistemática recente de fármacos para o tratamento da insónia concluiu que as benzodiazepinas de curta, intermédia e longa acção são muito eficazes no tratamento agudo, mas o seu perfil de tolerabilidade e segurança não são favoráveis [11]. Não há também dados sobre o seu efeito a longo prazo. Há uma preocupação especial quanto aos seus efeitos ao nível do SNC quando administradas com opióides. Deve, portanto, considerar-se a possibilidade de interacção com outros fármacos e usar as benzodiazepinas com a mais baixa dose eficaz e pelo mais curto intervalo de tempo possível. O estudo sugere que as benzodiazepinas com semividas intermédias, como o temazepam e o lormetazepam têm melhor aceitabilidade do que os compostos de acção curta e os de acção longa [11].

Os fármacos-Z, como a zopiclona, eszopiclona, zalepon e zolpidem, são estruturalmente diferentes das benzodiazepinas, mas actuam por via dos receptores das benzodiazepinas. Entre estes fármacos a eszopiclona parece ter o melhor perfil, no curto e no longo prazo, em termos de eficácia e tolerabilidade [11]. A eszopiclona é o isómero activo da zopiclona, mas liga-se preferencialmente ao subtipo do receptor GABA α -3 benzodiazepina, o que pode explicar o seu perfil terapêutico particular.

Há uma longa tradição no uso de antagonistas do receptor 1 da histamina, como a difenilidramina e a hidroxizina, para facilitar o sono. Este mecanismo é também a base para o efeito hipnótico da doxepina e também da mirtazapina e da quetiapina [11]. A trazodona é também muito usado como hipnótico e a sua acção combina o antagonismo histamínico com o bloqueio do receptor adrenérgico α -1. Com a excepção da quetiapina, todos os outros fármacos com acção anti-histamínica mencionados mostraram eficácia na qualidade do sono no curto prazo, mas só em relação à doxepina há dados que sugerem o seu benefício em termos de abandono do tratamento e de efeitos indesejáveis [11].

A melatonina e a ramelteona não se mostraram eficazes no tratamento da insónia [11]. A melatonina deve ser considerada mais como um cronobiótico do que como um hipnótico e a sua indicação primária deve ser as alterações do ritmo circadiano ou a insónia com um forte componente de alteração do ritmo circadiano [9].

Mais recentemente apareceram os antagonistas duplos do receptor da orexina (DORA). Dentro desta classe há 3 fármacos com indicação para o tratamento da insónia: suvorexant, lemborexant e daridorexant [9]. O mecanismo suposto de acção destes fármacos é a inibição do sistema de alerta da orexina. A orexina supostamente é o sistema neuronal que promove a vigília contínua e consolida a vigília e o sono em dois períodos distintos [9]. Então, os antagonistas da orexina podem ser usados para promover o sono em condições em que há hiperexcitação, hiperactivação ou vigília condicionada. Os efeitos indesejáveis dos DORA incluem cefaleias, tonturas, sonhos anormais, tosse, diarreia, xerostomia, infecções do tracto respiratório superior, palpitações, hiperactividade psicomotora e ansiedade [9]. Na revisão sistemática referida acima, o lemborexant foi o DORA mais eficaz na melhoria do sono tanto no curto como no longo prazo, enquanto o seltorexant e o suvorexant mostraram um melhor perfil de tolerabilidade.

Em situações particulares podem ser mais úteis outros fármacos. Nos doentes com depressão os antidepressivos sedativos são os fármacos de eleição. Nas doenças mentais orgânicas o haloperidol ou, se necessário, os neurolépticos mais sedativos, como a cloropromazina ou a levomepromazina, são os fármacos a usar, evitando-se a utilização das benzodiazepinas porque podem agravar o delirium.

Quadro 2. Benzodiazepinas usadas no tratamento da insónia

Fármaco	Dose habitual (mg/d)	Início de acção (min)	Semi-vida (h)
Triazolam	0,125-0,25	15-30	1,5-5
Estazolam	0,5-2	15-30	8-24
Temazepam	7,5-30	45-60	3-25
Lorazepam	0,5-5	30-60	10-20
Flurazepam	15-30	15-45	47-100

Sonolência

A sonolência é comum nos doentes com cancro avançado. Num estudo recente a prevalência de sonolência clinicamente significativa foi de 50% e estava associada à gravidade da insónia, fadiga, ansiedade e pior sensação de bem-estar [12].

A sonolência diurna muitas vezes não é reconhecida como um problema em doentes com doenças graves, podendo mesmo ser encorajada pelos profissionais de saúde. Alguns doentes sentem-se bem com alguma sonolência, mas para outros a sonolência é desagradável impedindo-os de desenvolver as actividades que lhe agradam, de conviver, etc. Portanto, não devemos presumir o que representa para um doente a sonolência. Nas fases mais avançadas da doença pode não ser fácil distinguir sonolência excessiva de alterações da consciência associadas a delirium. Há muitas causas potenciais de sonolência excessiva, em cuidados paliativos (quadro 3).

Quadro 3. Causas potenciais de sonolência

Insónia
Inversão do ciclo sono-vigília
Benzodiazepinas
Opióides
Antidepressivos
Anticonvulsivantes
Doenças metabólicas

Tratamento

O metilfenidato é um psicostimulante, classificado também como um agente promotor da vigília, que pode ser usado para tratar a sonolência excessiva e perturbadora para os doentes (ver "Metilfenidato" neste blog). O modafinil é geralmente considerado como um agente promotor da vigília e não um psicostimulante clássico [13]. O mecanismo de acção preciso do modafinil não é completamente conhecido, mas pode funcionar como um inibidor fraco da recaptção da dopamina [13]. O modafinil é geralmente seguro e tem pouco potencial de abuso. Há, no entanto, casos de reacções cutâneas graves, pelo que o modafinil deve ser suspenso aos primeiros sinais de erupção cutânea e não reiniciado [14]. A dose inicial é de 200 mg que podem ser tomados de manhã ou dividir em 100 mg de manhã e 100 mg ao meio-dia. A dose pode ser aumentada até aos 400 mg por dia, se os 200 mg forem insuficientes. Os comprimidos devem ser tomados inteiros.

Referências

1. Shapiro CM, Devins GM, Hussain MRG. Sleep problems in patients with medical illness. *BMJ* 1993;306:1532-1535.
2. Shapiro CM, Flanigan MJ. Function of sleep. *BMJ* 1993;306:383-385.
3. Reynolds III CF. The implications of sleep disturbance epidemiology. *JAMA* 1989;262:1514.
4. Savard J, Morin CM: Insomnia in the context of cancer: A review of a neglected problem. *J Clin Oncol* 2001;19:895–908.
5. Nzwalo, I.; Aboim, M.A.; Joaquim, N.; Marreiros, A.; Nzwalo, H. Systematic Review of the Prevalence, Predictors, and Treatment of Insomnia in Palliative Care. *Am J Hosp Palliat Care* 2020; 37; 957–969.
6. Gillin JC. The long and the short of sleeping pills. *N Eng J Med* 1991;324:1735-1737.
7. Stradling JR. Recreational drugs and sleep. *BMJ* 1993;306:573-575.
8. Kupfer DJ, Reynolds III CF. Management of insomnia. *N Engl J Med* 1997;336:341-346.
9. Perlis ML, Posner D, Riemann D, Bastien CH, Teel J, Thase M. Insomnia. *Lancet* 2022; 400:1047-1060.
10. Kvale EA, Shuster JL. Sleep Disturbance in Supportive Care of Cancer: A Review. *J Palliat Med* 2006;9:437-450.
11. Crescenzo FD, D'Alò GL, Ostinelli EG, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2022;400:170-184.
12. Yennuralingam S, Barla SR, Arthur J, Chisholm GB, Bruera E. Frequency and characteristics of drowsiness, somnolence, or daytime sleepiness in patients with advanced cancer. *Palliat Support Care*. 2019;17:459-463.
13. Pérez-Carbonell L, Mignot E, Leschziner G, Dauvilliers Y. Understanding and approaching excessive daytime sleepiness. *Lancet* 2022;400:1033-1046.

14. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/modafinil-article-31-referral-annex-i-ii-iii-iv_pt.pdf
(consultado em 16/10/2022).