

Efeito de medicamentos comuns no sono

Introdução

As alterações do sono são muito frequentes, sobretudo a insónia, sonolência diurna, síndrome das pernas inquietas e apneia obstrutiva do sono (AOS) [1]. Segundo dados da Infarmed as classes terapêuticas com maiores encargos incluem antidiabéticos, anti-hipertensores, antipsicóticos, antiepilépticos, antidepressivos e analgésicos estupefacientes [2]. Muitos dos fármacos incluídos nestas classes podem ter impacto no sono.

O efeito terapêutico e/ou a segurança de alguns fármacos são dependentes do ritmo circadiano, como os corticosteróides ou os inibidores da bomba de prótons, pelo que se recomenda que sejam tomados a certa altura única do dia, como ao levantar da cama ou ao deitar. Algumas recomendações para administração a uma altura particular baseiam-se em razões práticas, como a posição de supino durante a noite para a aplicação de supositórios [3] ou o uso de diuréticos de manhã (ou pelo menos não ao fim da tarde ou à noite) para evitar que o doente tenha de acordar durante a noite para urinar.

De acordo com o seu efeito no sono os medicamentos podem classificar-se em 3 categorias [3]:

- Induzem e/ou mantêm o sono
 - Inclui sedativos, melatonina, anti-histamínicos H₁ de primeira geração, antidepressivos, antipsicóticos
- Suprimem o sono e mantêm o estado de acordado
 - Inclui metilfenidato, anfetaminas, modafinil
- Usados para tratar uma variedade de patologias, mas que têm um impacto significativo no sono.
 - Inclui quase todas as medicações que têm um impacto potencial induzindo ou inibindo a sonolência e perturbando o ciclo sono-vigília

Fármacos promotores do sono

A medicação usada para o tratamento da insónia, como as benzodiazepinas, têm um impacto obvio no sono. Devem em geral ser tomadas próximo da hora de dormir e, algumas, devem ser tomadas imediatamente antes de ir para a cama, dado o seu efeito rápido. (ver também “Alterações do sono no cancro avançado”, neste blog).

Do mesmo modo os anti-histamínicos H_1 , como a prometazina, a difenidramina e a hidroxizina são usados *off-label* para o tratamento da insónia, mesmo como automedicação, com este fim devem tomar-se à noite ou a deitar, dado o seu efeito sedativo.

Os antidepressivos sedativos, como a amitriptilina e a doxepina são sedativos e são usados para tratar a insónia. Também a trazodona é usada com frequência na insónia, contrariamente às recomendações da American Academy of Sleep Medicine [4]. Estes fármacos, pelo seu efeito sedativo devem ser tomados à noite ou ao deitar.

Promotores da vigília e estimulantes do SNC

O modafinil, para o tratamento da sonolência diurna excessiva, da narcolepsia e da apneia obstrutiva do sono deve ser prescrito de manhã. Podem também ser prescrito, nos trabalhadores noturnos, 1 hora antes do início do turno para melhorar o estado de vigília [3].

Metilfenidato como estimulante que é na sua forma de libertação normal deve ser tomado de manhã ou de manhã e ao meio-dia.

Os inibidores da recaptção da dopamina e da norepinefrina, como o bupropiom deve tomar-se uma vez de manhã ou duas vezes às 08:00 e 16:00, mas não à noite ou ao deitar [3].

Além dos fármacos utilizados como estimulantes e que perturbam o sono se tomados tarde, há outros fármacos de uso corrente, como fármacos usados como descongestionantes nasais de venda livre contendo fenilefrina ou pseudoefedrina, associados ou não a mucolíticos ou anti-inflamatórios, não devem ser usados depois de 2 horas antes de dormir sob pena de afectarem o sono [3].

Anti-hipertensores

As alterações do sono resultantes dos anti-hipertensores podem ser directas ou indirectas. Por exemplo, a medicação pode ter efeitos sedativos ou insónia ou indirectamente afectar o sono por afectar uma comorbilidade como a AOS [1].

Os estudos com os bloqueadores- β indicam que provavelmente aumentam a fadiga e a sonolência e possivelmente aumentam a frequência da insónia, sonhos incomuns e alterações do sono. Os bloqueadores- β com uma lipossolubilidade relativamente alta, como o metoprolol e o propranolol, ou com afinidades para o receptor serotoninérgico, como o pindolol, tinham uma probabilidade maior de se associarem a pesadelos em comparação com agentes sem essas

propriedades, como o atenolol, carvedilol e o labetalol [1]. Assim, os bloqueadores- β parecem estar ligados mais do que outros anti-hipertensores a problemas de sono potenciais.

Há uma relação entre a hipertensão e a AOS, sendo a prevalência da AOS de mais de 80% em doentes com hipertensão resistente [1]. A hipertensão descontrolada pode diminuir a actividade do músculo genioglosso, pelo que o controlo da tensão arterial pode ter hipoteticamente uma influência positiva na AOS. O estado de volume também tem um impacto na AOS porque o deslocamento rostral de líquidos e o edema influenciam a resistência das vias aéreas, a área transversal e a colapsabilidade das vias aéreas superiores [1]. Os anti-hipertensores, especialmente os diuréticos (sobretudo a espironolactona), melhoram a AOS. No entanto, é necessário ter em conta o impacto que a nictúria pode ter no sono de acordo com o horário da toma do diurético e a sua duração de acção.

Estatinas

As estatinas são extensamente usadas por doentes com mais de 40 anos. Apesar de alguns estudos sugerirem possíveis efeitos no sono, parece não haver uma associação significativa entre o uso de estatinas e o sono [1].

Antidepressivos

Os antidepressivos são a maioria das vezes usados para tratar perturbações depressivas major e perturbações de ansiedade nas quais a alteração do sono é um sintoma central. Os antidepressivos podem causar sonolência ou insónia, dependendo do antidepressivo específico. Os antidepressivos podem afectar a síndrome das pernas inquietas (SPI), o que pode exacerbar indirectamente o sono [1].

Numa revisão sistemática a sonolência provocada pelos antidepressivos foi calculada baseada nas *odds ratio* (OR) do seu efeito relativo ao placebo. Por ordem decrescente: fluvoxamina (OR: 6,32), trazodona, mirtazapina, amitriptilina, duloxetina, escitalopram, paroxetina, nefazodona, sertralina, fluoxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprano e agomelatina (OR: 1,39) [5]. O bupropiom (OR: 0,50) tem um risco mais baixo de sonolência em comparação com o placebo.

Usando o mesmo método, na revisão sistemática o risco de os antidepressivos provocarem insónia foi por ordem decrescente: reboxetina (OR: 3,47), vilazodona, desvenlafaxina, duloxetina, bupropiom, venlafaxina, sertralina, citalopram, fluoxetina, paroxetina e escitalopram (OR: 1,37) [5]. A amitriptilina (OR: 0,63) associou-se a um risco menor do que o placebo.

O risco de sonolência aumentou linearmente com o aumento da dose com a fluoxetina, milnaciprano, nefazodona e sertralina [5]. Quanto à amitriptilina, desvenlafaxina, duloxetine, escitalopram, paroxetina, trazodona e venlafaxina o risco de sonolência aumenta gradualmente de doses baixas para doses moderadas e depois mostraram uma tendência de descida com as doses mais altas. Quanto à fluvoxamina e a mirtazapina o risco de sonolência mostrou-se como um U invertido, aumentando gradualmente até um efeito máximo e depois diminuindo. O efeito máximo na sonolência da mirtazapina foi de cerca de 30 mg e da fluvoxamina de 150 mg.

Os riscos de insónia mantêm-se estáveis das doses baixas para as moderadas e depois aumentam com as doses altas de bupropiom, citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina e vortioxetina [5]. Quanto a desvenlafaxina, duloxetine, fluoxetina, venlafaxina e vilazodona, os riscos de insónia aumentam lentamente e depois estabilizam.

Vários estudos mostram uma associação de antidepressivos à SPI, podendo assim interferir com o sono. A frequência da SPI em doentes que tomam inibidores selectivos da recaptção da serotonina ou inibidores da recaptção da serotonina e norepinefrina é de 25% [1]. A mirtazapina é especialmente problemática, com a SPI a atingir 28%.

Levotiroxina

Em geral, os doentes são aconselhados a tomar a tiroxina de manhã antes de comerem ou tomarem outros medicamentos para otimizar a absorção. Parece haver também a convicção de que altas doses de levotiroxina ou tomar a dose à noite poderia interferir com o sono, já que a insónia é um sintoma do hipertiroidismo [1]. No entanto, um estudo não mostrou interferência no sono de doses altas que suprimiram completamente a TSH.

Um estudo randomizado mostrou mesmo que administrar a levotiroxina ao deitar pode ser vantajoso [6]. A dose noturna em comparação com a dose em jejum resultou numa diminuição da TSH e ao aumento do nível de tiroxina livre, reflectindo a melhoria do tratamento do hipotireoidismo. Não houve diferenças na qualidade de vida, na fadiga, depressão ou ansiedade. Um ano após o ensaio, mais de metade continuavam a preferir a dose noturna.

Inibidores da bomba de protões

Calcula-se que o refluxo gastroesofágico (RGE) causa perturbações do sono em 25% das pessoas [1]. Vários estudos mostraram um efeito positivo dos inibidores da bomba de protões na melhoria do sono dos doentes com RGE. Um estudo mostrou que estes fármacos podem ter um efeito no sono mesmo em pessoas sem RGE.

Inibidores seletivos da fosfodiesterase de tipo 5

A disfunção erétil ocorre em 80% dos homens com AOS e os homens com o diagnóstico de insónia tem maior probabilidade de ter disfunção erétil [1]. Os inibidores seletivos da fosfodiesterase de tipo 5, como o sildenafil, o tadalafil ou o vardenafil, produzem efeitos indesejáveis a nível do sono com pouca frequência, mas está documentado o agravamento da AOS. Portanto, é necessário atender a este efeito, sobretudo em doentes com AOS grave.

Metformina

Há estudos que sugerem que a metformina pode ter um efeito benéfico no sono, não só em diabéticos, mas também em doentes com síndrome do ovário poliquístico, em que é usada *off-label* [1]. No entanto, os dados são limitados e de um modo geral parece neutra.

Referências

1. Klugherz LJ, Mansukhani MP, Kolla BP. Effects of Commonly Prescribed Medications on Sleep: A Review of the Literature. *Mayo Clin Proc.* 2025 May;100(5):856-867. doi: 10.1016/j.mayocp.2025.02.005.
2. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/10121937/dezembro/2c379500-5cd7-6145-ef13-a9726504308c?version=1.0> (consultado em 25/07/2025).
3. Khoshnevis S, Smolensky MH, Haghayegh S, Castriotta RJ, Hermida RC, Diller KR. Recommended timing of medications that impact sleep and wakefulness: A review of the American Prescribers' Digital Reference. *Sleep Med Rev.* 2023 Feb;67:101714. doi: 10.1016/j.smr.2022.101714.
4. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017 Feb 15;13(2):307-349. doi: 10.5664/jcsm.6470.
5. Zhou S, Li P, Lv X, Lai X, Liu Z, Zhou J, Liu F, Tao Y, Zhang M, Yu X, Tian J, Sun F. Adverse effects of 21 antidepressants on sleep during acute-phase treatment in major depressive disorder: a systemic review and dose-effect network meta-analysis. *Sleep.* 2023 Oct 11;46(10):zsad177. doi: 10.1093/sleep/zsad177.
6. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010 Dec 13;170(22):1996-2003. doi: 10.1001/archinternmed.2010.436.