



<https://doi.org/10.24245/mim.v40iS2.9820>

## Perfis de pacientes para tratamento de insônia com quetiapina

### Resumo

O artigo discute o uso de quetiapina, um fármaco antipsicótico, no tratamento da insônia. O fármaco atua como antagonista em vários receptores do sistema nervoso central, incluindo os serotoninérgicos, dopaminérgicos, histamínicos e adrenérgicos. Segundo estudos que embasam o artigo, os efeitos sedativos da quetiapina, principalmente relacionados à sua ação anti-histamínica, tornam-na uma opção para tratar a insônia. Apesar de a recomendação inicial ser de uso em conjunto com o tratamento de condições psiquiátricas, a quetiapina vem sendo utilizada para tratar insônia em outras situações clínicas. Entre os benefícios da quetiapina no tratamento da insônia, estão a melhora a latência do sono; a redução das insônias inicial, média e terminal; e a melhora da qualidade subjetiva do sono. Também foram apontados benefícios no tratamento da insônia em pacientes com transtorno depressivo maior, transtorno bipolar e esquizofrenia, condições em que a insônia é prevalente e impacta negativamente o prognóstico. O artigo conclui que a quetiapina é uma opção terapêutica para o tratamento da insônia, tanto em pacientes com transtornos psiquiátricos como naqueles sem essas condições.

### Abstract

The article discusses the use of quetiapine, an antipsychotic drug, in the treatment of insomnia. Quetiapine acts as an antagonist on various central nervous system receptors, including serotonergic, dopaminergic, histaminergic, and adrenergic receptors. Based on studies supporting the article, quetiapine's sedative effects, mainly related to its antihistaminic action, make it an option for treating insomnia. Although initially recommended for use alongside the treatment of psychiatric conditions, quetiapine has been used to treat insomnia in other clinical situations. Among the benefits of quetiapine in treating insomnia are improvements in sleep latency, reduction of initial, middle, and terminal insomnia, and improvements in subjective sleep quality. Benefits have also been observed in treating insomnia in patients with major depressive disorder, bipolar disorder, and schizophrenia—conditions in which insomnia is prevalent and negatively affects prognosis. The article concludes that quetiapine is a therapeutic option for treating insomnia, both in patients with psychiatric disorders and in those without such conditions.

**Recebido:** 02 de novembro de 2023

**Aceito:** 06 de maio de 2024

### Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

### Este artigo deve ser citado como:

Perfis de pacientes para tratamento de insônia com quetiapina. Med Int Méx. 2024; 40 (Supl. 3): S1-S4.

**Quetiapina – Mecanismo de Ação no Sono**

A quetiapina é um fármaco antipsicótico com atividade antagonista sobre os receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos, histaminérgicos (H1) e adrenérgicos ( $\alpha 1$  e  $\alpha 2$ ). Possui, ainda, alta afinidade pelo receptor 5-HT2A e baixa afinidade pelo receptor D2<sup>1</sup>.

A quetiapina também apresenta ação antagonista dos receptores histamínicos, a qual é a principal responsável pelos seus efeitos sedativos, que podem ser úteis no tratamento da insônia<sup>2,3</sup>. Apesar da recomendação de limitar seu uso aos pacientes com uma comorbidade psiquiátrica, a literatura médica atual relata o emprego generalizado da quetiapina para o tratamento da insônia em outras condições<sup>2</sup>.

De forma interessante e complementar, a quetiapina melhora a latência do sono (tempo para iniciar o sono), por sua ação serotoninérgica, o que torna seu uso ainda mais atrativo na melhora do sono<sup>4</sup>.

**Quadro.** Síntese dos efeitos da quetiapina no sistema nervoso central

Antagonista	Sem efeitos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serotoninérgico (5-HT1A e 5-HT2A)</li> <li>• Dopaminérgico (D1 e D2)</li> <li>• Histaminérgico (H1): efeito sedativo</li> <li>• Adrenérgico (alfa-1, alfa-2)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colinérgicos muscarínicos</li> <li>• Benzodiazepínicos</li> </ul>

Elaborado a partir de: Dando TM *et al.* Drugs; 2005.<sup>1</sup>

**INSÔNIA**

A insônia é um problema de saúde prevalente na população, atingindo quase um terço dos indivíduos (cerca de 30% da população)<sup>5</sup>. Entre aqueles com transtornos psiquiátricos, ela é

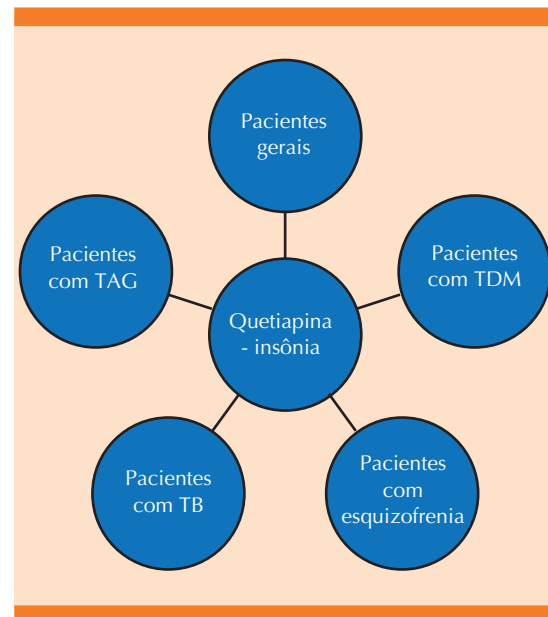
ainda mais prevalente, chegando a atingir 40% dos pacientes com diferentes distúrbios, como transtorno depressivo maior (TDM), transtornos de ansiedade, abuso de álcool ou substâncias, entre outros<sup>6</sup>. Destaca-se que, nesses indivíduos, deve-se pesquisar ativamente a presença de insônia e tratá-la, pois a melhora do sono pode resultar em melhora da saúde mental<sup>7</sup>.

**Perfis de pacientes indicados para o tratamento de insônia com quetiapina**

**Pacientes com TDM**

A quetiapina está indicada como tratamento adjunto em pacientes com TDM refratário<sup>8</sup>. Estima-se que até 90% dos indivíduos com TDM tenham alguma queixa relacionada ao sono, entre elas, dificuldades para iniciar ou manter o sono e também na manutenção do sono<sup>9,10</sup>.

A relação entre sono e TDM parece ser bilateral, já que a insônia pode piorar o TDM, assim como seu tratamento pode ajudar na melhora dos sintomas depressivos; além disso, a própria insônia pode preceder o TDM e aumentar o risco





de transtornos psiquiátricos, principalmente o TDM<sup>11-13</sup>. Ainda, os antidepressivos podem não se associar a efeitos diretos sobre a insônia, podendo ocorrer melhora dos sintomas depressivos, sem melhora do sono<sup>11</sup>.

Um estudo inicial com pacientes com TDM refratário mostrou que a quetiapina, além de se associar com melhora do humor, vinculou-se também com melhora da pontuação dos três itens referentes ao sono da Escala de Depressão de Hamilton (HAMD) desde a segunda semana de tratamento<sup>14</sup>.

Uma análise conjunta de quatro estudos controlados, com aproximadamente 1.800 pacientes, avaliou o uso da quetiapina por seis a oito semanas como tratamento adjunto no TDM, utilizando, como desfecho primário, a Escala de Depressão de MADRS e, como desfecho secundário, itens relacionados ao sono das escalas MADRS e HAMD, além da escala PSQI. No grupo quetiapina, houve melhora da pontuação MADRS desde a primeira semana ( $p < 0,001$ ) e em todas as semanas seguintes do estudo, em comparação ao placebo, nos pacientes que tinham comprometimento importante do sono<sup>15</sup>. Na análise dos desfechos secundários, observaram-se melhoras das insônias inicial, média e terminal, além do escore na PSQI. Os autores concluíram que a quetiapina melhorou a insônia, um sintoma importante do TDM<sup>15</sup>.

### Pacientes com transtorno bipolar (TB)

Uma análise conjunta dos estudos BOLDER I e BOLDER II, que avaliaram a quetiapina no tratamento de pacientes com TB I e II e episódio depressivo, incluiu 1.051 indivíduos que receberam placebo ou quetiapina<sup>16</sup>.

O sono foi avaliado pela escala PSQI. Na avaliação basal, as pontuações de sono foram semelhantes entre os três grupos e indicavam dificuldade moderada à importante dos pacientes

com o sono. Houve melhora significativamente mais acentuada da pontuação de sono nos grupos com maiores doses da quetiapina, em comparação ao grupo placebo ( $p < 0,001$ )<sup>16</sup>. Houve melhora consistente e significativa em todos os parâmetros de qualidade do sono com a quetiapina, particularmente nos itens “duração do sono” e “qualidade do sono”<sup>16</sup>.

### Pacientes com esquizofrenia

Distúrbios do sono são característicos na esquizofrenia, com aumento de sua latência e reduções do tempo total e da eficiência do sono. Esses transtornos têm impacto sobre o desempenho global dos pacientes com esquizofrenia, além de poderem se associar com pioras do funcionamento cognitivo e dos sintomas negativos<sup>17</sup>. Em pacientes idosos, podem ocorrer também aumento dos despertares noturnos e fragmentação do sono<sup>17</sup>. O tratamento desses distúrbios do sono pode melhorar a qualidade de vida nesses indivíduos<sup>17</sup>.

Yamashita e col. avaliaram pacientes com esquizofrenia em internação hospitalar cujos antipsicóticos em uso foram substituídos pela quetiapina. Houve melhoras da pontuação total PSQI ( $p = 0,008$ ) e do tempo na cama ( $p = 0,002$ ). Observou-se, ainda, tendência de melhoras da latência ( $p = 0,08$ ) e da eficiência do sono ( $p = 0,06$ )<sup>17</sup>.

### A melhora do sono na população geral

Em um estudo do Cohrs et al., foram explorados os efeitos da quetiapina na arquitetura e na qualidade subjetiva do sono em 14 homens saudáveis, utilizando um questionário de autoavaliação e um estudo polissonográfico. Os pacientes foram divididos para receber placebo, quetiapina 25 mg ou quetiapina 100 mg oral, uma hora antes do sono. O tratamento foi dado na primeira (condições de sono padrão) e na segunda noite (condições de estresse acústico).

Em relação ao placebo, as duas doses de quetiapina melhoraram significativamente a qualidade subjetiva do sono e também a iniciação, duração e eficiência do sono. Movimentos periódicos das pernas durante o sono foram observados com quetiapina 100 mg, mais não com a dose de 25 mg<sup>18</sup>. Alguns ensaios clínicos sobre o tratamento da insônia com quetiapina mostraram resultados conflitantes; no entanto, os estudos em “condições da vida real” foram geralmente positivos.

## CONCLUSÃO

A quetiapina é um fármaco antipsicótico que, por suas ações sobre receptores serotoninérgicos e histaminérgicos, promove melhora do sono em diferentes condições. Destaca-se que o fármaco está indicado no tratamento adjunto do transtorno depressivo maior e na terapia de indivíduos com transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia. Nessas populações, foi demonstrado que a quetiapina, além de promover melhora do transtorno psiquiátrico, associa-se a benefícios sobre sono, o qual tem papel importante também na melhora da condição psiquiátrica presente. É interessante sinalizar que as pesquisas em “condições da vida real” foram geralmente favoráveis ao uso de doses baixas da quetiapina em pacientes com insônia primária. O uso de quetiapina é indicado para o tratamento da insônia tanto em pacientes gerais quanto em pacientes com transtornos psiquiátricos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dando TM, Keating GM. Quetiapine. A Review of its Use in Acute Mania and Depression Associated with Bipolar Disorder. *Drugs*. 2005;65(17):2533-51.
2. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literature. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(5):394-402.
3. Stahl SM. Selective histamine H1 antagonism: novel hypnotic and pharmacologic actions challenge classical notions of antihistamines. *CNS Spectr*. 2008;13(12):1027-38.
4. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(5):286-94.
5. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol*. 2013;74(4):537-46.
6. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262(11):1479-84.
7. Chow ES, Zangeneh-Kazemi A, Akintan O, Chow-Tung E, Eppel A, Boylan K. Prescribing Practices of Quetiapine for Insomnia at a Tertiary Care Inpatient Child and Adolescent Psychiatry Unit: A Continuous Quality Improvement Project. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;26(2):98-103.
8. Ravindran AV, Al-Subaie A, Abraham G. Quetiapine: novel uses in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(10):1187-204.
9. Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1254-69.
10. Soehner AM, Kaplan KA, Harvey AG. Prevalence and clinical correlates of co-occurring insomnia and hypersomnia symptoms in depression. *J Affect Disord*. 2014;167:93-7.
11. Staner L. Comorbidity of insomnia and depression. *Sleep Med Rev*. 2010;14(1):35-46.
12. Cunnington D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust*. 2013;199(8):S36-40.
13. Ellis JG, Perlis ML, Bastien CH, Gardani M, Espie CA. The natural history of insomnia: acute insomnia and first-onset depression. *Sleep*. 2014;37(1):97-106.
14. Sagud M, Mihaljević-Peles A, Mück-Seler D, Jakovljević M, Pivac N. Quetiapine augmentation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Sep;187(4):511-4.
15. Baune BT, Caliskan S, Todder D. Effects of adjunctive antidepressant therapy with quetiapine on clinical outcome, quality of sleep and daytime motor activity in patients with treatment-resistant depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2007;22(1):1-9.
16. Endicott J, Paulsson B, Gustafsson U, Schiöler H, Hassan M. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *J Affect Disord*. 2008 Dec;111(2-3):306-19.
17. Yamashita H, Mori K, Nagao M, Okamoto Y, Morinobu S, Yamawaki S. Influence of aging on the improvement of subjective sleep quality by atypical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: comparison of middle-aged and older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 May;13(5):377-84.
18. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(5):286-94.
19. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):197-245.