



Eszopiclona de A a Z mitos e verdades

Dra. Andrea C. Toscanini

INSÔNIA

A insônia é um transtorno com alta prevalência, podendo afetar de 10% a 53% da população, dependendo da região geográfica e do sistema diagnóstico utilizado.¹ A presença de insônia é mais comumente observada em mulheres e idosos e está fortemente associada à piora da saúde física e mental.²

Sintomas de insônia, de forma geral, são transitórios e grande parte da população já experimentou a “falta” de sono, sem, no entanto, prejuízo diurno capaz de comprometer as atividades rotineiras. Porém a persistência desses sintomas, associados a características específicas de frequência e duração, na presença de oportunidade e ambiente adequados de sono, e, ainda, prejuízo diurno configuram o transtorno de insônia crônica (**Quadro 1**).^{3,4,5}

O transtorno de insônia crônica se manifesta de diferentes formas e didaticamente podemos classificá-lo em três grupos:

1. **Insônia inicial:** dificuldade para iniciar o sono, comprometendo a latência para o início do sono (LIS);
2. **Insônia de manutenção:** dificuldade para manter o sono, devido a despertares noturnos que cursam com fragmentação e dificuldade para retomar o sono, e aumentam o tempo acordado após o início do sono (*wake after sleep onset* - WASO);
3. **Insônia final ou terminal:** despertar antes do horário planejado, configurando um despertar precoce matinal (DPM).

CRM 143393
Doutora pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)
Médica do Programa de Transtornos do Sono do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP
Presidente do Comitê de Sono da Associação Paulista de Medicina (APM)

Recebido: 12 de abril de 2021

Aceito: 30 de abril de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: C. Toscanini A. Eszopiclona de A a Z mitos e verdades. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 1): S31-S38. <https://doi.org/10.24245/mim.v37iS1.5559>

Quadro 1. Apresenta os principais sistemas diagnósticos utilizados pela literatura aqui apresentada. A recomendação da Associação Brasileira de Sono (ABS) é que sejam utilizados os critérios da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono em sua 3ª ed.

Sistemas diagnósticos
<p>DSM-IV (Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais V)</p> <p>A. Dificuldade em iniciar ou manter o sono ou sono não reparador com duração mínima de um mês.</p> <p>B. Consequente mal-estar clinicamente significativo ou dificuldades nos funcionamentos social, ocupacional ou em outra área importante.</p> <p>C. A perturbação não ocorre exclusivamente durante uma evolução de outra perturbação do sono.</p> <p>D. A perturbação não ocorre exclusivamente durante uma evolução de outra perturbação mental.</p> <p>E. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou um estado físico geral.</p>
<p>DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V)</p> <p>A. Queixas de insatisfação predominantes com a quantidade ou a qualidade do sono associadas a um ou mais dos seguintes sintomas:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dificuldade para iniciar o sono; Dificuldade em manter o sono, despertares frequentes ou dificuldade para voltar a dormir após os despertares; Despertar antes do horário habitual com incapacidade de retornar ao sono. <p>B. A perturbação do sono causa sofrimento clinicamente significativo e prejuízo no funcionamento de diferentes áreas da vida do indivíduo.</p> <p>C. As dificuldades relacionadas ao sono ocorrem, ao menos, três vezes por semana.</p> <p>D. As dificuldades relacionadas ao sono permanecem por, ao menos, três meses.</p> <p>E. As dificuldades relacionadas ao sono ocorrem a despeito de oportunidade adequada para dormir.</p> <p>F. A insônia não pode ser explicada ou ocorre durante o curso de outro transtorno do sono.</p> <p>G. A insônia não é atribuída ao efeito de qualquer substância.</p> <p>H. A insônia não é explicada pela coexistência de condição médica.</p>
<p>ICSD-3 (Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono 3ª ed.)</p> <p>A. O paciente relata um ou mais dos seguintes problemas:</p> <ol style="list-style-type: none"> Dificuldade para iniciar o sono; Dificuldade para manter o sono; Despertar antes do desejado. <p>B. O paciente relata um ou mais dos seguintes problemas relacionados à dificuldade para dormir à noite:</p> <ol style="list-style-type: none"> Fadiga/mal-estar; Prejuízo na atenção, com distração ou memória; Prejuízo social, familiar, ocupacional ou desempenho acadêmico; Perturbação no humor/irritabilidade; Sonolência diurna; Problemas comportamentais; Redução da motivação, energia ou iniciativa; Propensão a erros ou acidentes; Preocupação ou insatisfação com o sono. <p>C. As queixas de sono/vigília relatadas não podem ser explicadas apenas pela oportunidade inadequada (tempo suficiente destinado para o sono) ou circunstâncias inadequadas (ambiente seguro, escuro, silencioso e confortável) para o sono;</p> <p>D. As perturbações do sono e os sintomas diurnos associados ocorrem pelo menos três vezes na semana;</p> <p>E. As perturbações do sono e os sintomas diurnos associados estão presentes há pelo menos três meses;</p> <p>F. A dificuldade do sono/zviglia não pode ser mais bem explicada por outro transtorno do sono.</p>

Em todas as situações, além do comprometimento da qualidade do sono há diminuição do tempo total de sono (TTS), cuja recomendação da Academia Americana de Medicina do Sono é de, ao menos, sete horas por noite. Dessa forma,

a diminuição do TTS está diretamente associada aos prejuízos subsequentes.

As consequências econômicas da insônia não tratada ultrapassam os U\$100 bilhões por ano



nos Estados Unidos, considerando os custos diretos com médicos, prescrições e procedimentos, e indiretos, associados a acidentes, à diminuição da produtividade e ao absenteísmo.^{7,8} Por outro lado, há que considerar as consequências cognitivas, sociais e vocacionais que prejudicam o funcionamento adequado dos seus portadores.⁹

No que se refere às complicações para a saúde, há três grandes grupos em que podemos alocar a maioria delas: transtornos de humor, transtornos de ansiedade/abuso e transtornos ou condições médicas (**Quadro 2**).¹⁰

Considerando as enormes consequências individuais e sociais da insônia, o tratamento é mandatório, havendo uma variedade de métodos eficazes com opções farmacológicas e não farmacológicas disponíveis. O Consenso de Insônia publicado recentemente pela Associação Brasileira de Sono mostra, para o tratamento farmacológico da insônia, as seguintes classes medicamentosas²⁰:

1. **Recomendação:**

- a. *On label* (ANVISA): agonistas seletivos do receptor GABA-A (p.ex.

ESZOPICLONA), agonista do receptor de melatonina MT1 e MT2.

- b. *Off label* (ANVISA): antidepressivos sedativos
2. **Não recomendado:** benzodiazepínicos, antipsicóticos, antiepilépticos, anti-histamínicos e fitoterápicos.
3. **Futura recomendação:** antagonista dos receptores de orexina (ainda não disponível no Brasil).

O QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE A ESZOPICLONA?

A eszopiclona é um agonista seletivo do receptor GABA-A aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration*, o órgão regulador de medicamentos nos EUA) para tratamentos das insônias inicial e de manutenção sem restrição de uso em curto prazo e pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), para o tratamento da insônia em adultos. Essa molécula atua por meio do receptor GABA-A, ligando-se em suas subunidades 1, 2, 3 e 5, sendo considerada um hipnótico de terceira geração, com meia-vida aproximada de 5,8 horas e metabolização hepática. As doses

Quadro 2.

Principais consequências da insônia para a saúde
<p>Transtornos do humor</p> <ul style="list-style-type: none"> • A insônia é considerado fator de risco para início e recorrência de depressão;¹¹ • A insônia está entre os transtornos do sono que, por sua vez, podem ser sinais prodromáticos de episódios maníacos, mas não de depressão bipolar;¹² • Possível associação entre insônia e suicídio.¹³
<p>Transtornos de ansiedade / abuso</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes portadores de insônia apresentam com frequência transtornos de ansiedade;¹⁴ • A taxa de abuso de substâncias é duas vezes maior em pacientes portadores de insônia;¹⁵ • A insônia pode ser um fator de risco para desenvolvimento de alcoolismo, assim como para re caídas em pacientes dependentes.¹⁶
<p>Condições médicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insônia está associada à diminuição da imunidade;¹⁷ • Insônia é considerado fator de risco para doenças cardiovasculares e hipertensão;¹⁸ • Insônia e má qualidade de sono estão associadas a aumento de mortalidade.¹⁹

recomendadas são de 3 mg para adultos e 2 mg para idosos, sendo adequado iniciar o tratamento a partir de 1 mg (meio comprimido).²¹

MITOS E VERDADES

Eszopiclona é um medicamento novo e ainda não há estudos suficientes que comprovem sua eficácia ou mostrem seus efeitos adversos. MITO.

A eszopiclona foi aprovada nos Estados Unidos em 2004 e, desde então, numerosos estudos foram e continuam sendo realizados em diferentes populações e condições. A Academia Americana de Medicina do Sono sugere o uso de eszopiclona para o tratamento das insônias inicial e de manutenção, com tendência à diminuição do WASO (tempo acordado após o início do sono). Considerando dados clínicos, há evidências apontando para melhora na latência para o início do sono (LIS), no tempo total de sono (TTS), na eficiência de sono (ES) e na qualidade de sono, com baixo risco de efeitos adversos.²²

Eszopiclona é um hipnótico sedativo seguro para o tratamento da insônia em idosos. VERDADE.

A eszopiclona foi considerada segura para o tratamento da insônia na população idosa. A recomendação para insônia inicial é começar com 1 mg ao se deitar (meio comprimido de 2 mg), podendo aumentar essa dose para 2 mg se indicado. Nessa população, a eszopiclona foi bem tolerada por períodos de até 12 semanas, sem o desenvolvimento de tolerância. Assim, 2 mg de eszopiclona configuram-se como um tratamento seguro e bem-tolerado em idosos.²³

Estudos randomizados mostram que, nos idosos, a eszopiclona aumenta o estágio N2 do hipnograma, sem alterar os estágios N1, N3 e REM.

Houve melhoras na LIS, na manutenção do sono e, conseqüentemente, nas funções diurnas, como alerta, concentração e bem-estar físico. Esses resultados foram observados em curto e longo prazos (até 12 semanas).²⁴

Eszopiclona oferece maior risco de queda, especialmente em idosos, o que leva a uma piora da qualidade de vida. MITO.

Metade dos adultos com mais de 60 anos apresentam queixas como dificuldade para iniciar ou manter o sono e sono de má qualidade, que podem estar associadas a prejuízo diurno nos desempenhos cognitivo e motor, além de conseqüências à saúde. Apesar dos riscos e efeitos adversos já documentados com o uso de hipnóticos sedativos, essa classe de medicamentos é a mais prescrita. No presente estudo, Tom e col. demonstraram que a eszopiclona é o único agonista seletivo do receptor GABA-A que não está associado ao aumento dos riscos de fraturas de quadril e de trauma cranioencefálico (TCE). Esse estudo aponta as propriedades farmacocinéticas da eszopiclona como sendo as responsáveis pelo baixo risco de efeitos adversos como “quedas”.²⁵

Eszopiclona é uma opção efetiva no tratamento da insônia em mulheres na perimenopausa. VERDADE.

Soares e col. avaliaram a eficácia de 3 mg de eszopiclona no tratamento da insônia em mulheres na perimenopausa e naquelas recém-menopausadas (n=410 entre 40-60 anos). O estudo concluiu que a eszopiclona melhorou significativamente a LIS, a manutenção e a qualidade do sono, além do funcionamento no dia seguinte. Também foi possível demonstrar impacto positivo no humor, na qualidade de vida e em outros sintomas subjetivos relacionados à menopausa, estando indicada para tratamento da insônia nesse período.²⁶



Eszopiclona apresenta efeitos adversos considerados “severos”, além de altos riscos de tolerância, abuso e dependência. MITO.

Uma importante revisão realizada pelo *American College of Physicians* trouxe à luz estudos observacionais e relatos de casos mostrando que a eszopiclona está associada a efeitos adversos leves a moderados, incluindo boca seca, enjoo, cansaço e letargia. Ao passo que outros agonistas dos receptores GABA-A estão relacionados a reações indesejadas severas, como amnésia, vertigem, confusão mental e diplopia, além de comportamentos anormais durante o sono.²⁷

Tendo como base evidências clínicas disponíveis, a eszopiclona é bem tolerada. Em estudos randomizados e controlados, com quatro semanas, seis e doze meses de duração, a dose de 3 mg não demonstrou produzir tolerância.²⁸ A última revisão dedicada à observação de dependência mostrou que ainda não há evidências na literatura que corroborem potencial de adicção da eszopiclona em indivíduos sem história de abuso de drogas.²⁹

A função psicomotora, a capacidade para dirigir e a cognição não são prejudicadas pela utilização de 3 mg de eszopiclona na noite anterior. VERDADE.

Estudos com pacientes portadores de insônia e voluntários saudáveis foram realizados para avaliar a capacidade para dirigir e as funções psicomotora e cognitiva após uma dose de 3 mg de eszopiclona. Testes psicométricos foram utilizados e os resultados mostraram que não houve prejuízo naqueles que utilizaram eszopiclona em comparação com os que usaram placebo. Todos os indivíduos que utilizaram essa medicação relataram melhora na latência para o início do sono e na qualidade subjetiva do sono, sem mudanças significativas no comportamento ao acordar. Aqueles voluntários que não apre-

sentavam insônia sentiram leve sonolência ao despertar. A indução, a manutenção, a duração e a eficiência do sono foram avaliadas por polissonografia e melhoraram nos pacientes portadores de insônia após o uso de eszopiclona.

Eszopiclona ocasiona depressão respiratória, piorando o quadro de pacientes portadores de apneia, não devendo ser utilizada nesses casos. MITO.

A maioria dos pacientes em uso de agonistas seletivos dos receptores GABA-A, mais conhecidos como drogas-z, não apresentou nenhuma evidência de piora no índice de apneia-hipopneia (IAH) observado em polissonografia, independentemente de seu IAH basal. Ao contrário dos resultados esperados, em muitos casos o uso dessa classe de medicamentos resultou em uma melhora marginal do IAH quando comparado aos grupos “placebo” ou “sem medicação”. Entre as drogas-z, a eszopiclona mostrou a maior diferença média no IAH, sendo de -5,73 eventos/hora.³⁰

Eszopiclona é o agonista seletivo do receptor GABA-A que apresenta a maior eficiência para aumento do tempo total de sono, a diminuição da latência para o início do sono e a melhora global da qualidade de sono. VERDADE.

A mais recente avaliação comparativa relacionando a eficácia de diferentes drogas no tratamento da insônia foi publicada em 2020 na *Sleep Medicine*. Esse estudo mostra que aproximadamente 50% dos americanos optam pelo tratamento medicamentoso da insônia³¹ e nem sempre a escolha do fármaco corresponde à análise adequada de variáveis importantes e que devem ser consideradas em cada caso. Zheng e col. utilizaram um modelo longitudinal que incorpora o impacto da duração do tratamento e possibilita descrever os tempos de LIS, WASO e TTS de cada agente hipnótico estudado, para

identificar fatores que possam afetar esses parâmetros, ajudando na escolha medicamentosa.¹

Nessa análise foram incluídos todos os hipnóticos aprovados pelo FDA para o tratamento da insônia. O desfecho primário esperado é simbolizado pela melhora da LIS, do WASO e do TTS comparados aos tempos basais (pré-tratamento). O estudo incluiu pacientes com idade média de 52,5 anos, de ambos os sexos, com tempos basais médios para LIS, WASO e TTS de 59,7 minutos, 80,3 minutos e 329,2 minutos, respectivamente.

O estudo em questão revelou que a eszopiclona teve a melhor eficácia quando comparada aos demais agentes hipnóticos, em especial ao que se refere à LIS, ao TTS e à qualidade subjetiva do sono (Figura 1). Foi observada uma menor

taxa de abandono entre pacientes do grupo que utilizou eszopiclona, inclusive em comparação ao grupo “controle”, o que sugere que esse medicamento tem uma relação de risco-benefício bastante positiva (Figura 2).

CONCLUSÃO

A eszopiclona, na dose recomendada de 2-3 mg, é uma opção bem tolerada e segura no tratamento da insônia, reduzindo a latência para o início do sono, aumentando o tempo total de sono e melhorando a qualidade subjetiva do sono. Ao contrário dos demais agonistas seletivos do receptor GABA-A (drogas-z), seus benefícios se mantiveram em médio e longo prazos, como mostram estudos com seis e 12 meses de duração.

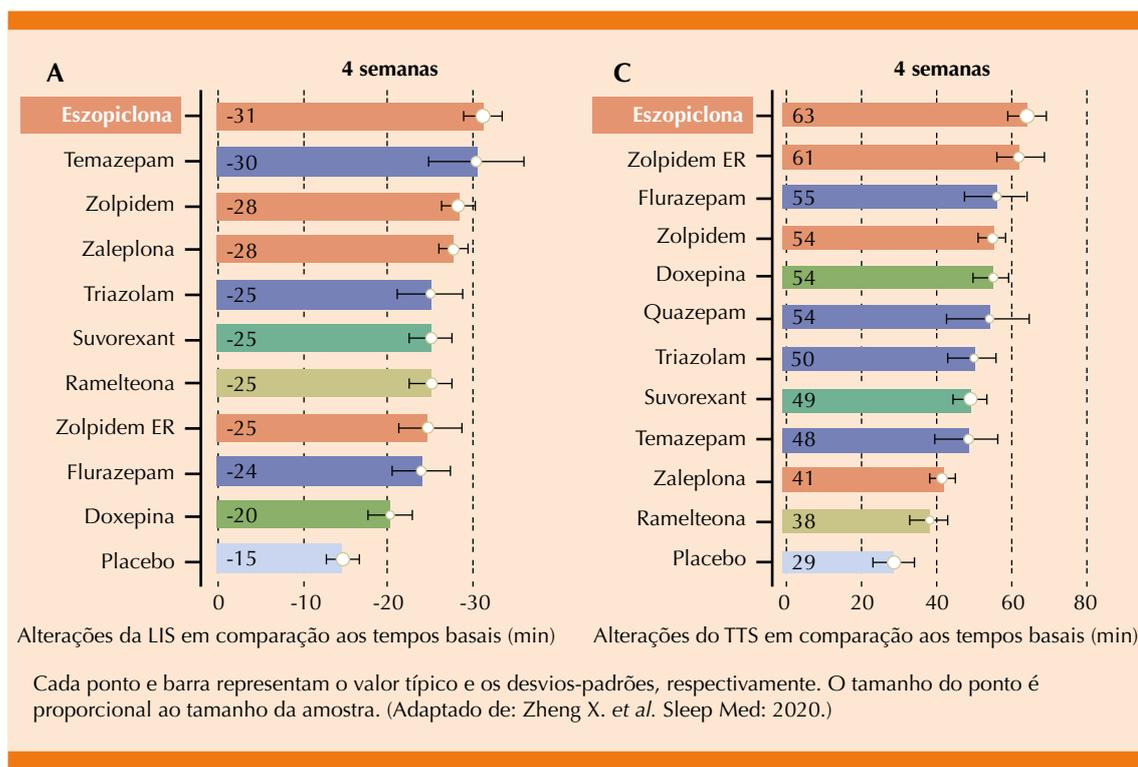
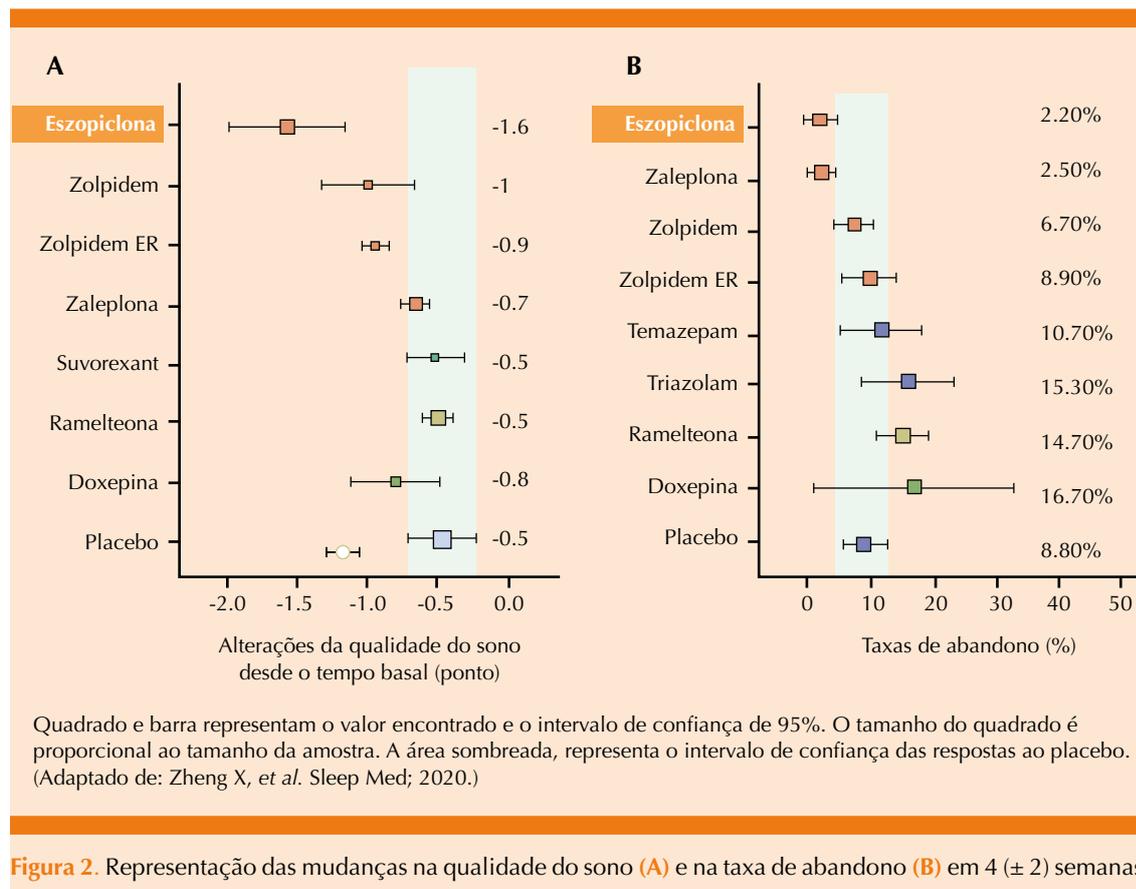


Figura 1. Comparação do efeito dos fármacos utilizados para LIS (A-latência para o início do sono) e TTS (C-tempo total de sono) em 4 semanas.



Os benefícios da eszopiclona foram observados em diferentes tipos de insônia e faixas etárias, incluindo insônia como condição única ou comórbida, idosos e mulheres na perimenopausa. Pacientes em uso de eszopiclona apresentam melhor funcionamento diurno, além de menores taxas de acidentes e efeitos adversos leves. A parada súbita do uso dessa medicação não apresentou sintomas de retirada nem os efeitos rebote observados com outras drogas-z.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zheng X, He Y, Yin F, Liu H, Li Y, Zheng Q, Li L, et al. Pharmacological interventions for the treatment of insomnia: quantitative comparison of drug efficacy. Sleep Med. 2020;72:41-9.
- Krystal AD. Insomnia in women. Clin Cornerstone. 2003;5(3):41-50.
- American Psychiatric Association. Sleep disorders. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994. p. 597-661.
- American Psychiatric Association. Sleep-wake disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. J Clin Sleep Med. 2008;4:487-504.
- Fullerton P. The economic impact of insomnia in managed care: A clearer picture emerges. Am J Managed Care. 2006;12:S246-52.
- Ozminkowski RJ, Wang SH, Walsh JK. The direct and indirect costs of untreated insomnia in adults in the United States. Sleep. 2007;30:263-73.

9. Roth T, Roehrs T. Insomnia: epidemiology, characteristics, and consequences. *Clin Cornerstone*. 2003;5:5–15.
10. Pigeon WR. Diagnosis, prevalence, pathways, consequences & treatment of insomnia. *Indian J Med Res*. 2010; 131: 321–32.
11. Pigeon W, Perlis ML. Insomnia and depression: Birds of a Feather? *Int J Sleep Disorders*. 2007;1:82–91.
12. Jackson A, Cavanagh J, Scott J. A systematic review of manic and depressive prodromes. *J Affect Disord*. 2003; 74:209–17.
13. Bernert R, Turvey C, Conwell Y, Joiner T. Sleep disturbance as a unique risk factor for completed suicide. *Sleep*. 2007;30:A334.
14. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. 1996;39:411–8.
15. Weissman MM, Greenwald S, Nino-Murcia G, Dement WC. The morbidity of insomnia uncomplicated by psychiatric disorders. *Gen Hosp Psychiatry*. 1997;19:245–50.
16. Brower KJ, Aldrich MS, Robinson EAR, Zucker RA, Greden JF. Insomnia, self-medication, and relapse to alcoholism. *Am J Psychiatry*. 2001;158:399–404.
17. Irwin M, McClintock J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J*. 1996;10:643–53.
18. Phillips B, Mannino D. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med*. 2007;3:489–94.
19. Pigeon, WR. Insomnia as a risk factor for disease. In: Buysee, DJ.; Sateia, MJ., editors. *Insomnia: Diagnosis and treatment*. New York: Informa Healthcare; 2010.
20. Pentagna A (coord), Bacelar A, Claudino LS, Assis M. Tratamento farmacológico do transtorno da insônia. In: Bacelar A, Pinto Jr LR (coord). *Insônia: Do diagnóstico ao tratamento*. São Caetano do Sul, SP: Difusão Editora; São Paulo: Associação Brasileira do Livro; 2019.
21. Sukys-Claudino L, Moraes WAS, Tunk S, Poyares D. Novos sedativos hipnóticos. *Rev Bras de Psiquiatria*. 2010;32(3):288-93.
22. 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;15;13(2):307-49.
23. Liang L, Huang Y, Xu R, Wei Y, Xiao L, Wang G. Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med*. 2019;62:6-13.
24. Adad V, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs & Aging*. 2018; 35(9):791-817.
25. Tom ES, Wickwire EM, Park Y, Albrecht J. Nonbenzodiazepine Sedative Hypnotics and Risk of Fall-Related Injury. *Sleep*. 2016;1;39(5):1009-14.
26. Soares CN, Joffe H, Rubens R, Caron J, Roth T, Cohen L. Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2006 Dec;108(6):1402-10.
27. Carson S, McDonagh MS, Thakurta S, Yen PY. Drug Class Review: Newer Drugs for Insomnia: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2008 Oct. PMID: 21089248.
28. Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med*. 2005 Nov;6(6):487-95.
29. Scharf M. Eszopiclone for the treatment of insomnia. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:345–56.
30. Nigan G, Camacho M, Riaz M. The effect of nonbenzodiazepines sedative hypnotics on apnea–hypopnea index: A meta-analysis. *Ann Thorac Med*. 2019;14(1): 49–55.
31. Léger D, Poursain B, Neubauer D, Uchiyama M. An international survey of sleeping problems in the general population. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jan;24(1):307-17.

Copyright© DDS Comunicação e Serviços Editoriais LTDA, 2021.

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que o escreveram e não reflete necessariamente a opinião do Laboratório Eurofarma. Material destinado à classe médica.

DDS205

Indexado em Medicina Interna - www.medinterna.com.br/mv_dds205_181220.pdf

Revista indexada nas bases de dados: Artemisa (CENIDS) • Directorio de Revistas Latindex • LILACS • EBSCO