

# Avaliação do padrão de sono em insônes usuários de benzodiazepínicos e análise da trazodona como medicação substitutiva

*Evaluation of sleep pattern in insomnia in benzodiazepine users and analysis of trazodone as a substitute medication*

Fábio José Fabrício de Barros Souza<sup>1</sup>, Giliane Franco de Lima<sup>1</sup>, Franciele Tibola<sup>1</sup>, Giancarlo Lucca<sup>1</sup>, Kristian Madeira<sup>1</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Conhecer as modificações do padrão do sono em insônes usuários crônicos de benzodiazepínicos (BZDs) após introdução da trazodona. **Métodos:** Em um grupo de 11 pacientes, foi estabelecido esquema para retirada gradual do BZD com introdução progressiva da trazodona. Foram realizadas duas polissonografias, sendo a primeira com dose de BZD habitual do paciente e a segunda após suspensão do BZD e com 150 mg de trazodona de liberação prolongada. Questionários de qualidade do sono (Pittsburgh), sonolência diurna (Epworth) e sintomas depressivos (Hamilton) e ansiosos (Beck) foram aplicados. **Resultados:** Cinco indivíduos concluíram o estudo, tendo sido acompanhados por pelo menos seis semanas. Nesses pacientes, a trazodona aumentou significativamente a eficiência do sono e sono REM e diminuiu o tempo desperto após início do sono. Houve melhora da qualidade do sono, porém não houve alteração dos sintomas depressivos e ansiosos. **Conclusão:** Trazodona de liberação prolongada demonstrou ser uma opção terapêutica para insônes usuários crônicos de BZDs com retirada eficaz do ansiolítico. Houve melhora na qualidade do sono por questionário e polissonografia. Maior número de pacientes será necessário para determinar os benefícios da trazodona nesse tipo de intervenção.

## Palavras-chave

Insônia, trazodona, benzodiazepínico, polissonografia.

## ABSTRACT

**Objective:** To know the modifications of the sleep pattern in chronic benzodiazepine users after the introduction of trazodone. **Methods:** In a group of 11 patients, a gradual withdrawal of benzodiazepine (BZD) was introduced with progressive introduction of trazodone. Two polysomnograms were performed, the first with BZD usual dose of the patient and the second after BZD suppression and with 150 mg of prolonged release trazodone. Sleep quality questionnaires (Pittsburgh), daytime sleepiness (Epworth) and depressive (Hamilton) and anxious (Beck) symptoms were applied. **Results:** Five subjects completed the study and were followed up for at least six weeks. In these patients, trazodone significantly increased sleep efficiency and REM sleep and decreased wakefulness after sleep onset. There was an improvement in sleep quality, but there was no change in depressive and anxious symptoms.

<sup>1</sup> Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc), Criciúma, SC, Brasil.

Recebido em  
25/6/2017  
Aprovado em  
25/1/2018

Endereço para correspondência: Fábio José Fabrício de Barros Souza  
Clínica PULMONAR  
Rua Antônio de Luca, 91, 4º andar, Centro Clínico Luiz Zanette  
88811-503 – Criciúma, SC, Brasil  
E-mail: fsouzapneumo@hotmail.com

DOI: 10.1590/0047-2085000000189



**Keywords**

Insomnia, trazodone, benzodiazepine, polysomnography.

**Conclusion:** Prolonged release trazodone has been shown to be a therapeutic option for chronic insomnia patients with benzodiazepines with effective withdrawal of the anxiolytic drug. There was improvement in sleep quality by questionnaire and polysomnography. More patients will be needed to determine the benefits of trazodone in this type of intervention.

**INTRODUÇÃO**

O sono é um estado reversível de desligamento da percepção e da responsividade em relação ao ambiente onde acontecem processos neurobiológicos essenciais para a manutenção da saúde física e cognitiva do ser humano<sup>1</sup>. Além de trazer prejuízos laborais, sociais, familiares e na qualidade de vida de seus portadores, os distúrbios do sono aumentam os riscos de acidentes de trabalho e automobilísticos<sup>1</sup>, assim como riscos cardiovasculares e metabólicos<sup>2</sup>.

Um ciclo normal de sono é constituído de estágios: estágio 1, no qual a atividade muscular desacelera e podem ocorrer contrações musculares, ocupa aproximadamente 5% do ciclo; o estágio 2, no qual a respiração, batimentos cardíacos e temperatura corporal diminuem, ocupa aproximadamente 50% do ciclo; no estágio 3, sono profundo, a atividade muscular é limitada, a respiração é rítmica e o cérebro produz quase exclusivamente ondas delta; e sono REM, com aproximadamente 25% do ciclo, no qual está presente movimento rápido dos olhos, acontece aceleração das ondas cerebrais, os sonhos e também relaxamento muscular e aceleração dos batimentos cardíacos e da respiração<sup>3</sup>. Durante uma noite de sono acontecem cerca de quatro a seis ciclos de sono REM e NREM dependendo do período total de sono e de outros fatores como idade, temperatura corporal, uso de medicamentos e transtornos do sono<sup>3</sup>.

Para avaliar a qualidade do sono, a polissonografia é considerada o exame padrão-ouro<sup>3,4</sup>. Avalia latência para início do sono, tempo total do sono, número de despertares, duração dos estágios e eficiência do sono, diferenciando a percepção errônea do sono e outros distúrbios como apneia obstrutiva do sono e movimento periódico de pernas<sup>4</sup>.

Entre os medicamentos utilizados para o distúrbio do sono mais comum – a insônia –, os benzodiazepínicos (BZDs) são os psicofármacos mais prescritos, e aproximadamente 4% da população brasileira faz uso BZDs<sup>5</sup>. Esses medicamentos apresentam atividades sedativa, hipnótica e ansiolítica e são considerados benéficos ao serem administrados a curto prazo ao paciente<sup>5,6</sup>. Pacientes com transtorno de ansiedade resistentes precisam de avaliação psiquiátrica global e apresentam benefícios bem determinados com os BZDs<sup>7,8</sup>. No entanto, artigos têm demonstrado aumento do risco de desenvolver Alzheimer em pacientes em uso prolongado de BZDs<sup>9,10</sup>. Os BZDs proporcionam redução da latência do sono, aumento do tempo total do sono e diminuição dos despertares durante o sono<sup>11</sup>. Porém, observam-se impor-

tantes efeitos negativos, como redução do estágio 3 (sono profundo), podendo ainda haver não apenas diminuição do tempo total do sono REM, mas também redução da densidade de movimentos oculares rápidos, além de seu uso causar dependência, abuso e tolerância com frequência<sup>11</sup>.

A trazodona é uma droga usada no tratamento de depressão maior, depressão com ou sem episódios de ansiedade, dor neurogênica e outros tipos de dores crônicas, mas recentemente também vem sendo investigada sua capacidade e eficiência em tratar a insônia<sup>12</sup>.

No presente estudo foram avaliados pacientes insônes com uso crônico de BZDs em relação à qualidade do sono por questionários e por polissonografia e comparados os desfechos após substituição do BZD por trazodona.

**MÉTODOS**

Foram incluídos pacientes que procuraram o atendimento especializado de medicina do sono em Criciúma, Santa Catarina, que fossem usuários de BZDs por pelo menos 12 meses e que estivessem apresentando queixas de insônia com critérios para insônia crônica<sup>4</sup>. Foram aceitos pacientes de ambos os sexos maiores de 18 anos e dispostos a se submeterem a duas polissonografias, sendo a primeira com BZD e a segunda somente com trazodona. A amostra foi realizada de junho de 2014 a maio de 2015. Os pacientes que aceitassem participar teriam que seguir o esquema de redução gradual de BZD semanal em torno de 25% da dose plena utilizada previamente, assim como aumentado progressivamente por semana a dose da trazodona de liberação controlada chegando a 150 mg (Tabela 1).

O estudo foi realizado por meio de avaliações objetivas do padrão do sono, a partir de dados obtidos por polissonografia (Alice 5®) como eficiência do sono (EF), latência para início do sono (LS), latência para o sono REM (LREM), estágios do sono (E1, E2, E3 e REM), índice de microdespertares (ID), tempo acordado após início do sono (WASO), índice de apneia e hipopneia.

Foi aplicado o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI), uma ferramenta que avalia a qualidade do sono subjetiva do paciente no último mês, combinando questões qualitativas e quantitativas. As 19 questões que o compõem são agrupadas em sete componentes, pontuadas de 0 a 3, e avaliam qualidade subjetiva do sono, latência para o sono, duração do sono, eficiência do sono, transtornos do sono, uso de

**Tabela 1.** Esquema de tratamento com redução gradual do benzodiazepínico e aumento gradual da trazodona

	Trazodona	Benzodiazepínico
1ª etapa (1 semana)	1/3 do comprimido	Dose prévia
2ª etapa (1 semana)	1/3 do comprimido	Diminui 25% do comprimido
3ª etapa (1 semana)	2/3 do comprimido	Diminui 50% do comprimido
4ª etapa (1 semana)	1 comprimido	Diminui 75% do comprimido
5ª etapa (1 semana)	1 comprimido podendo aumentar a dose	Diminui 75% do comprimido ou nada
6ª etapa (1 semana)	Dose plena	Nada

medicamentos para dormir e disfunção diurna. O escore global varia de 0 a 21, sendo 5 o escore divisor da normalidade<sup>13</sup>.

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) foi realizada e consiste em pontuar de 0 a 3 para possibilidade de cochilar em algumas situações cotidianas para avaliação da sonolência diurna excessiva, sendo 10 pontos o divisor entre normalidade e sonolência diurna excessiva<sup>14</sup>.

E para avaliação sobre a presença de sintomas depressivos e ansiosos, foram aplicadas a Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) de 21 itens e o Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), respectivamente. A Escala de Hamilton classifica como depressão severa escores acima de 25 pontos, depressão moderada de 18 a 24 pontos, depressão leve de 7 a 17 pontos e abaixo de 7 pontos como normalidade<sup>15</sup>. O Inventário de Beck é avaliado da seguinte forma: pontuações de 30 a 60 indicam ansiedade grave, de 17 a 29, ansiedade moderada, de 10 a 16, ansiedade leve e de 0 a 9, normalidade<sup>16</sup>.

Os dados coletados foram analisados com auxílio do software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 22.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de mediana e amplitude (mínimo e máximo), quando não apresentaram distribuição normal, e por média e desvio-padrão, quando seguiram esse tipo de distribuição. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem.

Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância  $\alpha = 0,05$  e confiança de 95%. A distribuição dos dados quanto à normalidade foi avaliada por meio da aplicação do teste de Shapiro-Wilk. A comparação da eficiência do sono, tempo acordado, índice de despertar, latência do sono REM, etapas do sono, sono REM, Hamilton, Pittsburgh, Beck e Epworth, antes e depois da aplicação do tratamento, foi avaliada por meio da aplicação do teste T de Wilcoxon. A correlação entre a eficiência do sono e os escores de Hamilton, Pittsburgh e Beck foi avaliada por meio do cálculo do coeficiente de correlação de Kendall.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade do Extremo Sul Catarinense (Parecer nº 729.677/2014). Todos os pacientes que ingressaram assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

## RESULTADOS

Inicialmente, 11 pacientes ingressaram na análise, com média de idade de  $46,4 \pm 8,72$  anos, eficiência do sono em porcentagem de  $74,2 \pm 18,71$ , tempo desperto após início do sono (WASO) em minutos de  $65,0 \pm 53,24$ , HAM-D de  $29,0 (\pm 12,38)$ , PSQI de  $15,0 (\pm 3,98)$ , BAI de  $24,0 (\pm 15,14)$  e ESE de  $3,0 (\pm 3,68)$  (Tabela 2). Todos os pacientes obtiveram escores compatíveis com o diagnóstico por questionário de transtorno do sono e também de transtorno depressivo, de acordo com o PSQI (mín = 11; máx = 19) e o HAM-D (mín = 14; máx = 40), respectivamente (Tabela 2). Todos os pacientes faziam uso de BZDs por pelo menos 12 meses. Três pacientes usavam 2 mg de clonazepam, quatro pacientes utilizavam 4 mg de clonazepam, dois pacientes utilizavam 10 mg de diazepam, um paciente utilizava 2 mg de alprazolam e um paciente utilizava 6 mg de bromazepam. Dos 11 pacientes, seis desistiram de realizar a segunda polissonografia, quatro deles porque melhoraram com a trazodona (e não acharam necessário realizar a segunda polissonografia) e dois deles não quiseram substituir o BZD pela trazodona.

**Tabela 2.** Qualidade do sono, sonolência diurna e sintomas ansiosos e depressivos na amostra inicial (n = 11)

	Média (Min-Máx)	DP*
Idade (anos)	46,4 (34,0-62,0)	8,72
Eficiência do sono – EF (%)	74,2 (37,7-97,2)	18,71
Tempo acordado após início do sono – WASO (min)	65,0 (12,0-196,0)	53,24
Índice de despertar – ID	6,1 (1,4-8,9)	2,09
Latência do sono REM – LREM (min)	225,5 (114,0-396,0)	104,09
Etapa do sono 1 – E1 (%)	10,7 (2,2-38,1)	10,25
Etapa do sono 2 – E2 (%)	77,4 (59,3-90,8)	10,99
Etapa do sono 3 – E3 (%)	8,1 (0,0-25,8)	9,30
REM (%)	4,5 (0,5-18,1)	5,24
Escala de Depressão de Hamilton – HAM-D	29,0 (14,0-40,0)	12,38
Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh – PSQI	15,0 (11,0-19,0)	3,98
Inventário de Ansiedade de Beck – BAI	24,0 (2,0-47,0)	15,14
Escala de Sonolência de Epworth – ESE	3,0 (0,0-10,0)	3,68

\* Desvio-padrão.

Cinco pacientes (três mulheres e dois homens) prosseguiram até o final do estudo e realizaram a segunda PSG e os questionários para análise da eficácia do tratamento, com pelo menos seis semanas de acompanhamento.

Paciente número 1 – 62 anos, sexo feminino, com insônia há sete anos, utilizava previamente 10 mg de diazepam (há cinco anos), com dados polissonográficos pré e pós-tratamento com trazodona demonstrando EF de 38% para 92%, LREM de 337 minutos para 176 minutos, estágio 3 de 1% para 21%, REM de 1% para 15%, escala de HAM-D de 14 para 7 pontos, PSQI de 14 para 7 pontos, BAI de 2 para 3 pontos e ESE manteve-se com a pontuação zero.

Paciente número 2 – 51 anos, sexo masculino, com insônia há seis anos, utilizava previamente 4 mg de clonazepam (há dois anos), com dados polissonográficos pré e pós-tratamento com trazodona demonstrando EF de 88% para 94%, LREM de 119 minutos para 126 minutos, estágio 3 de 26% para 18%, REM de 10% para 18%, escala de HAM-D de 30 para 20 pontos, PSQI de 13 para 7 pontos, BAI de 22 para 8 pontos e ESE de 9 para 4 pontos.

Paciente número 3 – 48 anos, sexo feminino, com insônia há três anos, utilizava previamente 6 mg de bromazepam (há dois anos), com dados polissonográficos pré e pós-tratamento com trazodona demonstrando EF de 89% para 93%, LREM de 350 minutos para 103 minutos, estágio 3 de 0% para 13%, REM de 4% para 20%, escala de HAM-D de 39 para 42 pontos, PSQI de 19 para 17 pontos, BAI de 37 para 20 pontos e ESE de 10 para 1 ponto.

Paciente número 4 – 46 anos, sexo feminino, com insônia há quatro anos, utilizava previamente 10 mg de diazepam (há 1,5 ano), com dados polissonográficos pré e pós-tratamento com trazodona demonstrando EF de 83% para 98%, LREM de 207 minutos para 185 minutos, estágio 3 de 8% para 36%, REM de 2% para 11%, escala de HAM-D de 34 para 41 pontos, PSQI de 18 para 15 pontos, BAI de 15 para 35 pontos e ESE de 3 pontos para 0.

Paciente número 5 – 52 anos, sexo masculino, com insônia há cinco anos, utilizava previamente 4 mg de clonazepam (há cinco anos), com dados polissonográficos pré e pós-tratamento com trazodona demonstrando EF de 91% para 99%, LREM de 159 minutos para 54 minutos, estágio 3 de 3% para 12%, REM de 4% para 15%, escala de HAM-D de 40 para 27 pontos, PSQI de 11 para 10 pontos, BAI de 29 para 22 pontos e ESE de 2 para 4 pontos.

A análise da primeira PSG com BZD para a segunda PSG com trazodona das médias de EF (%) 77,7 vs. 89,5; TTS (min) 317,1 vs. 350; WASO (min) 74,8 vs. 8,2; LREM (min) 234,0 vs. 128,8; E1 (%) 9,0 vs. 5,7; E2 (%) 79,3 vs. 60,1; E3 (%) 7,4 vs. 18,1; REM (%) 4,2 vs. 18,1; Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) 5,1 vs. 2,1 eventos por hora; roncos (%) 13,0 vs. 0,6. Para análise estatística, foram utilizadas as medianas da EF (inicial: 87,7%; final: 93,6%), do WASO em minutos (inicial: 44,0; final: 7,5) e do REM em porcentagem (inicial: 4,2%; final: 15,3%), que tiveram diferenças significativas ( $p = 0,043$ ) quando comparados com BZD versus com trazodona (Tabela 3). Não houve evidência de síndrome de abstinência durante a redução até a suspensão do BZD e aumento gradual da trazodona.

Foi evidenciada melhora significativa na média do PSQI (inicial: 14; final: 10) dos pacientes que completaram o tratamento ( $p = 0,043$ ). Não houve melhora significativa nos sintomas ansiosos dos pacientes, de acordo com o BAI ( $p = 0,686$ ). Apenas um paciente obteve escore suficiente para diagnóstico de sonolência diurna de acordo com a ESE (pontuando 10), normalizada após o tratamento (4 pontos). No entanto, na ESE a média dos cinco pacientes não apresentou diferença significativa quando comparada nos dois grupos ( $p = 0,144$ ) (Tabela 4).

Na amostra estudada, também encontramos correlação fraca negativa entre eficiência do sono e PSQI ( $\bar{r} = -0,245$ ,  $p = 0,305$ ), assim como eficiência do sono e BAI ( $\bar{r} = -0,200$ ;  $p = 0,392$ ), porém não significativas. Não houve correlação entre eficiência do sono e HAM-D ( $\bar{r} = 0,000$ ,  $p = 0,999$ ).

**Tabela 3.** Padrão do sono antes e após tratamento (n = 5)

	Mediana (Mín – Máx)		Valor p
	Antes	Depois	
Eficiência do sono – EF (%)	87,7 (37,7-91,3)	93,6 (92,4-99,4)	0,043*
Tempo acordado após início do sono – WASO (min)	44,0 (25,0-196,0)	7,5 (2,0-15,0)	0,043*
Índice de microdespertar – ID	7,9 (4,8-8,9)	8,4 (6,5-10,3)	0,345
Latência do sono REM – LREM (min)	206,5 (118,5-349,5)	125,5 (54,0-185,0)	0,080
Etapa do sono 1 – E1 (%)	9,1 (3,1-15,5)	5,7 (2,5-9,0)	0,225
Etapa do sono 2 – E2 (%)	83,2 (61,0-88,6)	61,6 (46,3-67,0)	0,080
Etapa do sono 3 – E3 (%)	2,9 (0,0-25,8)	12,9 (9,2-35,7)	0,225
REM (%)	4,1 (0,5-10,1)	15,3 (11,4-20,3)	0,043*

\* Diferença estatisticamente significativa quando valor de  $p \leq 0,05$ .

**Tabela 4.** Qualidade do sono, sonolência diurna e sintomas ansiosos e depressivos, antes e após o tratamento (n = 5)

	Mediana (Mín - Máx)		Valor p
	Antes	Depois	
Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI)	14 (11-19)	10 (7-17)	0,043*
Escala de Sono de Epworth (ESE)	3 (0-10)	1 (0-4)	0,144
Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	22 (2-37)	20 (3-35)	0,686
Escala de Depressão de Hamilton (Ham-D)	34 (14- 40)	27 (7-42)	0,279

\* Diferença estatisticamente significativa quando o valor de  $p \leq 0,05$ .

## DISCUSSÃO

Obtivemos uma média de WASO de  $65 \pm 53,2$  minutos e de LREM de  $225,5 \pm 104,1$  minutos, valores consideravelmente maiores que os obtidos em estudo de 2014 de Ellis *et al.*, que analisou o padrão de sono de 14 pacientes com insônia crônica, em que foram obtidos valores de  $31,4 \pm 29,1$  e  $66,3 \pm 14,9$  de média para WASO e LREM, respectivamente<sup>17</sup>. Nesse mesmo estudo, os pacientes insones tiveram uma média de  $89,2 \pm 6,1\%$  de EF e de  $19,4 \pm 8,2\%$  de REM, maiores que as médias de nossos pacientes, que apresentaram  $74,2 \pm 18,71\%$  de EF (%) e  $4,5 \pm 5,4\%$  de REM (%). O HAM-D médio de nossos pacientes, de  $29,0 \pm 12,4$  pontos, também foi maior que o desse estudo<sup>17</sup>, que foi de  $6,6 \pm 4,4$ , demonstrando um perfil com maior pontuação nos critérios depressivos e com critérios polissonográficos mais graves de insônia.

Após o esquema com trazodona isolada, foi observada melhora média de 13,2% na EF ( $p = 0,043$ ), aumento similar observado da EF em estudo publicado em 2008 por Zavesicka *et al.* ( $p = 0,004$ ), em que se associou a trazodona (100 mg) à terapia cognitivo-comportamental para tratar insônia em 20 pacientes não depressivos<sup>18</sup>. Kaynak *et al.* analisaram, em 12 pacientes depressivos, a substituição do uso de inibidor da recaptção da serotonina por trazodona (100 mg), sendo também observada melhora na EF (79,8% para 90%,  $p < 0,01$ )<sup>19</sup>. Outros benefícios em dados polissonográficos também foram demonstrados como a diminuição do ID (25 para 13) e aumento de E3 (19,5% para 28%)<sup>19</sup>, o que, no entanto, não evidenciamos com diferença estatisticamente significativa em nosso estudo – E3 7,4% vs. 18,1% (cálculo com mediana 2,9 para 12,9,  $p = 0,229$ ).

Aumento da EF (77,7% para 89,5%) e diminuição do WASO (74,8 minutos para 8,2 minutos com redução de 89%) significativos ( $p = 0,043$ ) também foram encontrados em estudo de 2002 que utilizou trazodona (100 mg) para tratar a insônia de 11 pacientes depressivos – EF (77% para 84%), WASO (58 minutos para 33 minutos com redução de 43%) –, comparando com placebo<sup>20</sup>. Nesse artigo de Saletu-Zyhlarz *et al.*<sup>20</sup> também houve aumento significativo das ondas lentas (E3), diferindo de nosso estudo. Já em 2011, Roth *et al.* analisaram, em 16 pacientes com insônia primária, os efei-

tos da trazodona (50 mg) *versus* placebo na cognição, psicomotricidade e polissonografias, não havendo diferença significativa em nenhum desses quesitos<sup>21</sup>, provavelmente por ser utilizada dose mais baixa. Após a retirada dos BZDs e iniciado o uso de trazodona, houve aumento de 59% de S3 (38,4 minutos) e redução de 24,2% de S2 (65 minutos), com provável relevância clínica e sono mais restaurador, apesar de não estabelecer diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, em estudo publicado em 1994, analisando a eficácia da trazodona de liberação controlada (150 mg) em seis pacientes insones crônicos e distímicos, houve acréscimo em S3 (em 52 minutos) e diminuição de S2, com diferença estatisticamente significativa (77 minutos)<sup>22</sup>. O padrão polissonográfico com o BZD foi de eficiência do sono baixa, tempo acordado após início do sono aumentado, latência aumentada para o sono REM e superficialização do estágios do sono. Já o padrão polissonográfico com a trazodona foi de aumento da eficiência do sono, redução do tempo acordado após início do sono e aumento da porcentagem do REM com diferença estatisticamente significativa. Não houve sonolência diurna aumentada com o uso da trazodona determinada pelo ESE, sem diferença estatisticamente significativa.

Foi observada melhora significativa no PSQI de nossos pacientes ( $p = 0,043$ ), assim como em estudo publicado por Nierenberg *et al.*, que analisou o PSQI de 17 pacientes usuários de antidepressivos (fluoxetina ou bupropiona) que apresentavam insônia, comparando a introdução de trazodona com placebo<sup>23</sup>.

Em relação aos sintomas depressivos dos pacientes, não obtivemos melhoras no HAM-D ( $p = 0,279$ ), porém no trabalho de Scharf e Sachais com seis pacientes depressivos e insones que receberam de 150 a 400 mg de trazodona ocorreu melhora com diferença estatisticamente significativa<sup>24</sup>. Dez pacientes dependentes de BZDs que fizeram uso de trazodona (dose final de 300 mg) para retirada do ansiolítico apresentaram índices de menor depressão e ansiedade determinados pelos questionários de HAM-D e escala de ansiedade de Hamilton<sup>25</sup>. Nossos pacientes apresentaram alto índice no escore HAM-D e utilizaram dose média de trazodona menor do que nos estudos supracitados. Tais fatores podem

ter contribuído para a ausência de melhora dos sintomas depressivos.

Sabe-se que ocorre aumento de apneia e ronco com o uso de BZD pelo efeito miorelaxante<sup>26</sup>. Em trabalho de Veasey com cinco *bulldogs* apneicos, houve redução do IAH com uso de trazodona e L-triptofano, com efeito de maior atividade neuromuscular na via aérea dos animais atribuída à trazodona<sup>27</sup>. Em estudo de Smales *et al.*, 15 pacientes com apneia obstrutiva do sono foram analisados segundo parâmetros respiratórios comparando com a trazodona (100 mg) *versus* placebo e foi demonstrada redução significativa da apneia de  $38,7 \pm 6,2$  vs.  $28,5 \pm 5,6$  eventos por hora,  $p = 0,041$ <sup>28</sup>. Prováveis efeitos da trazodona em apneicos são aumentar o limiar do despertar (*arousal threshold*), melhorar o controle ventilatório e aumentar a tonicidade da via aérea superior<sup>28</sup>. Interessante observar que o IAH com BZD médio foi de 5,1 eventos por hora (grau leve de apneia) e o IAH médio com a trazodona foi de 2,1 eventos por hora (índice considerado normal), podendo ser atribuído o maior índice ao efeito miorelaxante do BZD<sup>26</sup> e a redução do IAH ocasionada pela retirada do BZD e com provável efeito benéfico da trazodona na via aérea<sup>28,29</sup>.

Podemos descrever como fatores limitantes do estudo o pequeno número de pacientes, com dificuldade em manter o seguimento deles, uma vez que não foram somente aplicados questionários, mas também realizadas polissonografias pré e pós-intervenção. Ressaltamos que cada indivíduo foi avaliado pelo menos com cinco consultas, além de contato semanal, totalizando o acompanhamento em seis semanas. A maioria dos trabalhos com maior número de pacientes insones para a retirada de BZD somente utilizou questionários sem a realização de polissonografia ou com menor tempo de seguimento<sup>30,31</sup>. Houve desistência de realizar a segunda polissonografia (6 de 11 pacientes), sendo quatro deles porque melhoraram com a trazodona e dois deles que optaram por não trocar o BZD, mesmo referenciando os riscos do uso crônico de BZD como a demência<sup>31</sup>. A utilização de um grupo controle e comparação com placebo também não foi realizada em nosso trabalho.

## CONCLUSÕES

Apesar do pequeno número de pacientes que completaram o estudo, foram observadas melhoras na qualidade do sono do paciente, tanto em análise polissonográfica quanto na avaliação por meio de questionário PSQI. Entretanto, as melhoras na qualidade do sono não foram acompanhadas por mudanças nos sintomas ansiosos ou depressivos avaliados pelas escalas de Beck e Hamilton, respectivamente. Portanto, sugerimos novos estudos nos quais sejam recrutados mais pacientes insones, com grupo controle e comparação place-

bo *versus* trazodona, com maior tempo de seguimento dos indivíduos. Apesar dessas limitações, a trazodona aparenta ter efeito benéfico na retirada de BZD, com melhora na qualidade do sono.

## CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS

**Fábio José Fabrício de Barros Souza** – Atendeu os pacientes aplicando os questionários e interpretou as polissonografias. Realizou parte da revisão bibliográfica.

**Giliane Franco de Lima e Franciele Tibola** – Fizeram a coleta dos dados, análise de dados e parte da revisão bibliográfica.

**Giancarlo Lucca** – Revisou os questionários de ansiedade e depressão, realizou parte da revisão bibliográfica, assim como a revisão do artigo.

**Kristian Madeira** – Realizou a análise dos dados e sua aplicação estatística. Fez a revisão do artigo.

Todos os autores contribuíram para a elaboração da escrita do artigo e aprovaram a versão final.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Não houve apoio financeiro ou qualquer apoio que possa ter enviesado o estudo. Os autores não apresentam qualquer conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, Petrone A, Gemma A, Selvaggio D, et al. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res.* 2004;13(1):79-86.
2. Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *J Sleep Res.* 2012;21(4):427-33.
3. Silva RS. Introdução ao estagiamento do sono humano. *Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 1996;3(2):187-99.
4. Bacelar A, Pinto Jr. LR. Associação Brasileira do Sono. Insônia: do diagnóstico ao tratamento: III Consenso Brasileiro de Insônia. 1ª ed. São Paulo: Omnifarma; 2013.
5. Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA, Carlini EA. Uso de drogas psicotrópicas no Brasil: pesquisa domiciliar envolvendo as 107 maiores cidades do país – 2001. *Rev Latino-Am Enfermagem.* 2005;13(n.esp):888-95.
6. Bernik MA. Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência. São Paulo: Edusp; 1999.
7. Stein MB, Craske MG. Treating anxiety in 2017: optimizing care to improve outcomes. *JAMA.* 2017;318(3):235-6.
8. Leichsenring F, Leweke F. Social anxiety disorder. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2255-64.
9. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Weckbecker K, et al. Regular benzodiazepine and Z-substance use and risk of dementia: an analysis of German claims data. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(2):801-8.
10. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349:g5205.
11. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1998;393:95-101.

12. Khan A, Faucett J, Lichtenberg P, Kirsch I, Brown WA. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. *PloS One*. 2012;7(7):e41778.
13. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
14. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
15. Hamilton M. Rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
16. Nestler S, Jay EL, Sierra M, David AS. Symptom profiles in depersonalization and anxiety disorders: an analysis of the Beck Anxiety Inventory. *Psychopathology*. 2015;48(2):84-90.
17. 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.
18. Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J, Matousek M, Sos P, Krajca V, et al. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):895-901.
19. Kaynak H, Kaynak D, Gözükmizi E, Guilleminault C. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants. *Sleep Med*. 2004;5(1):15-20.
20. Saletu-Zyhlarz GM, Abu-Bakr MH, Anderer P, Gruber G, Mandl M, Strobl R, et al. Insomnia in depression: differences in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(2):249-60.
21. Roth AJ, McCall WV, Liguori A. Cognitive, psychomotor and polysomnographic effects of trazodone in primary insomniacs. *J Sleep Res*. 2011;20(4):552-8.
22. Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, Di Giovanni G, Terzano MG. Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insomnia associated with dysthymia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994;116(4):389-95.
23. Nierenberg AA, Adler LA, Peselow E, Zornberg G, Rosenthal M. Trazodone for antidepressant-associated insomnia. *Am J Psychiatry*. 1994;151(7):1069-72.
24. Scharf MB, Sachais BA. Sleep laboratory evaluation of the effects and efficacy of trazodone in depressed insomniac patients. *J Clin Psychiatry*. 1990;51 Suppl:13-7.
25. Ansseau M, De Roeck J. Trazodone in benzodiazepine dependence. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(5):189-91.
26. Guilleminault C. Benzodiazepines, breathing, and sleep. *Am J Med*. 1990;88(3A):255-85.
27. Veasey SC, Fenik P, Panckeri K, Pack AI, Hendricks JC. The effects of trazodone with L-tryptophan on sleep-disordered breathing in the English bulldog. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1659-67.
28. Smales ET, Edwards BA, Deyoung PN, McSharry DG, Wellman A, Velasquez A, et al. Trazodone effects on obstructive sleep apnea and non-REM arousal threshold. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):758-64.
29. Rickels K, Schweizer E, García España F, Case G, DeMartinis N, Greenblatt D. Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;141(1):1-5.
30. Voderholzer U, Riemann D, Hornyak M, Backhaus J, Feige B, Berger M, et al. A double-blind, randomized and placebo-controlled study on the polysomnographic withdrawal effects of zopiclone, zolpidem and triazolam in healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251(3):117-23.
31. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(5):733-47.