

Eszopiclona: da farmacologia ao tratamento das insônias

Dr. Andre Russowsky Brunoni

INTRODUÇÃO

A insônia é uma condição de sono inadequado subjetivamente percebida, em que os pacientes apresentam dificuldade em adormecer ou em manter o sono ou, ainda, relatam um sono de má qualidade¹. Ela é um problema frequente na população adulta, com prevalência de 10 a 30% ao redor do mundo. É mais prevalente em mulheres, com piora nos períodos pré-menstruais e na menopausa¹.

Nos idosos, a prevalência de insônia também é maior, possivelmente pelo declínio parcial na funcionalidade dos sistemas de controle do sono. Condições médicas comórbidas também contribuem para o aumento da prevalência de insônia em idosos¹.

Clinicamente, a insônia é considerada um transtorno quando estão presentes: 1. dificuldade em adormecer, permanecer dormindo, acordar precoce ou sono não restaurador; 2. essa dificuldade ocorre apesar de oportunidades e circunstâncias adequadas para dormir; e 3. esses sintomas associam-se com comprometimento ou desconforto diurno². Ainda, a insônia pode ser dividida em inicial, intermediária e terminal. A primeira traduz a dificuldade em adormecer no início da noite e está comumente associada a transtornos de ansiedade. Por sua vez, as insônias intermediárias (dificuldade na manutenção do sono, com despertares de madrugada) e terminais (acordar precocemente, de 30 minutos a 2 horas antes do desejado) podem estar associadas a condições clínicas e distúrbios depressivos e dolorosos². Além disso, a insônia é considerada aguda quando tem duração menor de três semanas e crônica quando acontece por mais de três noites por semana, com duração mínima de um mês³.

Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
Professor livre-docente do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.
Como psiquiatra, atua no Instituto de Psiquiatria como chefe do serviço de neuromodulação cerebral não invasiva.

Recebido: 07 de maio de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência
equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como:
Russowsky Brunoni A. Eszopiclona: da farmacologia ao tratamento das insônias. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S18-S27.

Farmacologia dos benzodiazepínicos e drogas não hipnóticas

Os tratamentos farmacológicos para insônia podem ser necessários para reduzir a latência do sono, aumentar sua manutenção e melhorar sua qualidade. Tais tratamentos devem permitir o despertar normal sem prejuízo subsequente da função diurna e com risco mínimo de dependência⁴.

Do ponto de vista neurofisiológico, o ácido gama-aminobutírico (GABA) é o principal e mais abundante neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC). Por conta disso, está envolvido em praticamente todas as funções do SNC, incluindo aquelas relacionadas ao sono, à atenção, à formação da memória, à ansiedade e ao tônus muscular⁵. Por essa razão, pacientes com transtornos do sono, de ansiedade e do humor apresentam desregulação da atividade GABA.

Sendo o GABA um neurotransmissor abundante, seus principais efeitos são determinados, na verdade, pela atuação em seus receptores específicos. Estes podem ser divididos em ionotrópicos (receptores GABA-A e GABA-C) e metabotrópicos (GABA-B), que estão acoplados à proteína G e induzem efeitos complexos de neuroplasticidade⁵. Dentre eles, os mais abundantes no SNC e de maior interesse no manejo da insônia são os receptores GABA-A, que são canais iônicos transmembrana formados por cinco subunidades proteicas com ao menos 19 isoformas distintas, o que garante uma diversidade de efeitos comportamentais e farmacológicos⁵. As subunidades alfa-1 desse receptor são as principais responsáveis pelos efeitos sedativos medicamentosos, enquanto as subunidades alfa-2 e alfa-3 possuem efeitos ansiolíticos e antidepressivos.

Já as subunidades alfa-5 teriam efeitos adversos cognitivos, incluindo memória e aprendizagem,

bem como favorecendo uma possível dificuldade de concentração⁶.

Os receptores GABA começaram a ser estudados a partir da década de 1960, com o desenvolvimento das drogas benzodiazepínicas (exemplos incluem diazepam, midazolam, clonazepam e alprazolam), que atuam de forma não específica e prolongada nos mesmos (ou seja, as subunidades alfa-1, 2, 3 e 5 são sensíveis aos benzodiazepínicos)⁵. Isso faz com que benzodiazepínicos de meia-vida longa normalmente causem sedação diurna, um efeito comum e clinicamente indesejável⁵. A ocupação prolongada dos receptores GABA promove uma dessensibilização dos mesmos, tornando-se um dos mecanismos responsáveis pelo fenômeno da tolerância - ou seja, a necessidade do uso de doses progressivamente maiores para obtenção dos mesmos efeitos clínicos⁵. Com isso, pode haver, também, efeitos da abstinência aguda de benzodiazepínicos na sua interrupção súbita, como confusão, ansiedade, agitação e insônia⁵. Finalmente, os benzodiazepínicos apresentam risco de superdosagem e interações perigosas com álcool e opioides, podendo levar, inclusive, à depressão respiratória e ao óbito⁵.

Enquanto os benzodiazepínicos modulam todas as subunidades do receptor GABA-A, os medicamentos não benzodiazepínicos hipnóticos ("drogas Z", como zaleplon, zolpidem, zopiclona e eszopiclona) ligam-se mais seletivamente aos receptores alfa-1. Assim, os hipnóticos não benzodiazepínicos possuem um perfil clínico vantajoso em comparação aos benzodiazepínicos, particularmente no que diz respeito aos efeitos residuais, à tolerância e à dependência. Isso se reflete, no Brasil, na prescrição das drogas-Z sem necessidade do uso de receituário B ("azul"), como os benzodiazepínicos, de maior controle clínico⁷. A partir da década de 1980, esses medicamentos passaram progressivamente

a ser considerados como alternativas preferíveis aos benzodiazepínicos no manejo de distúrbios do sono, por possuírem ação mais específica nas subunidades alfa e, assim, apresentarem maior eficácia em concentrações mais baixas, levando a menos efeitos colaterais⁶.

O zolpidem foi uma das primeiras drogas-Z, atuando como agonista seletivo do receptor GABA A na subunidade alfa-16. Porém apresenta uma meia-vida curta, de duas a três horas, o que faz com que não seja uma boa alternativa para as insônias intermediárias e terminais, além de apresentar efeitos colaterais que incluem alucinações visuais bizarras, amnésia, sonambulismo, fadiga e irritabilidade no dia seguinte⁸.

Perfis farmacológicos da zopiclona e da eszopiclona

A zopiclona é uma droga da família da ciclopirrolona que apresenta uma meia-vida um pouco maior (de cinco a seis horas) e é menos seletiva, atuando em receptores alfa-1 e alfa-2, sendo particularmente útil para o tratamento da insônia na fase da manutenção do sono⁵. As propriedades sedativas da zopiclona estão principalmente ligadas ao enantiômetro (S) do que o (R), o que levou ao desenvolvimento da eszopiclona (S-zopiclona)⁹. A afinidade da eszopiclona é duas e cinquenta vezes maior do que a da zopiclona racêmica e a da R-zopiclona, respectivamente, para os receptores GABA-A9. Isso faz com que a eszopiclona seja mais rápida e tenha menos efeitos colaterais e variabilidade individual do que a zopiclona. Níveis de (S)-desmetilzopiclona, um dos metabólitos ativos de eszopiclona e zopiclona, são menores do que aqueles vistos após uma dose eficaz equivalente da zopiclona racêmica, sugerindo um risco reduzido de efeitos residuais para a eszopiclona⁵.

Além disso, de maneira análoga à zopiclona racêmica, a eszopiclona mostra afinidade de

ligação relativamente alta para o alfa-1, mas também para os subtipos de receptores 2 e 35. Na verdade, a eszopiclona possui os melhores parâmetros de eficácia dentre todas as drogas-Z em todos esses sub-receptores alfa (**Tabela 1**)⁵. Na verdade, quando consideramos o perfil de atividade da eszopiclona em todos os sub-receptores alfa, observamos que os efeitos nos receptores alfa-2 e alfa-3 podem ser tão importantes quanto aqueles nos receptores alfa-1. Baseado nesse perfil farmacológico, pode-se esperar que a eszopiclona apresente não apenas efeitos hipnóticos, mas também ansiolíticos, uma vez que os receptores alfa-3 estão envolvidos em mecanismos ansiolíticos e antidepressivos. Por sua vez, os receptores alfa-2 estão envolvidos também na regulação do ciclo sono-vigília, o que pode explicar os efeitos benéficos da eszopiclona na melhora da eficiência do sono. Finalmente, a atuação baixa nos receptores alfa-5, especialmente em comparação com benzodiazepínicos, faz com que a eszopiclona não apresente efeitos cognitivos adversos relevantes⁵.

A eszopiclona foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e chegou ao mercado brasileiro apenas em 2019¹⁰,

Tabela 1. Efeitos funcionais relativos ao receptor GABA-A de cada droga-Z

Droga	Alfa-1	Alfa-2	Alfa-3	Alfa-5
Zaleplon				
Eficácia	1x a 2x	1x	2x	1x
Zolpidem				
Eficácia	1x	1x	1x	Insignificante
Zopiclona				
Eficácia	1x	1x	1x	1x
Eszopiclona				
Eficácia	2x	4x	4x	1x

Adaptada de: Nutt DJ et al. J Psychopharmacol; 2010.⁵

sendo aprovada para o tratamento da insônia em adultos, diminuindo o tempo de início do sono, a frequência de despertares noturnos e aumentando a duração e a qualidade do sono, melhorando o despertar. A eszopiclona possui início de ação rápido (de 20 a 30 minutos)¹¹. A eszopiclona deve ser administrada por via oral, imediatamente antes de se deitar. A dose inicial recomendada é de 1 mg, podendo posteriormente ser aumentada para 2 mg e 3 mg antes de deitar, de acordo com avaliação clínica, sendo 3 mg a dose máxima para adultos. Em pacientes acima de 65 anos ou que apresentem a função da CYP3A4 diminuída, a dose máxima deve ser de 2 mg¹². A eszopiclona não deve ser administrada em conjunto com outros medicamentos sedativos ou álcool e deve ser empregada se o paciente dispuser de sete a oito horas de sono. O medicamento não deve ser usado por menores de 18 anos e nem por mulheres grávidas. Não há necessidade de ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal. **Tabela 2**

Eficácia e segurança da eszopiclona ao longo de seis semanas

Um estudo duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo, randomizou adultos de 21 a 64 anos para receber todas as noites, por 44 dias consecutivos, placebo (n = 99), eszopiclona 2 mg (n = 104), ou eszopiclona 3 mg (n = 105)¹³. Isso foi seguido por duas noites de placebo para todos os participantes para avaliar se haveria a ocorrência de insônia de rebote. O desfecho primário foi a latência determinada pela polissonografia para o sono persistente. Ambas as doses de eszopiclona reduziram significativamente a latência média do sono em comparação com o placebo. As análises secundárias indicaram que esses efeitos foram consistentes ao longo do tratamento. Ambas as doses de eszopiclona melhoraram significativamente a eficiência do sono em relação ao placebo. Além disso, 68% dos pacientes no

grupo de eszopiclona 3 mg e 53% daqueles no grupo de eszopiclona 2 mg tiveram tempo total de sono definido por polissonografia ≥ 7 horas, significativamente maior do que os 37% dos indivíduos no grupo de placebo. As doses de 3 mg e 2 mg de eszopiclona produziram significativamente menos latência do sono, maior qualidade do sono e melhor profundidade do sono em relação ao placebo. Não houve evidência de tolerância ou insônia de rebote após a descontinuação da terapia. O evento adverso mais comum relacionado ao tratamento foi o sabor desagradável, que foi maior no grupo de eszopiclona 3 mg. As taxas de tonturas e sonolência no grupo de eszopiclona 3 mg foram semelhantes às do grupo de placebo. Nenhum paciente do grupo eszopiclona 3 mg ou do grupo placebo interrompeu o tratamento devido a eventos adversos; três pacientes no grupo de 2 mg interromperam o tratamento por eventos adversos que podem ou não estar relacionados ao medicamento em estudo. As taxas de novos eventos adversos ocorridos durante a fase final, com placebo, foram menores nos grupos de eszopiclona (11,5% no grupo de eszopiclona 2 mg, 15,2% no grupo de eszopiclona 3 mg) do que no grupo de placebo (18,2%).

Eficácia e segurança da eszopiclona ao longo de seis meses

Um ensaio randomizado, duplo-cego, multicêntrico, controlado por placebo foi conduzido em pacientes com idades entre 21 e 69 anos para receberem eszopiclona 3 mg (n = 593) ou placebo (n = 195) todas as noites, por seis meses¹⁴. Os desfechos incluíram latência do sono, tempo total de sono, número de despertares, tempo de vigília após o início do sono, qualidade do sono e avaliações de capacidade funcional, alerta diurno e sensação de bem-estar físico. Em comparação ao placebo, a eszopiclona produziu uma melhora estatisticamente significativa em todos os desfechos. Essas dife-

Tabela 2. Resumo dos principais ensaios clínicos que avaliaram a eficácia da eszopiclona

Autor	Objetivo	Desenho do estudo e duração	Resultados principais
Zammit <i>et al.</i> (2004)	Avaliar a eficácia e a segurança da eszopiclona na insônia primária	305 pacientes foram randomizados para placebo, eszopiclona 2 mg e eszopiclona 3 mg ao longo de 6 semanas de tratamento	Ambas as doses foram superiores ao placebo para a redução da latência média do sono e melhoras da eficiência, da qualidade e de profundidade do sono. Taxa de eventos adversos foi menor nos grupos que receberam eszopiclona do que no grupo placebo
Krystal <i>et al.</i> (2003)	Avaliar a eficácia e a segurança da eszopiclona ao longo de 6 meses de tratamento	788 pacientes foram randomizados para placebo ou eszopiclona 3 mg em 6 meses de tratamento	A eszopiclona foi superior ao placebo, já a 1ª semana de tratamento, para todos os desfechos (menor latência de sono, maior tempo total de sono, menos despertares, melhor qualidade do sono). A eszopiclona foi bem tolerada, em relação ao placebo
Roth <i>et al.</i> (2005)	Seguimento (<i>follow-up</i>) do estudo de Krystal <i>et al.</i>	Estudo aberto em que todos os pacientes receberam eszopiclona por 6 meses adicionais	Os pacientes que haviam recebido placebo inicialmente apresentaram todos os ganhos daqueles que usaram eszopiclona, enquanto aqueles que usaram eszopiclona mantiveram todos os ganhos. Não houve desenvolvimento de tolerância
Scharf <i>et al.</i> (2005)	Avaliar a eficácia e a segurança da eszopiclona em pacientes idosos	231 pacientes (65-85 anos) foram randomizados para receber placebo, eszopiclona 1 mg ou eszopiclona 2 mg por 2 semanas	Eszopiclona 1 mg foi eficaz na insônia inicial e eszopiclona 2 mg foi eficaz nas insônias inicial, intermediária e terminal em pacientes idosos. Sabor desagradável foi o efeito colateral mais comum, porém maior o grupo placebo
Pinto <i>et al.</i> (2016)	Comparar a eficácia e a tolerabilidade da eszopiclona vs. zopiclona	199 pacientes foram randomizados para receber zopiclona 7.5 mg ou eszopiclona 3 mg	A eszopiclona foi superior à zopiclona no aumento de tempo total de sono e na melhora da eficiência do sono. Ambas foram igualmente toleráveis
McCall <i>et al.</i> (2006)	Avaliação da eszopiclona com parâmetros de EEG	Estudo com pacientes idosos randomizados para eszopiclona 2 mg ou placebo	A eszopiclona foi associada a uma menor latência de sono, à maior eficiência de sono, a mais tempo total de sono e à maior qualidade de sono do que placebo
Fava <i>et al.</i> (2006)	Combinação da eszopiclona com fluoxetina no tratamento da depressão e insônia	545 pacientes com depressão e insônia foram randomizados para receber fluoxetina + placebo ou fluoxetina + eszopiclona	Grupo que recebeu eszopiclona + fluoxetina apresentou não apenas melhora superior dos parâmetros de sono, mas também superioridade na melhora dos desfechos clínicos de depressão, como resposta mais rápida e maiores taxas de resposta e de remissão clínicas

renças foram evidentes já na primeira semana de tratamento. Nessa semana, os pacientes que tomaram eszopiclona adormeceram em média 37,2 minutos mais rapidamente, tiveram 0,6 menos despertares noturnos, experimentaram 0,9 menos noites acordados por semana e dormiram 50,2 minutos a mais do que os pacientes do grupo placebo. Aos seis meses, os pacientes

tratados com eszopiclona adormeceram 16,1 minutos mais rapidamente, tiveram 0,7 menos despertares noturnos, experimentaram 0,8 menos noites acordados por semana e dormiram 39 minutos a mais. Cefaleia foi o único evento adverso relatado em mais de 10% dos pacientes em ambos os grupos. Ao longo do período de seis meses, as taxas de interrupção devido a

eventos adversos foram de 12,8% no grupo da eszopiclona e de 7,1% no grupo do placebo. Os motivos mais comuns foram sonolência (2,2% para eszopiclona, 1,5% para placebo), sabor desagradável (1,7% e 0,5%), dor de cabeça (0% e 2%), astenia (1,0% e 1,5%) e insônia (0% e 1,5%). Não houve relatos de convulsões, alucinações ou eventos de perturbação da percepção, que são comumente relatados como sintomas de abstinência após a descontinuação de medicamentos sedativos-hipnóticos.

Eficácia e segurança da eszopiclona ao longo de 12 meses

Roth e colaboradores¹⁵ realizaram um estudo de seguimento aberto de seis meses adicionais com os pacientes do estudo acima¹⁴, em que todos receberam eszopiclona. Pacientes que foram inicialmente randomizados para placebo e depois mudaram para eszopiclona (n = 111) relataram significativamente: 1. diminuições da latência do sono, do tempo de vigília após o início do sono e do número de despertares; 2. aumentos do tempo total de sono e da qualidade do sono; e 3. melhora da sensação de bem-estar físico. Não houve evidência de sintomas de tolerância em nenhum dos grupos. Os indivíduos que haviam usado eszopiclona mantiveram os ganhos do tratamento duplo-cego para todos os parâmetros de sono e diurnos, com melhora adicional em diversas medidas. A eszopiclona foi bem tolerada em ambos os grupos, sendo que o sabor desagradável foi o único efeito indesejável relatado por mais de 5% dos pacientes. Assim, houve melhoras significativas no sono e na função diurna daqueles que passaram de placebo para terapia aberta com eszopiclona, enquanto os benefícios foram mantidos para os que haviam recebido eszopiclona. Assim, em um ano de tratamento, a eszopiclona 3 mg manteve-se bem tolerada e sem se notar tolerância medicamentosa.

Eszopiclona em pacientes idosos

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado com placebo foi conduzido com pacientes idosos, com idades entre 65 e 85 anos¹⁶. Duzentos e trinta e um pacientes foram randomizados para receber placebo (n = 80), eszopiclona 1 mg (n = 72) ou eszopiclona 2 mg (n = 79) todas as noites, por duas semanas. O grupo de eszopiclona 2 mg teve um período de latência do sono significativamente mais curto em comparação com o do placebo durante o estudo. O grupo de eszopiclona 2 mg também teve um tempo total de sono expressivamente maior em comparação com o do placebo. A eszopiclona 1 mg proporcionou latência de sono consideravelmente menor em comparação ao placebo, mas não houve diferença significativa no tempo total de sono. As análises secundárias indicaram que pacientes que receberam eszopiclona 2 mg tiveram substancialmente menos despertares após o início do sono, cochilos diurnos notadamente menores e mais curtos, e classificações efetivamente mais altas de qualidade e profundidade do sono, alerta diurno e sensação de bem-estar físico em comparação com o placebo. Com base nesses dados, a eszopiclona 1 mg foi eficaz na indução, mas não na manutenção do sono, enquanto a dose de 2 mg foi eficaz na indução e na manutenção do sono. Embora ambos os grupos de dose de eszopiclona tenham apresentado latências medianas do sono mais curtas na segunda semana do que na primeira, nenhuma das doses foi significativamente diferente do placebo na segunda semana. Essa diferença parece ser devida à melhora na latência mediana do sono para o grupo do placebo da primeira à segunda semana, em vez de um efeito diminuído para o grupo da eszopiclona 2 mg. Finalmente, o evento adverso mais comum ($\geq 5\%$) relacionado ao tratamento foi sabor desagradável (eszopiclona 1 mg, 8,3%; eszopiclona 2 mg, 11,4%; placebo, 15,0%).

Menos indivíduos interromperam o tratamento devido a efeitos adversos nos grupos de tratamento do que no grupo placebo (eszopiclona 1 mg, 1,4%; eszopiclona 2 mg, 2,5%; placebo, 6,3%). Não houve eventos adversos relatados relacionados a quedas acidentais, amnésia ou alucinações.

Eszopiclona vs. zopiclona

No Brasil, o grupo do professor Sergio Tufik, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), comparou os efeitos, em um ensaio clínico de não inferioridade, da zopiclona e da eszopiclona no tratamento da insônia. Os pacientes foram randomizados para receber zopiclona 7,5 mg ou eszopiclona 3 mg, ambas por via oral, por quatro semanas¹⁷. No total, 199 pacientes foram avaliados durante duas visitas e, em seguida, acompanhados por pelo menos seis semanas. O desfecho primário foi o índice de gravidade da insônia após quatro semanas de tratamento. Os desfechos secundários foram obtidos por meio de dados de polissonografia, incluindo tempo total de sono, além de latência e eficiência do sono. A frequência de eventos adversos também foi analisada. A análise de eficácia primária demonstrou a não inferioridade da eszopiclona sobre a zopiclona. A análise de parâmetros objetivos avaliados por polissonografia mostrou que a eszopiclona aumentou o tempo total de sono e melhorou sua eficiência de forma mais significativa do que a zopiclona. Os perfis de segurança de ambos os tratamentos do estudo foram semelhantes, enquanto os eventos adversos mais comuns relatados nos dois grupos foram disgeusia, cefaleia, tontura, irritabilidade e náusea.

Avaliação da eszopiclona com polissonografia

McCall e colaboradores¹⁸ avaliaram a segurança e a eficácia de eszopiclona 2 mg em pacientes idosos (com idades entre 64 e 86 anos) com

insônia crônica em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo. Pacientes que atenderam aos critérios para insônia primária e critérios de polissonografia de triagem (vigília após o início do sono [WASO] \geq 20 min e latência para sono persistente \geq 20 min) foram incluídos. A eficácia foi avaliada por meio de polissonografia e relatos do paciente. A eszopiclona foi associada a uma menor latência de sono, menor WASO, maior eficiência do sono, mais tempo total de sono e maior qualidade autorrelatada do sono do que o placebo. Ainda, pacientes em uso de eszopiclona relataram menos cochilos e menos tempo de soneca cumulativa. Sabor desagradável, boca seca, sonolência e tontura foram maiores no grupo eszopiclona (12,5%, 8,8%, 6,6% e 6,6%, respectivamente) do que no grupo placebo (0%, 1,6%, 5,5% e 1,6%, respectivamente). Assim, nesse estudo, a eszopiclona foi bem tolerada e associada a melhoras significativas em parâmetros clínicos e polissonográficos.

Eszopiclona e fluoxetina no tratamento do transtorno depressivo maior

Um ensaio clínico¹⁹ foi realizado com pacientes que preencheram os critérios do DSM-IV para depressão maior e insônia ($n = 545$). Eles foram randomizados para receberem eszopiclona 3 mg ou placebo. Todos receberam fluoxetina para o tratamento da depressão. Os pacientes que receberam eszopiclona e fluoxetina diminuíram significativamente a latência do sono, o tempo de vigília após o início do sono (WASO), com aumentos do tempo total de sono (TST), da qualidade e da profundidade do sono em todos os pontos de tempo. A coterapia com eszopiclona também provocou: mudanças significativamente maiores nas pontuações dos escores semanais de depressão, com melhora progressiva até o fim do estudo; melhora significativa dos escores de avaliação clínica em todos os pontos de tempo, após a primeira semana de tratamento; além de

consideravelmente mais pacientes apresentando resposta (59% vs. 48%) e remissão clínicas (42% vs. 33%) ao fim do estudo. O tratamento foi bem tolerado, com eventos adversos semelhantes e taxas de abandono. Assim, esse estudo mostrou que a coterapia de eszopiclona com fluoxetina foi bem tolerada e associada a uma melhora rápida, substancial e sustentada do sono, além de um início mais rápido da resposta antidepressiva, que também foi mais sustentada.

Efeitos adversos

As descrições dos efeitos adversos nos estudos acima demonstram a tolerabilidade da eszopiclona em diferentes populações clínicas. Em um estudo de revisão²⁰ foram compilados dados de efeitos adversos de três ensaios clínicos com pacientes não idosos, demonstrando que os efeitos mais comuns da eszopiclona foram cefaleia (21-17%), sonolência (8-10%) e gosto desagradável (17-34%). Por outro lado, efeitos como boca seca, dispepsia, náusea, ansiedade, confusão, tontura, alucinações e nervosismo foram pouco relevantes (menos de 5% dos casos) e com taxas semelhantes às do placebo. Vale ressaltar que não houve relatos de crises convulsivas, alucinações ou distúrbios de percepção, sintomas relatados após a descontinuação de medicamentos hipnóticos e benzodiazepínicos. Ainda, não houve relatos de aumento de ansiedade com eszopiclona, e as incidências de abstinência e tolerância da droga foram baixas²⁰.

Metanálises

Uma metanálise realizada pela colaboração Cochrane, em 2018, demonstrou que a eszopiclona, nas posologias de 2 mg/dia e 3 mg/dia, é uma droga eficiente e superior ao placebo na indução do sono, com diminuição da latência de início do sono em aproximadamente 12 minutos, queda de cerca de 17 minutos no tempo de despertar após dormir e um aumento na

duração total de sono em torno de 28 minutos. Além disso, não foram observados efeitos de tolerância ou dependência, com ausência de mudanças significativas nos parâmetros citados nas três primeiras noites após a interrupção da droga. Também em relação à retirada da droga, a insônia de rebote não foi observada¹⁰.

Em uma metanálise de 2020²¹, avaliando 44 estudos com 14.535 pacientes, que comparou a eficácia de todas as drogas utilizadas no manejo da insônia (flurazepam, quazepam, temazepam, triazolam, eszopiclona, zaleplon, zolpidem, zolpidem XR, suvorexant, ramelteon e doxepina), a eszopiclona foi numericamente superior ao zolpidem XR e às demais medicações na diminuição da latência do sono e no aumento do tempo total de sono. Além disso, a eszopiclona foi significativamente melhor que todas as outras drogas e 60% melhor que o zolpidem XR (sem atingir significância estatística) na melhora da qualidade no sono. Por fim, no quesito abandono de tratamento (que indica a importância de efeitos colaterais) apenas 2,2% abandonaram o tratamento no grupo eszopiclona, a menor taxa entre todos os tratamentos, e consideravelmente melhor que o zolpidem XR, que apresentou taxas de abandono quatro vezes maior (8,9%) (Figura 1).

CONCLUSÃO

A eszopiclona é uma nova droga-Z no Brasil com alta afinidade e potência para sub-receptores GABA associados à indução de sono, apresentando superioridade em relação às demais drogas-Z e benzodiazepínicos. Ela é recomendada para insônias primárias e secundárias, nas posologias de 1 a 3 mg, possuindo um início de ação mais rápido e meia-vida maior que outras drogas de mesma classe, o que garante eficácia para as insônias intermediária e terminal⁵. Além disso, ela não apresenta efeitos colaterais, como sonolência e tontura, nem insônia rebote após

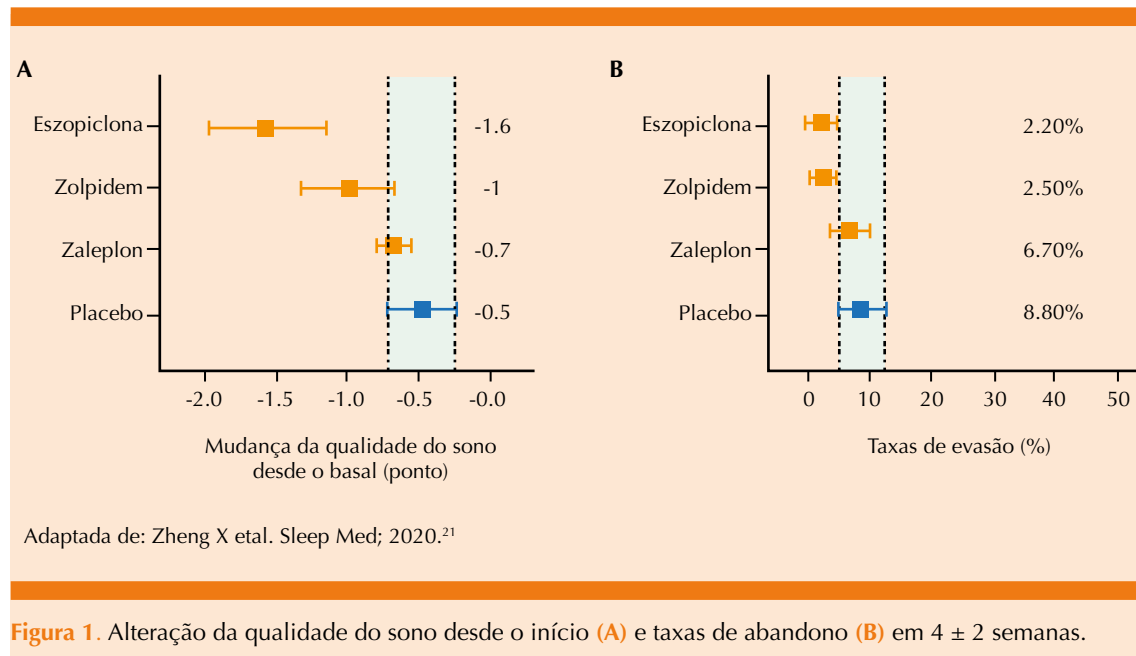


Tabela 3. O suprassumo da eszopiclona

Medicamento não benzodiazepínico hipnótico de 3ª geração, com atuação nos receptores GABA-A;
Meia-vida de 5 a 6 horas, sendo eficaz para as insônias inicial, intermediária e terminal;
Ação nos sub-receptores alfa-1 garante propriedades sedativas;
Ação nos sub-receptores alfa-2 leva a uma melhor eficiência do sono;
Ação nos sub-receptores alfa-3 garante propriedades sedativas e ansiolíticas;
Eficaz e segura no tratamento da insônia primária, com início já na primeira semana de tratamento;
Estudos de segurança com seguimento de 1 ano não mostraram desenvolvimento de tolerância;
Eficaz e segura para pacientes idosos;
Em combinação com fluoxetina, melhora os sintomas depressivos e de insônia na depressão maior;
Principais efeitos colaterais são gosto desagradável, cefaleia e sonolência;
Não há descrição de crises convulsivas, alucinações ou distúrbios de percepção

a descontinuação do tratamento¹⁰. Também não está associada a crises convulsivas, alucinações ou distúrbios de sensopercepção, como outros medicamentos de mesma classe. Outra van-

tagem é que a eszopiclona, combinada com antidepressivos, aumenta a eficácia e a rapidez da resposta clínica na depressão, além dos efeitos sobre o tratamento da insônia¹⁹.

Em conclusão, a eszopiclona é uma medicação extremamente eficaz no tratamento das diferentes formas e apresentações das insônias. Em relação às demais drogas usadas para esse fim, é estatisticamente superior a todas elas em garantir melhor qualidade de sono. Apresenta, também, um excelente perfil de tolerabilidade e segurança. Portanto, deve ser considerada pelo clínico como um tratamento de primeira linha para a insônia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:57–10.
2. Hara C, Stewart R, Lima-Costa MF, Rocha FL, Fuzikawa C, Uchoa E, et al. Insomnia subtypes and their relationship to excessive daytime sleepiness in Brazilian community-dwelling older adults. *Sleep*. 2011;34:1111–7.
3. Panel NS-O-TS. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: multivitamin/mineral supplements and chronic disease prevention. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:257S–64S.
4. Wafford KA, Ebert B. Emerging anti-insomnia drugs: tackling sleeplessness and the quality of wake time. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:530–40.
5. Nutt DJ, Stahl SM. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. *J Psychopharmacol*. 2010;24:1601–12.
6. Stahl SS. *Stahl's Essential Psychopharmacology: The Prescriber's Guide*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2009.
7. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria de Controle de Doenças, Centro de Vigilância Sanitária. Talonários de notificações. [Internet]. São Paulo (SP): Centro de Vigilância Sanitária; [s.d.]. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/procura_det.asp?procura_id=5. Acesso em: maio de 2021.
8. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: neuroscientific basis and practical implications*. Cambridge (UK): Cambridge University Press; 2009.
9. Hair PI, McCormack PL, Curran MP. Eszopiclone: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs*. 2008;68:1415–34.
10. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;10:CD010703.
11. Prysma®. [Bula para pacientes]. São Paulo: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2019. Disponível em: <https://eurofarma.com.br/produtos/prysma>. Acesso em: maio de 2021.
12. Prysma®. [Bula para profissionais]. São Paulo: Eurofarma Laboratórios S.A.; 2019. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/eszopiclona/bula>. Acesso em: maio de 2021.
13. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1979–91.
14. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep*. 2003;26:793–9.
15. 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;6:487–95.
16. Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, McCall WV, Amato D, et al. A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep*. 2005;28:720–7.
17. Pinto LR Jr, Bittencourt LRA, Treptow EC, Braga LR, Tufik S. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics*. 2016;71:5–9.
18. McCall WV, Vaughn McCall W, Erman M, Krystal AD, Rosenberg R, Scharf M, et al. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin*. 2006 Sep;22(9):1633–42.
19. Fava M, McCall WV, Krystal A, Wessel T, Rubens R, Caron J, et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;59:1052–60.
20. Brielmaier BD. Eszopiclone (Lunesta): a new nonbenzodiazepine hypnotic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006;19:54–9.
21. Zheng X, He Y, Yin F, Liu H, Li Y, Zheng Q, et al. Pharmacological interventions for the treatment of insomnia: quantitative comparison of drug efficacy. *Sleep Med*. 2020;72:41–9.