
Efeitos dos analgésicos no sono: implicações para o tratamento da dor

Leticia Santos Almeida * e Dante Maфра Tourino Teixeira **

O sono é um estado de repouso em que o corpo está inativo e a mente, inconsciente (1). Mesmo após anos de pesquisa, cientistas ainda não entendem o motivo exato de porque dormimos. Várias teorias têm explorado o cérebro e tentado identificar um propósito para o motivo pelo qual dormimos, e já é bem estabelecido que o sono tem papéis únicos na manutenção das funções cognitivas do cérebro e na reparação do corpo (2,3). O sono é essencial para a saúde e sua falta leva a diversas condições, como diabetes, obesidade, dislipidemia e hipertensão (4,5), além de possuir uma relação bidirecional com a dor, ou seja, a dor interfere no sono e o sono inadequado aumenta a intensidade da dor e sua disseminação para múltiplos locais (6,7). Atualmente, a demanda por alta produtividade e a necessidade de trabalhar muitas vezes vem à custo do sono, como evidenciado pelo dado que cerca de um terço da população da Europa, América e Ásia dormem menos que as 7h preconizadas. Esse contexto é ainda maior em pacientes com dor crônica, pois cerca de 50% a 80% desses pacientes dormem menos do que o preconizado, e a severidade do distúrbio do sono está associada à intensidade da dor (8).

O sono é formado por dois estados neurofisiológicos distintos, o sono não-REM (non-rapid eye movement) e o sono REM (rapid eye movement). Questões como por que dormimos e precisamos de dois estados de sono ainda são amplamente desconhecidas, e a relação funcional entre esses estados permanece teórica (9). Os seres humanos apresentam um ciclo majoritariamente não-REM, seguido por um breve período de sono REM, para depois se iniciar o ciclo novamente (2). O sono não-REM é mais comum na primeira metade da noite de sono, decrescendo exponencialmente após esse período. Ele pode ser dividido em 3 estágios: o N1, que é uma transição entre a vigília e o sono; o estágio N2, que é o sono leve; e o N3, que é o sono profundo e reparador. Já o sono REM ocorre após o estágio N3 e é caracterizado por movimentos oculares rápidos e importante diminuição do tônus muscular. Ele predomina durante a segunda metade da noite e deve ocupar aproximadamente 20% do sono. Sonhamos durante o sono REM, e acredita-se que grande parte da consolidação da memória ocorra durante esse estágio (9,10). Quando essa arquitetura do sono é interrompida, os indivíduos não desfrutam plenamente dos benefícios restauradores do sono. A falta de sono ou um sono de má qualidade está associada ao acometimento de diversas doenças, desde diabetes tipo 2, hipertensão, demência e transtornos de humor (11), além de estar relacionada à exacerbação da dor. Maior sensibilidade à dor ou dor crônica são fatores de risco para o desenvolvimento de problemas no sono (8). Portanto, pesquisadores foram impulsionados a conduzir seus estudos no sono como alvo para intervenções terapêuticas em pacientes com dor, tendo em vista essa relação bidirecional entre a dor e o sono.

Estudos vêm sendo conduzidos com pacientes acometidos por dor e sono de má qualidade, para analisar os impactos de diversas classes de analgésicos no sono. O uso de diferentes analgésicos, como opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), antidepressivos e gabapentinoides, pode interferir na qualidade do sono dos pacientes com síndromes dolorosas, como fibromialgia, dismenorreia, dor lombar, osteoartrite e polineuropatia diabética dolorosa, bem como naqueles que utilizam esses analgésicos de forma aguda, tornando ainda mais complexo o manejo da dor e a promoção de uma recuperação adequada (12). Portanto, esses fatores destacam a necessidade de uma abordagem integrada que considere tanto o tratamento da dor quanto a promoção de um sono saudável.

Em uma revisão publicada em 2024, foram reunidos os resultados de estudos sobre os impactos das diferentes classes de analgésicos no sono. Verificou-se que os AINE e o paracetamol influenciam no sono (12). O uso agudo de ibuprofeno, AINE, e paracetamol não induziram alterações notáveis na arquitetura do sono em voluntários saudáveis, mas o ibuprofeno prejudicou a eficiência do sono ao aumentar o tempo de vigília. O uso por 4 dias do ácido acetilsalicílico, outro AINE, aumentou o sono N2 e diminuiu o sono N3 em voluntários saudáveis, no entanto, esses efeitos não foram observados em um estudo onde apenas uma dose de ácido acetilsalicílico foi administrada antes de dormir. No que diz respeito aos AINE, que agem pela inibição das enzimas ciclo-oxigenase (COX), a influência sobre o sono pode se dar pelo fato do sono ser regulado, em parte, pela ação de prostaglandinas no cérebro. A COX-2, presente no cérebro, é uma enzima responsável pela produção de prostaglandina D2, que possui ação na regulação do sono-vigília. Além disso, existem evidências de que a COX-2 pode estar envolvida na regulação do sono espontâneo e induzido por TNF- α . Em pacientes com dismenorreia, uma dose única de diclofenaco aumentou o sono REM em comparação com o placebo, enquanto o uso de uma dose única de paracetamol não afetou significativamente o sono. O aumento do sono REM pode se dar pela ação anti-inflamatória do diclofenaco, diferente do paracetamol que é um analgésico e antipirético sem ação anti-inflamatória (13-16). Entretanto, mais estudos são necessários para elucidar melhor esses mecanismos.

Ainda nessa mesma revisão (12), ao contrário de outros fármacos, os opioides reduziram de forma consistente o sono N3 e aumentam o sono N2 em pacientes saudáveis. Esse padrão também foi observado em pacientes com fibromialgia e osteoartrite que fazem uso crônico de opioides. No entanto, em indivíduos com distúrbios do sono, a quantidade de sono N3 não foi significativamente alterada pelo uso desse tipo de medicamento. A resposta aos opioides pode variar dependendo da dose e da duração do tratamento. Os opioides exercem seu efeito analgésico por meio da ativação dos receptores μ (μ). Contudo, o uso prolongado desses medicamentos reduz a atividade do sistema opioide endógeno, impactando negativamente a regulação do sono (17,18). Eles alteram a arquitetura do sono ao reduzir o tempo em sono REM e sono profundo,

que são essenciais para a recuperação física e mental. Além disso, os opioides frequentemente induzem distúrbios respiratórios. A depressão respiratória ocorre no sistema nervoso central, decorrente da ativação dos receptores μ opioides que suprime o drive respiratório (impulso gerado pelo centro respiratório no bulbo raquidiano) durante o sono. Esse efeito pode levar à apneia do sono, caracterizada por pausas respiratórias sem esforço ventilatório (19,20). Os opioides também contribuem para a apneia obstrutiva do sono devido ao relaxamento dos músculos da via aérea superior, o que é agravado durante o sono (21,22). Outra consequência do uso de opioides é a interrupção dos ritmos circadianos, alterando o ciclo sono-vigília (23), promovendo insônia ou sonolência excessiva (24,25) frequentemente associada à má qualidade do sono noturno devido à alterações nos estágios do sono e a fragmentação do sono (25). Paradoxalmente, essa classe de analgésicos também pode causar um aumento da sensibilidade à dor (26), frequentemente resultando em ciclos de sono prejudicados e maior consumo do medicamento para alívio dos sintomas (27). Esse cenário é agravado pela tolerância e dependência associada ao uso dos opioides (28), tornando seu uso particularmente perigoso sem acompanhamento adequado por uma equipe de saúde. Outra classe de medicamento estudada no manejo da dor são os antidepressivos tricíclicos e os antidepressivos inibidores de recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN) (12). Antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e seu metabólito nortriptilina, são eficazes no tratamento da dor neuropática em doses mais baixas do que para a depressão, tendo efeitos serotoninérgicos, noradrenérgicos, anticolinérgicos e anti-histamínicos (29). Já os IRSN, como a duloxetina e a venlafaxina, inibem a recaptção da serotonina e da noradrenalina, sendo esse último efeito crucial para tratar a dor neuropática. Esses medicamentos aumentam a inibição descendente na medula espinal, considerado o principal mecanismo analgésico (30). Além disso, os IRSN possuem propriedades ansiolíticas que podem reduzir indiretamente a experiência da dor (31). No sono, o efeito mais notável dos antidepressivos tricíclicos e dos IRSN é a redução do sono REM, o que foi comprovado em estudos clínicos (32). Embora o tempo total de sono e os estágios N1 ou N3 não sejam afetados, a redução do sono REM é compensada pelo aumento do sono N2 (33). O tratamento com antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, parece manter a quantidade de sono N3, comumente administrada em baixas doses à noite devido às suas propriedades sedativas (12). Em resumo, os antidepressivos tricíclicos e os IRSN reduzem o sono REM, mas aumentam o sono N2, mantendo o tempo total de sono e melhorando a sensibilidade à dor.

A revisão ainda trata da relação entre o uso de gabapentinóides no sono de pacientes que os utilizam para o tratamento de síndromes crônicas (12). Os gabapentinóides são anticonvulsivantes que reduzem a hipersensibilidade neuronal ao interagirem com a subunidade $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio (Ca^{2+}) dependentes de voltagem (34). Esse mesmo mecanismo de diminuição da excitabilidade neuronal torna esses medicamentos eficazes no tratamento de neuropatias (35). A atividade ansiolítica desses medicamentos potencializa sua

atividade analgésica (36). Além dessas propriedades, os gabapentinoides interferem no sono, aumentando o sono N3 e o tempo total de sono em voluntários saudáveis e pacientes com fibromialgia, ao mesmo tempo em que reduzem o sono leve N1 e a vigília após o início do sono (37–39). Em tratamentos de longo prazo para pacientes com polineuropatia diabética dolorosa, a pregabalina também aumentou o sono não-REM, embora os efeitos específicos sobre as fases não-REM não tenham sido detalhados (38). Em alguns estudos, os gabapentinoides parecem reduzir o sono N2 ou aumentar o sono REM, mas esses efeitos não foram tão consistentes quanto o aumento do sono N3. Estudos experimentais corroboram os estudos clínicos, mostrando que os gabapentinoides aumentaram a quantidade e duração do sono não-REM e restauraram o sono não-REM em um modelo de dor neuropática em camundongos. Outra revisão avaliou a influência do tratamento com gabapentinoides sobre o sono de pacientes com neuropatia. Em pacientes que utilizaram o medicamento por 6 semanas ou mais, houve melhora significativa na qualidade do sono, enquanto tratamentos mais curtos não mostraram melhorias significativas. Curiosamente, a terapia com gabapentinoides em baixas doses tende a reduzir a sonolência diurna em comparação com altas doses, especialmente em estudos de longa duração (40). A interferência no sono desses medicamentos se dá por conta do seu mecanismo de modulação dos canais de cálcio voltagem-dependentes no sistema nervoso central, reduzindo a liberação de neurotransmissores excitatórios, como glutamato, noradrenalina e substância P. Além disso, eles aumentam a síntese e liberação de GABA, o principal neurotransmissor inibitório do cérebro, promovendo relaxamento e sedação. Isso diminui a hiperexcitabilidade neuronal, comum em condições como dor crônica, ansiedade e insônia, melhorando assim a continuidade e profundidade do sono, com aumentos nas fases de sono não-REM.

As evidências até agora sugerem que o uso de analgésicos, incluindo AINE, paracetamol, opioides, antidepressivos e gabapentinoides, pode impactar significativamente a qualidade do sono, especialmente em pacientes com síndromes dolorosas. Os AINE e o paracetamol têm efeitos sutis no sono, dependendo da dose e da frequência de uso. Os opioides frequentemente alteram a arquitetura do sono ao reduzir o sono N3 e REM, além de induzirem distúrbios respiratórios e interrupção circadiana. Além disso, os antidepressivos tricíclicos e os IRSN, que reduzem o sono REM, mas aumentam o sono N2, ajudam a preservar o tempo total de sono. Os gabapentinoides, como a gabapentina e a pregabalina, aumentam o não-REM e promovem um sono mais restaurador. Esses achados reforçam a importância de uma abordagem integrada que considere não apenas o manejo adequado da dor, mas também a promoção de um sono saudável. Essa estratégia é fundamental para minimizar os riscos de dependência, tolerância e outros efeitos adversos, promovendo uma recuperação mais eficaz e segura.

Referências:

1. Leive L, Morrison R. Essential characteristics of sleep from the occupational science perspective. *Cad Bras Ter Ocupacional*. 2020;28(3):1072–92.
2. Baranwal N, Yu PK, Siegel NS. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*. março de 2023;77:59–69.
3. Consensus Conference Panel:, Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, et al. Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society on the Recommended Amount of Sleep for a Healthy Adult: Methodology and Discussion. *J Clin Sleep Med*. 15 de agosto de 2015;11(08):931–52.
4. Ramar K, Malhotra RK, Carden KA, Martin JL, Abbasi-Feinberg F, Aurora RN, et al. Sleep is essential to health: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med*. outubro de 2021;17(10):2115–9.
5. Chaput JP, McHill AW, Cox RC, Broussard JL, Dutil C, Da Costa BGG, et al. The role of insufficient sleep and circadian misalignment in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. fevereiro de 2023;19(2):82–97.
6. Seiger AN, Penzel T, Fietze I. Chronic pain management and sleep disorders. *Cell Rep Med*. outubro de 2024;5(10):101761.
7. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The Association of Sleep and Pain: An Update and a Path Forward. *J Pain*. dezembro de 2013;14(12):1539–52.
8. Ferini-Strambi L. Neuropathic Pain and Sleep: A Review. *Pain Ther*. dezembro de 2017;6(S1):19–23.
9. Le Bon O. Relationships between REM and NREM in the NREM-REM sleep cycle: a review on competing concepts. *Sleep Med*. junho de 2020;70:6–16.
10. MacDonald KJ, Cote KA. Contributions of post-learning REM and NREM sleep to memory retrieval. *Sleep Med Rev*. outubro de 2021;59:101453.
11. Worley SL. The Extraordinary Importance of Sleep: The Detrimental Effects of Inadequate Sleep on Health and Public Safety Drive an Explosion of Sleep Research. *P T Peer-Rev J Formul Manag*. dezembro de 2018;43(12):758–63.
12. Antila H, Lilius TO, Palada V, Lohela T, Bell RF, Porkka-Heiskanen T, et al. Effects of commonly used analgesics on sleep architecture: a topical review. *Pain*. agosto de 2024;165(8):1664–73.
13. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev*. outubro de 2005;9(5):355–64.
14. Urade Y, Lazarus M. Prostaglandin D2 in the regulation of sleep. Em: Shaw P, Tafti M, Thorpy MJ, organizadores. *The Genetic Basis of Sleep and Sleep Disorders* [Internet]. 1o ed Cambridge University Press; 2013 [citado 24 de janeiro de 2025]. p. 73–83. Disponível em: https://www.cambridge.org/core/product/identifiier/9781139649469%23c04125-8-1/type/book_part

-
15. Rockstrom MD, Chen L, Taishi P, Nguyen JT, Gibbons CM, Veasey SC, et al. Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation. *Sleep Med Rev.* agosto de 2018;40:69–78.
 16. Ayoub SS. Paracetamol (acetaminophen): A familiar drug with an unexplained mechanism of action. *Temp Austin Tex.* 2021;8(4):351–71.
 17. Pathan H, Williams J. Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain.* fevereiro de 2012;6(1):11–6.
 18. Higginbotham JA, Markovic T, Massaly N, Morón JA. Endogenous opioid systems alterations in pain and opioid use disorder. *Front Syst Neurosci.* 19 de outubro de 2022;16:1014768.
 19. Langstengel J, Yaggi HK. Sleep Deficiency and Opioid Use Disorder. *Clin Chest Med.* junho de 2022;43(2):e1–14.
 20. Leino, Mildh, Lertola, Seppälä, Kirvelä. Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression. *Anaesthesia.* 30 de setembro de 1999;54(9):835–40.
 21. Freire C, Sennes LU, Polotsky VY. Opioids and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* fevereiro de 2022;18(2):647–52.
 22. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* fevereiro de 2007;131(2):595–607.
 23. Bumgarner JR, McCray EW, Nelson RJ. The disruptive relationship among circadian rhythms, pain, and opioids. *Front Neurosci.* 15 de fevereiro de 2023;17:1109480.
 24. Kiluk BD, Yip SW, DeVito EE, Carroll KM, Sofuoglu M. Anhedonia as a key clinical feature in the maintenance and treatment of opioid use disorder. *Clin Psychol Sci J Assoc Psychol Sci.* novembro de 2019;7(6):1190–206.
 25. Hartwell EE, Pfeifer JG, McCauley JL, Moran-Santa Maria M, Back SE. Sleep disturbances and pain among individuals with prescription opioid dependence. *Addict Behav.* outubro de 2014;39(10):1537–42.
 26. Colvin LA, Bull F, Hales TG. Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *The Lancet.* abril de 2019;393(10180):1558–68.
 27. Murray G, Nicholas CL, Kleiman J, Dwyer R, Carrington MJ, Allen NB, et al. Nature’s clocks and human mood: the circadian system modulates reward motivation. *Emot Wash DC.* outubro de 2009;9(5):705–16.
 28. Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol.* maio de 2008;154(2):384–96.
 29. Baldaçara L, Freitas R, Baldaçara RPDC. Tricyclic antidepressants: An update. *Res Soc Dev.* 14 de abril de 2024;13(4):e4413445539.
 30. Marks D, Shah M, Patkar A, Masand P, Park GY, Pae CU. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Pain Control: Premise and Promise. *Curr Neuropharmacol.* 1o de dezembro de 2009;7(4):331–6.

-
31. Jakubovski E, Johnson JA, Nasir M, Müller-Vahl K, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders. *Depress Anxiety*. março de 2019;36(3):198–212.
 32. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep*. setembro de 2017;19(9):63.
 33. Kourbanova K, Alexandre C, Latremoliere A. Effect of sleep loss on pain—New conceptual and mechanistic avenues. *Front Neurosci*. 20 de dezembro de 2022;16:1009902.
 34. Taylor CP. Mechanisms of action of gabapentin. *Rev Neurol (Paris)*. 1997;153 Suppl 1:S39-45.
 35. Chincholkar M. Gabapentinoids: pharmacokinetics, pharmacodynamics and considerations for clinical practice. *Br J Pain*. maio de 2020;14(2):104–14.
 36. Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, et al. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry*. março de 2022;27(3):1339–49.
 37. Hindmarch I, Dawson J, Stanley N. A Double-Blind Study in Healthy Volunteers to Assess the Effects on Sleep of Pregabalin Compared with Alprazolam and Placebo. *Sleep*. fevereiro de 2005;28(2):187–94.
 38. Rosenberg RP, Hull SG, Lankford DA, Mayleben DW, Seiden DJ, Furey SA, et al. A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-Controlled, Multicenter, Polysomnographic Study of Gabapentin in Transient Insomnia Induced by Sleep Phase Advance. *J Clin Sleep Med*. 15 de outubro de 2014;10(10):1093–100.
 39. Roth T, Lankford DA, Bhadra P, Whalen E, Resnick EM. Effect of pregabalin on sleep in patients with fibromyalgia and sleep maintenance disturbance: A randomized, placebo-controlled, 2-way crossover polysomnography study. *Arthritis Care Res*. abril de 2012;64(4):597–606.
 40. Kapustin D, Bhatia A, McParland A, Trivedi A, Davidson A, Brull R, et al. Evaluating the impact of gabapentinoids on sleep health in patients with chronic neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. março de 2020;161(3):476–90.

* Aluna de doutorado da UFBA

** Aluno de mestrado da UnB - projeto de extensão