

Pesadelos e o uso de antidepressivos

Nightmares and the use of antidepressants

Eloísa Bianchim Caporale, Larissa Tami Sugiyama, Lenine da Costa Ribeiro
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

Segundo a definição de Thorpy (1997), pesadelos são sonhos desagradáveis ou assustadores que normalmente ocorrem na fase REM do sono. Embora sejam experiências comuns, frequentemente causam impacto negativo nas pessoas. Não é raro, na prática clínica do atendimento em psiquiatria, pacientes se queixarem de ocorrência de pesadelos após iniciar o uso de antidepressivos. Essa vivência desagradável pode prejudicar o tratamento instituído e, portanto, é necessário que os psiquiatras conheçam os possíveis efeitos indesejados destas medicações sobre o sono. O objetivo deste estudo é analisar o aprimoramento da assistência aos pacientes, a partir da melhor compreensão da relação de antidepressivos com os pesadelos, através de uma revisão narrativa de artigos científicos disponíveis. Os antidepressivos mais associados a pesadelos são a fluoxetina, o citalopram, a venlafaxina, a mirtazapina em doses baixas (<22mg) e a bupropiona. Já o menos associado a pesadelos foi a trazodona. Este conhecimento colabora, de forma prática, para o atendimento clínico e contribui na formação de psiquiatras para melhor assistência aos pacientes.

Descritores: Antidepressivos; distúrbios do sono; pesadelos.

ABSTRACT

According to Thorpy (1997), nightmares are an unpleasant or frightening dream that usually occurs during REM sleep. Even though it is a common experience, nightmares often have a negative impact on people. Not rarely in psychiatric care, patients complaint about having nightmares when they begin the use of antidepressants. As a consequence, the discomfort generated by this particular side effect has great potential to jeopardize patients' treatments and, therefore, it is essential that psychiatrists acknowledge the unwanted effects that antidepressants may trigger during sleep. The aim of this study is to improve psychiatric care, through a better understanding of the relation of antidepressants and sleep in a narrative review of the scientific literature available. In this study, we realized that fluoxetine, citalopram, venlafaxine, mirtazapine and bupropion are the ones most related with the instigation of nightmares, trazodone is less related to cause this particular unwanted effect. The knowledge acquired in this study has the potential to improve psychiatric care and aggregates great value to psychiatric training.

Keywords: Antidepressive agents; sleep disorder; nightmares.

Correspondência:

Eloísa Bianchim Caporale
E-mail: eloisabcaporale@hotmail.com
Data de submissão: 14/01/2022
Data de aceite: 16/09/2022

Trabalho realizado:

Serviço de Psiquiatria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 2º andar - Vila Clementino - CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

Sonhar é uma experiência comum. Embora estudos sobre esse assunto estejam presentes desde registros antigos de produções científicas, ainda não é possível explicar tal fenômeno com precisão ou tampouco definir se existem ou quais são as relações de significado do conteúdo dos sonhos.

Ter pesadelos também é uma experiência frequente. Segundo a definição de Thorpy (2001), utilizada pela Academia Americana de Medicina do Sono, pesadelos são sonhos desagradáveis ou assustadores que normalmente ocorrem na fase REM do sono¹. Embora sejam experiências comuns, frequentemente causam impacto negativo nas pessoas. Não é raro, na prática clínica do atendimento em psiquiatria, pacientes que se queixam de ter pesadelos após o início de antidepressivos, apesar da maioria dessas medicações suprimirem o sono REM. Essa vivência desagradável faz com que haja menor adesão ao tratamento, o que prejudica a saúde dos pacientes.

É, portanto, necessário que os prescritores de antidepressivos conheçam os possíveis efeitos indesejados dessas medicações sobre o sono e quais são aquelas mais associadas à maior recorrência de pesadelos e as possíveis opções terapêuticas para o melhor tratamento de seus pacientes.

Em relato de caso publicado por Kobayashi e Yamauchi², a paroxetina, foi associada a efeitos colaterais graves de pesadelos em série que culminaram em indução de um estado oníróide, em uma paciente de 67 anos. A paciente, que iniciou tratamento para quadro depressivo de longa data com a paroxetina, desenvolveu quadro de delírios persecutórios, falas desconexas e alteração comportamental. Após internação hospitalar e melhora dos sintomas, a paciente explicou a alteração de comportamento observada por terceiros

através do relato das vivências psicóticas, que teriam sido causadas pelo uso do inibidor de recaptção de serotonina (ISRS). Embora os autores tenham especulado a relação da paroxetina na indução do quadro psicótico, não foi possível determinar se esta foi a única causa para a desorganização psíquica ou se houveram outros fatores como o uso de outras medicações neuroativas ou alterações neurológicas de um cérebro senil. É raro observar um efeito colateral dessa magnitude na prática clínica. São frequentes, contudo, casos de pesadelos mais brandos induzidos por antidepressivos.

Em relato de caso, Arora et al.³, associou o uso de citalopram a pesadelos. O paciente de 55 anos foi medicado com citalopram para quadro depressivo com ideação suicida importante. Após seis dias do uso, o paciente passou a ter o mesmo pesadelo por três dias seguidos. Descrevia um sonho intenso e vívido no qual tirava sua própria vida jogando-se na frente de um trem. Frente às queixas do paciente, o citalopram foi substituído pela bupropiona, com remissão dos pesadelos. Mesmo sem comprovação científica da relação do citalopram com os pesadelos, a sequência cronológica dos acontecimentos indicam uma relação direta entre antidepressivo e pesadelos.

TY et al.⁴, descreveram um caso no qual se associaram pesadelos e uso de mirtazapina em paciente masculino, 48 anos, com história de infarto agudo do miocárdio recente, em uso contínuo de metoprolol 25 mg, atorvastatina 10 mg e clopidogrel 75 mg, e quadro diagnosticado de episódio depressivo moderado. Iniciou-se mirtazapina 7,5 mg à noite por dois dias e 15 mg a partir do terceiro dia. No entanto, nos primeiros dois dias, o paciente relatou despertar com sudorese profusa, após sonho no qual seria morto por pessoa desconhecida, culminando em completa insônia. Orientada a suspensão da medicação no quarto dia e substituição pela sertralina 50 mg e clonazepam 0,5 mg, ambos à noite, houve remissão dos pesadelos. Em

pacientes depressivos, a arquitetura do sono é modificada e a latência do sono REM se encurta e o tempo total do sono REM aumenta. Mesmo em pequenas doses, a mirtazapina apresenta melhora importante da qualidade do sono devido à diminuição da latência do sono REM, melhora da qualidade do sono e aumento do sono de ondas lentas. Em contraste com outros antidepressivos, a mirtazapina não reduz o sono REM. Na prática clínica, pacientes com sintomas depressivos apresentam mais pesadelos em uso de mirtazapina (geralmente em baixas doses) comparado a outros antidepressivos, principalmente no aumento de 7,5 mg para 22,5 mg, com melhora na dose de manutenção (entre 30 a 45 mg) ⁵.

Em relato de caso descrito por Balon ⁶, uma paciente de 55 anos com diagnóstico de transtorno bipolar tipo II estava em uso de bupropiona 75 mg ao dia devido a episódio depressivo. Após quatro dias da progressão da dose para 150 mg apresentou sonho no qual relatava que pessoas estavam cortando corpos em pedaços e havia sangue por todos os lados. Relatava medo de retornar a dormir, com consequente insônia. Após retorno para 75 mg, a paciente mantinha pesadelos, porém menos frequentes, e foi optado pela suspensão da medicação e melhora gradual dos pesadelos. Estava em uso concomitante de estrogênio e já havia utilizado previamente fluoxetina, trazodona, paroxetina e diazepam e nunca apresentado a sintomatologia anteriormente. A bupropiona aumenta a porcentagem da quantidade total de sono e fase REM do sono em pacientes depressivos. A base neurofarmacológica para esse fato ainda não é conclusiva.

Lepkifker et al. (1995) ⁷, relataram quatro diferentes casos relacionados ao uso de fluoxetina e pesadelos. Caso 1: homem, 46 anos, com depressão maior há quatro meses, durante os primeiros 14 dias de tratamento com fluoxetina 20 mg/dia, apresentava

pesadelos diariamente e com consequentes sintomas ansiosos. Após associação com clonazepam 2 mg à noite apresentou remissão dos pesadelos; Caso 2: mulher, 24 anos, com diagnóstico de episódio depressivo maior, em uso de fluoxetina 20 mg/dia, após quatro dias do início do tratamento, relatou sonhos com perseguição por estranhos. Apresentou remissão do efeito colateral após nove dias com uso associado de oxazepam; Caso 3: homem, 42 anos, com diagnóstico de episódio depressivo maior, após progressão de fluoxetina para 40 mg ao dia, seguido de agravamento do quadro após a morte de amigo, começou sonhos com morte do próprio filho. Relatou diminuição dos episódios de pesadelo após redução de dose para 20mg; Caso 4: mulher, 32 anos, com transtorno obsessivo compulsivo, e que apresentava obsessões direcionadas ao sono de boa qualidade, apresentou pesadelos relacionados a violência e crueldade, com piora das obsessões ao usar fluoxetina 20 mg ao dia. Apresentou melhora após associação com hidroxizina 10mg. Todos os pacientes realizaram tratamentos com outros antidepressivos e nunca vivenciaram tais sintomas. Relacionou-se o uso do antidepressivo aos pesadelos, pois o aparecimento deste sintoma específico acontecia após a introdução do medicamento. Uma possível explicação para o acontecimento deve-se ao fato de que a fluoxetina é um inibidor do receptor 5 HT e pode causar um desbalanço dopamina/serotonina. Isso leva a um estado hipo-dopaminérgico central induzindo a uma hipersensibilidade dos receptores de dopamina e associação do aumento da atividade dopaminérgica e desenvolvimento de pesadelos.

OBJETIVO

O objetivo desta revisão é verificar e compreender a relação entre pesadelos e o uso de antidepressivos, através da revisão narrativa de artigos científicos publicados sobre o tema.

O objetivo final deste estudo é aprimorar a assistência aos pacientes, no contexto da prática clínica, a partir da melhor compreensão da relação de antidepressivos com os pesadelos.

MÉTODOS

Na elaboração deste trabalho foi feita revisão da literatura sobre o tema proposto. Este estudo baseia-se em seis relatos de caso e três revisões sistemáticas.

Os temas revisados foram: “Pesadelos Relacionados ao Uso de Fluoxetina”, “Bupropiona e Pesadelos”, “Mirtazapina e Pesadelos - Hora de ser Vigilante”, “Mirtazapina Induz Pesadelos em Pacientes Depressivos”, “Um Caso de Diversos Pesadelos e Estado Oniroide Sob Uso de Paroxetina na Depressão Senil”, e “Citalopram e Pesadelos”.

RESULTADOS

É sabido que alguns antidepressivos prejudicam a qualidade do sono, especialmente aqueles em que há ativação de receptores 5HT2 e ativação dos sintomas noradrenérgicos e dopaminérgicos. Seriam esses os inibidores de recaptção de serotonina, os duais, os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) e os tricíclicos ativadores. Enquanto isso, antidepressivos com ação anti-histaminérgica como tricíclicos sedativos, mirtazapina, antagonistas potentes de 5HT2 como a trazodona apresentam melhora da qualidade de sono ⁸.

Os efeitos dos antidepressivos sob o sono podem ser averiguados na seguinte tabela retirada do artigo de Wichniak et al. (2017) ⁸.

Tabela 1 - Efeitos dos antidepressivos sobre o sono (adaptado).

Classe do antidepressivo	Continuidade do sono	Latência sono REM	Duração sono REM
Tricíclicos sedativos (ex.: amitriptilina)	A	A	R
Tricíclicos ativadores (ex.: imipramina)	R	A	R
IMAOs	R/0	A	R
ISRS	R/0	A	R
ISRN	R	A	R
Agomelatina	A	0	0
Bupropiona	R/0	R/0	0/A
Antidepressivos sedativos (ex.: trazodona, mirtazapina)	A	0	0
Vortioxetina	R/0	A	R

IMAOs - inibidores da monoamina oxidase, ISRS - inibidores seletivos recaptção serotonina, ISRN - inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina. A aumento, R redução, 0 sem ou mínimo efeito.

Os pesadelos associam-se ao aumento do sono REM ³, por este motivo, aqueles induzidos por uso de antidepressivos são intrigantes, uma vez que, em sua maioria, estão associados

à diminuição do sono REM. Era esperado uma redução da prevalência dos pesadelos. Contudo, em revisão sistemática foi verificado o efeito contrário em alguns casos ⁹. (Tabela 2)

Tabela 2 - Síntese de efeitos de psicotrópicos sobre o sono e sonhos, segundo dados científicos disponíveis (adaptado).

Classe	Medicação	Continuidade do sono	Sono REM	Pesadelos	Conteúdo do sonho
IMAOS	Fenelzina	SD	R	R	SD
Tricíclicos	Imipramina	R	R	SD	+positivo
	Clomipramina	R	R	SD	+bizarro
	Amitriptilina	A	R	SD	SD
	Trimipramina	A	R/0	SD	+positivo
	Fluoxetina	R/0	R	A	+intenso
ISRS	Paroxetina	R/0	R	SD	+intenso
	Fluvoxamina	SD	SD	SD	+intenso
	Escitalopram	R/0	R	SD	+positivo
ISRSN	Venlafaxina	SD	SD	SD	+anormal
	Duloxetina	R	R	R em TEPT	SD
Outros	Trazodona	A	SD	R	SD
	Nefazodona	SD	R/0	R	-intensidade
	Bupropiona	A	0/A	0/A	SD
	Tianeptina	SD	0	A	SD

Legenda: IMAOS - inibidores da monoamina oxidase, ISRS - inibidores seletivos recaptção serotonina, ISRN - inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina. A aumento, R redução, 0 sem ou mínimo efeito, SD sem dados.

Neste estudo, os antidepressivos associados aos pesadelos são: fluoxetina e a tianeptina. Os antidepressivos associados à redução de pesadelos são: fenelzina, trazodona e nefazodona.

Ainda que não exista comprovação científica bem estabelecida dos pesadelos induzidos por antidepressivos ou tampouco um modelo de explicação neurobiológica elaborado para explicar a relação entre estes, encontram-se múltiplos relatos de casos abordando o assunto, na literatura. Em revisão de relatos de casos e ensaios clínicos, pode-se perceber a importância clínica da relação entre antidepressivos e pesadelos e como essa alteração pode ter impacto na prática clínica¹⁰.

Tabela 3 - Medicções que agem sobre o sistema nervoso central e relatos de indução de pesadelos, em ensaios clínicos e estudos de caso (adaptado)

Medicação	EC e RC reportando pesadelos associados ao uso de antidepressivos [resultado]	Probabilidade de relação de causalidade
Fluoxetina	EC [1-5% - mais frequente em estudos de TOC e bulimia] RC [4]	Provável
Escitalopram	EC [sonhos anormais - 1% de 999 pacientes]	Provável
Nefazodona	EC [3% (372) versus 2% controle]	Provável
Paroxetina	EC [4% (392) versus 1% controle]	Significativo
Sertralina	EC [1/100-1/1000]	Possível
Trazodona	RC [relatos de sonhos anormais]	Duvidoso
Venlafaxina	EC [4% (1033) versus 3% controle]	Provável
Bupropiona	RC [1]	Possível
Selegilina	EC [2/49 relatos de sonhos anormais]	Provável

EC - ensaios clínicos, RC - relato de caso.

Segundo estudo de Pagel e Helfter¹⁰, resumido na tabela 3, os antidepressivos associados aos pesadelos, com maior probabilidade de causalidade são: fluoxetina, escitalopram, nefazodona, venlafaxina e selegiline. Ressalte-se que a associação de trazodona com indução de pesadelos é duvidosa.

Deve-se considerar que a depressão tem alterações sobre o sono, entre elas, o prolongamento da latência do sono, a dificuldade de manter o sono, os despertares noturnos mais frequentes e prolongados, o despertar antes do horário desejado, o prejuízo da qualidade do sono. Tais alterações podem ser averiguadas na polissonografia e relacionam-se a alterações dos ciclos circadianos devido ao transtorno de humor⁸. É importante ressaltar tais alterações, uma vez que pode ser efeito confundidor no estudo da relação entre as alterações diretas de antidepressivos sobre as alterações do sono.

Outro fator a ser destacado é que os antidepressivos podem ter efeitos sobre a capacidade de recordar-se do sono. A queixa pode apresentar-se como aumento de pesadelos, mas, na realidade, poderia ser o aumento da capacidade de recordar-se do conteúdo sonhado. Mais estudos precisam ser feitos a fim de elucidar o fenômeno clínico.

DISCUSSÃO

Durante três anos, os autores atenderam aproximadamente 3 mil pacientes em diferentes situações: pronto atendimento, ambulatório, enfermaria e interconsulta. Queixas sobre pesadelos foram encontradas em 2% dos pacientes em uso de antidepressivos, sendo um sintoma relativamente comum na prática psiquiátrica, ainda que pouco explorado e discutido na medicina. Os pesadelos podem repercutir grandemente no seguimento terapêutico desses pacientes. Observa-se que o surgimento do pesadelo implica em

descontinuação de tratamento, associação de outras medicações, troca de antidepressivo, recidiva sintomática, procura de serviços de urgência e necessidade de internação hospitalar.

Algumas experiências associadas ao uso de antidepressivos e pesadelos, foram negativas. A exemplo do caso de paciente feminina, 54 anos, professora, casada, dois filhos, em tratamento ambulatorial psiquiátrico regular há um ano devido a anedonia, choro fácil, falta de energia, insônia, hiporexia, pensamentos de menos valia e, por vezes, de morte, caracterizando um episódio depressivo grave. Já havia realizado tratamento com sertralina, até 200mg sem remissão sintomática satisfatória. Nunca havia se queixado de pesadelos em uso dessa medicação. Optada pela troca por citalopram 20 mg pela manhã, após uma semana em uso da nova medicação. Começou a apresentar sonhos nos quais seu filho, ainda criança, chorava em ambiente escuro, abandonado, no qual não podia alcançá-lo, sentindo medo e angústia intensos. Referiu que tal pesadelo ocorreu durante três dias consecutivos e em todas as ocasiões despertava com palpitações, sudorese, e sensação de sufocamento. Descontinuou por contra própria a medicação após o terceiro episódio, com piora dos sintomas depressivos, porém os pesadelos cessaram completamente. Paciente procurou por serviço de pronto atendimento psiquiátrico, onde foi introduzida desvenlafaxina 50 mg e clonazepam 0,5 mg à noite, devido à queixa de insônia inicial por medo de novos pesadelos. Além disso, foi afastada do trabalho por quinze dias. Em retorno ambulatorial, após quinze dias da procura pela emergência. A paciente negava novos episódios como os apresentados previamente, e foi suspenso o clonazepam. Durante dois anos nos quais foi regularmente acompanhada, a paciente não se queixava de novos episódios de pesadelos e houve remissão dos sintomas depressivos após dois meses do referido tratamento.

Observou-se no caso descrito, o impacto que o pesadelo pode causar no tratamento de pacientes psiquiátricos. No relato acima, a paciente procurou serviço de pronto atendimento, descontinuou o tratamento proposto e apresentou piora sintomática devido a esta ocorrência específica, com necessidade de associação de duas medicações para controle. Entendeu-se que a paciente apresentou prejuízos pessoais (agravamento da doença mental) e sociais (necessidade de afastamento das atividades laborais) por esse motivo, portanto, deve ser um efeito adverso mais discutido, estudado e abordado nos tratamentos com antidepressivos. Observou-se que a troca da medicação para outra classe de antidepressivo teve um efeito positivo no tratamento e, portanto, necessário para que a paciente se mantivesse estável com a nova terapêutica proposta.

CONCLUSÃO

Os antidepressivos mais associados a pesadelos são a fluoxetina (em dosagem de 20-40 mg), o citalopram, a venlafaxina, a mirtazapina em doses baixas (<30mg) e a bupropiona. O antidepressivo menos associado a pesadelos foi a trazodona. Não foram encontrados estudos relacionados a outros antidepressivos, é necessário mais estudos sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2001.
2. Kobayahi T, Yamauchi M. A case of serial nightmares and oneroid state under paroxetine for senile depression. *Psychogeriatrics*. 2012;12(1):54-57.
3. Arora G, Sandhu G, Fleser C. Citalopram and nightmares. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(2):E43.
4. TY SS, VenkataNaga S, Thangaraju P. Nightmares and Mirtazapine: time to be vigilant. *Indian J Psychol Med*. 2021;43(5):453-54.
5. Bushkamp JA, Frohn C, Juckel G. Mirtazapine induces nightmares in depressed patients. *Pharmacopsychiatry*. 2017;50(4):161.
6. Balon R. Bupropion and nightmares. *Am J Psychiatry*. 1996;153(4):579-80.
7. Lepkifter E, Dannon PN, Iancu I, Ziv R, Kotler M. Nightmares related to fluoxetine treatment. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18(1):90-94.
8. Wichniak A, Wierzbicka A, Walecka M, Jernajczk W. Effects of antidepressants on sleep. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9):63.
9. Nicolas A, Ruby PM. Dreams, Sleep, and Psychotropic Drugs. *Front Neurol*. 2020;11:507495.
10. Pagel JF, Helfter P. Drug induced nightmares - - an etiology based review. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18(1):59-67.