

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**UM OVERVIEW SOBRE A INSÔNIA: ASPECTOS
EPIDEMIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS E TERAPÊUTICA
RECOMENDADA**

MAURICIO BATISTA DA SILVA JUNIOR

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Luiz Roberto Giorgetti de Britto

São Paulo
2022

A Deus,

que tantas vezes me despertou para que eu tornasse a sonhar.

Aos meus pais,

que, sacrificando-se, suportaram meus sonhos.

A mi Familia,

que me ha enseñado que nuestros sueños siempre se quedan cortos.

Aos meus amigos,

que transformam meus sonhos, todos os dias, em aventuras épicas.

Nessun dorma!

G. Puccini, Turandot

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE IMAGENS E TABELAS	6
RESUMO	6
1. INTRODUÇÃO	8
1.1. Fisiologia do Sono	8
1.2. Ritmo Circadiano e Ciclo sono-vigília	14
1.3. Distúrbios do Sono	17
1.4. Insônia	18
2. OBJETIVOS	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4.1. Epidemiologia da Insônia	24
4.2. Diagnóstico da Insônia	26
4.2.1. Anamnese	26
4.2.2. Diário do Sono	28
4.2.3. Polissonografia	29
4.2.4. Actigrafia	30
4.3 Tratamento da Insônia	31
4.3.1. Terapia Cognitivo-Comportamental da Insônia (TCC-I)	31
4.3.2. Tratamentos farmacológicos	35
4.3.2.1 Benzodiazepínicos	39
4.3.2.2. Agonistas Seletivos do Receptor Benzodiazepínicos (ASRBz)	39
4.3.2.3. Agonistas do receptor da melatonina	41

4.3.2.4. Antidepressivos sedativos	44
4.3.2.5. Antagonista do receptor de orexina	46
4.3.2.6. Antipsicóticos	46
4.3.2.7. Anti-histamínicos	47
4.3.2.8. Anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina)	47
4.3.2.9. Fitoterápicos (Valeriana e Passiflora)	48
5. CONCLUSÃO	49
6. BIBLIOGRAFIA	51

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT2	Receptores de Serotonina
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CRH	Corticotropina
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico da Academia Americana de Psiquiatria
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletrooculograma
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
H1	Receptores de Histamina
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
ICSD-2	Segunda Classificação Internacional dos Transtornos do Sono
ICSD-3	Terceira Classificação Internacional dos Transtornos do Sono
MT	Receptores de Melatonina
NREM	<i>Non-Rapid Eye Movement</i>
PSG	Polissonografia
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
TCC-I	Terapia Cognitivo Comportamental para Insônia
TTS	Tempo Total de Sono em Minutos

LISTA DE IMAGENS E TABELAS

FIGURA 1: Atividade elétrica cerebral entre os estágios do sono	p. 12
FIGURA 2: Alterações Fisiológicas durante o sono e seus respectivos estágios de acordo com o ciclo do sono	p. 13
FIGURA 3: Experimento de Aschoff adaptado por Kandel	p. 15
TABELA 1: Sono necessário para as diferentes fases da vida	p. 8
TABELA 2: Principais comorbidades da insônia	p. 37

RESUMO

SILVA JUNIOR, M.B. **Um overview sobre a insônia: aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e terapêutica recomendada.** 2022. no. 1157-21. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, ano.

Palavras-chave: *Insomnia, Epidemiology, Pandemic, Z-Drugs, Melatonin.*

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 40% da população mundial e 45% da população brasileira sofre de insônia. A privação do sono pode afetar processos metabólicos e inflamatórios trazendo impactos negativos à saúde, uma pior qualidade do sono se associa a taxas mais elevadas de mortalidade e uma maior prevalência de síndromes metabólicas e transtornos mentais como diabetes, hipertensão, ansiedade, bipolaridade e depressão. Existem inúmeras linhas de tratamento que podem ser seguidas para a insônia, desde de terapêuticas comportamentais como a Terapia Cognitivo Comportamental para a Insônia e a Higiene do Sono, o uso de fitoterápicos como as partes aéreas em cápsulas ou tinturas de *Passiflora incarnata* L. ou *Valeriana officinalis*, até o uso das conhecidas drogas Z's, dos benzodiazepínicos, da melatonina e dos novos agonistas melatoninérgicos. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é realizar uma análise de estudos epidemiológicos que relacionam a insônia com outros transtornos metabólicos e mentais, terapêuticos com as atuais recomendações de tratamentos e por fim compreender suas bases fisiopatológicas.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Fisiologia do Sono

O sono é um dos estados mais importantes da vida do ser-humano. Não somente pelo fato de que passamos quase um terço da nossa vida dormindo (aproximadamente 25 anos em média), mas também porque ele afeta todas as funções físicas e mentais, desde a regulação dos níveis hormonais ao tônus muscular, da regulação da frequência respiratória ao conteúdo do processo do pensamento além de, é claro, ser o momento de repouso e “recarga de energias” para a jornada seguinte. (KANDEL, 2014)

Podemos definir o sono como um estado fisiológico cíclico, caracterizado pela interrupção transitória e reversível do estado de vigília (momentos em que se está desperto), graças ao relaxamento natural dos músculos, a diminuição da atividade sensorial e cerebral durante o qual o organismo se recupera da fadiga (CARSKADSON et al, 2005). TROXEL et al., falam sobre a necessidade de diferentes períodos de sono de acordo com a fase da vida da pessoa, para que se possa atingir um “estado ótimo de recuperação da fadiga” de acordo com a tabela abaixo:

TABELA 1: Sono necessário para as diferentes fases da vida - Fonte: TROXEL et al., 2010

Fase da Vida	Idade referenciada	Horas de Sono
Recém nascido	0 - 3 meses	14 - 17 horas
Bebê	4 - 11 meses	12 - 15 horas
Criança pequena	1 - 2 anos	11 - 14 horas
Pré-escola	3 - 5 anos	10 - 13 horas
Idade Escolar	6 - 13 anos	9 - 11 horas
Adolescência	14 - 17 anos	8 - 10 horas
Idade Adulta	18 - 64 anos	7 - 9 horas
Idoso	+ 65 anos	7 - 8 horas

O sono humano normal compreende dois estados principais, o sono REM (de *rapid eye movement*) e o sono NREM (de *non rapid eye movement*), que alternam-se ciclicamente no período de sono noturno. O sono fisiológico do adulto compreende não apenas um ritmo regular de vigília e sono (caracterizado pelo período regular do sono), mas também representatividade dos vários estágios do sono, bem como, obviamente, a ausência dos distúrbios do sono, que serão discutidas posteriormente (KANDEL, 2014).

A Polissonografia (PSG) é o exame de escolha para a investigação da qualidade e estrutura do sono de pacientes. Dentre os muitos indicadores que ela traz os mais importantes são o tempo total de sono em minutos (TTS), a eficiência do sono em porcentagens, os estágios do sono (N1, N2, N3 e REM) e as possíveis épocas de vigília (estágio 0) ou despertares. Para a composição dessa avaliação dos estágios, são utilizados exames como o Eletroencefalograma (EEG), Eletrooculograma (EOG) e Eletromiograma (EMG) das regiões mentonianas e submentonianas. (AASM, 2017)

Quando estruturamos o sono, é consenso dividi-lo nos dois estágios anteriormente citados (REM e NREM) e dentre eles, o sono REM ainda aceita subdivisões (CURI, 2009).

O sono NREM pode ser dividido em quatro estágios. O *primeiro estágio* é caracterizado pela transição entre a vigília e o sono, período este em que o sono está iminente, mas não completamente desenvolvido. Neste estágio o EEG exibe uma diminuição na atividade de alta frequência, característica principal do estado de vigília (CURI, 2009)

O segundo estágio, também é considerado como o primeiro estágio “verdadeiro” do sono. Nele aparecem os primeiros fusos do sono, ou seja, frequências que o EEG registra com oscilações entre 2 e 7 Hz em períodos de 1 a 2 segundos além dos complexos K. Ambos refletem as oscilações sincronizadas

(fusos) e lentas (complexos K) da atividade neuronal e sináptica no tálamo e no córtex cerebral (cfr. FIGURA 1) (KANDEL, 2014).

Além disso, o segundo estágio também é o resultado do relaxamento e da hiperpolarização generalizada dos neurônios e das redes neuronais que seguem uma inativação gradual dos mecanismos de alerta. O segundo estágio do sono caracteriza-se também por ter um tônus muscular diminuído, um lento movimento ocular lateral, a regulação da respiração e a diminuição da temperatura corporal (CARSKADSON et al, 2005).

No terceiro estágio do sono, somos apresentados às chamadas oscilações delta (de 0,5 a 4 Hz) no EEG. Elas sinalizam uma redução maior nos processos de excitação encefálica e um aumento na sincronização entre o tálamo e a atividade cortical (CARSKADSON et al, 2005).

O quarto estágio do sono, e, consequentemente, o estágio de sono mais profundo desenvolve-se por uma predominância das ondas delta, normalmente quando estas ocupam mais de 50% do tempo no EEG. No terceiro e quarto estágios do sono tanto a respiração continua mais lenta quanto a frequência cardíaca e a temperatura corporal diminuem, também se apresenta um estado de relaxamento muscular (KANDEL, 2014).

Entre a vigília e o estágio 4 do sono, normalmente duram 30 minutos, depois de mais 30 minutos no estágio 4 de sono ocorre o fenômeno em que o indivíduo adormecido ascende rapidamente entre os quatro estágios, porém, ao invés de acordar o indivíduo entra no estágio de sono peculiar, conhecido como sono REM, de rápido movimento ocular e também com uma maior frequência de sonhos que são mais vívidos (KANDEL, 2014).

Em 1953, durante os primeiros exames de EEG e EOG, Eugene Aserinsky e Nathaniel Kleitman observaram que os registros dos pacientes adultos em monitoramento mostravam alterações na atividade entre 4 e 5 vezes por noite.

Estes oscilavam entre estados de baixa frequência e alta amplitude (característicos do sono NREM) e estados de alta frequência e baixa amplitude (semelhante ao estado de vigília) (KANDEL, 2014).

Neste período de maior atividade, os pesquisadores perceberam também que os indivíduos apresentavam movimentos laterais oculares, fato que deu nome ao estágio do sono. Curiosamente, o período do sono REM está associado ao período de maior uma menor temperatura corporal (abaixo ainda do quarto estágio do sono NREM) e do relaxamento do tônus muscular. Isso se dá graças à inibição dos neurônios motores da medula espinal pelas vias descendentes, ainda que isso não inibe necessariamente o movimento ocular característico deste estágio (CARSKADSON et al, 2005).

De modo geral, uma noite de sono pode ser resumida num revezamento do indivíduo entre o sono NREM e o sono REM, ordinariamente esse grande ciclo do sono ocorre de 4 a 5 vezes durante uma noite num padrão descrito como oscilação acentuada, já que conforme a noite avança, a profundidade do sono NREM diminui e a duração do sono REM aumenta (cfr. FIGURA 2) (KANDEL, 2014).

FIGURA 1: Atividade elétrica cerebral entre os estágios do sono - Fonte: KANDEL, 2014

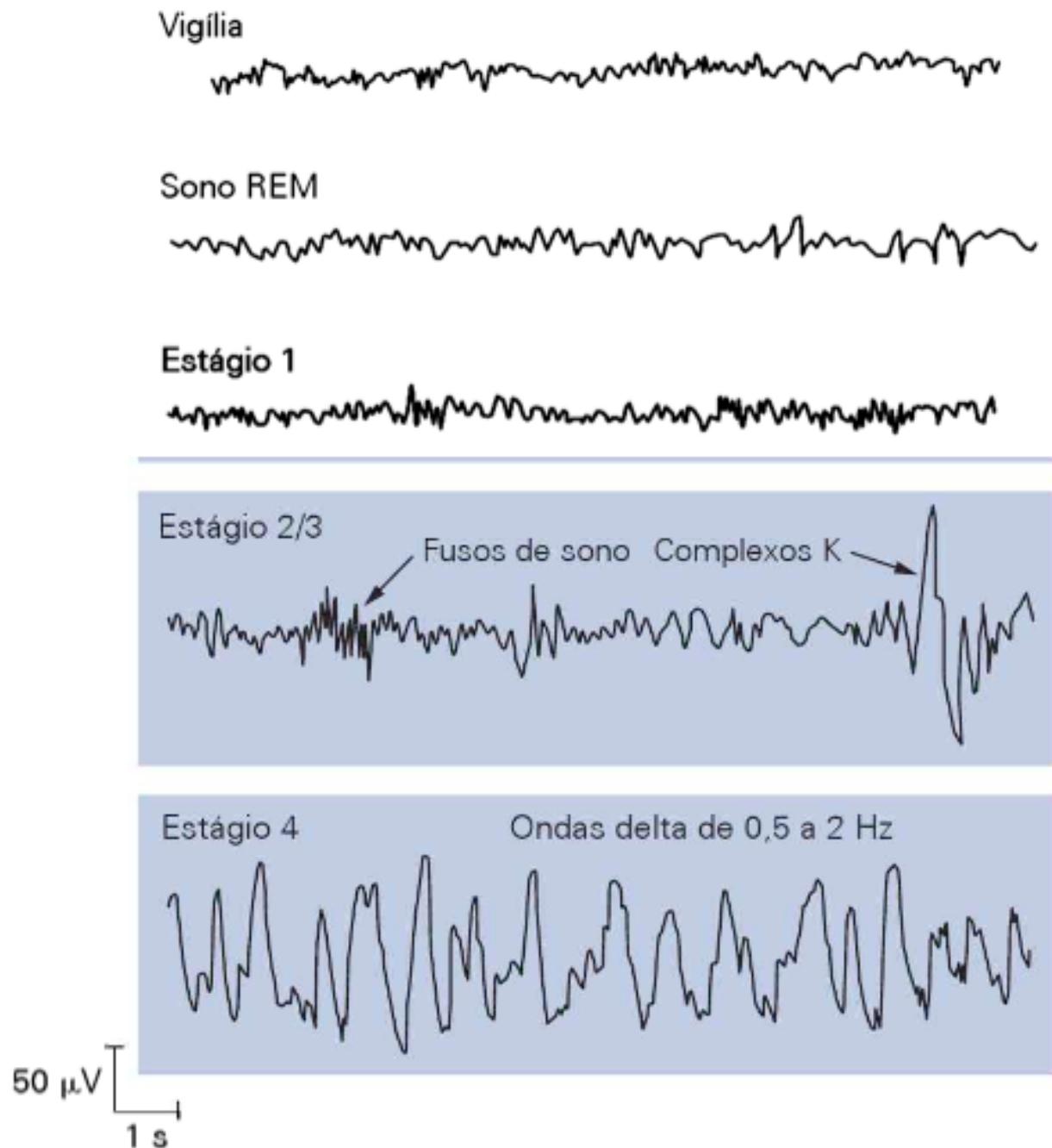
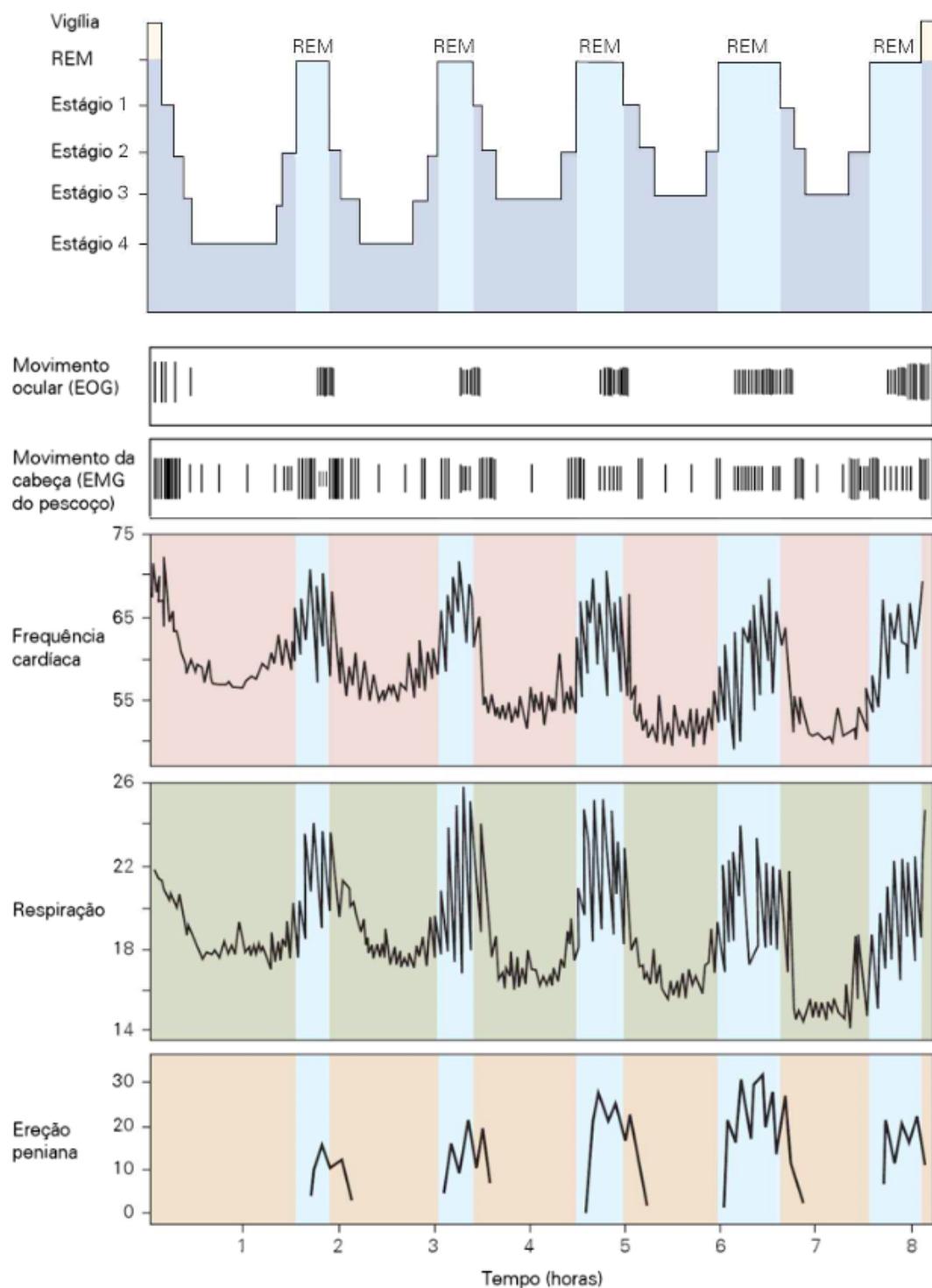


FIGURA 2: Alterações Fisiológicas durante o sono e seus respectivos estágios de acordo com o ciclo do sono. - Fonte: KANDEL, 2014



1.2. Ritmo Circadiano e Ciclo sono-vigília

Um ciclo é determinado por um “espaço de tempo durante o qual ocorre e se completa, com regularidade, um fenômeno ou um fato, ou uma sequência de fenômenos ou fatos.” (DICIO, 2022). Quando tratamos de ciclos biológicos os mais comuns são os ciclos circadianos (que giram em torno do dia, em tradução livre do latim) como o ciclo sono-vigília e os ciclos ultradianos (que duram menos do que um dia) como o ciclo respiratório ou o ciclo urinário (KANDEL, 2014).

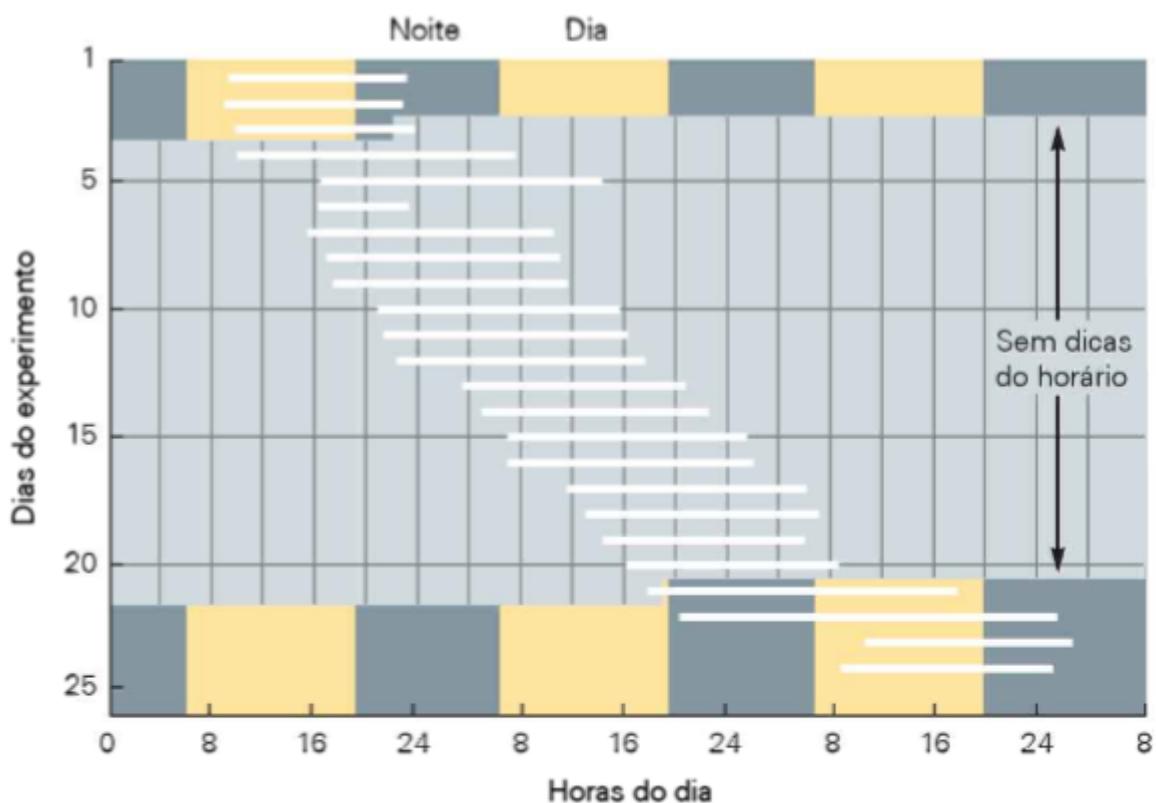
Um ciclo circadiano se orienta pelo ciclo dia-noite, em que o principal cronômetro é o nascer do sol diariamente. Por mais que o ciclo sono-vigília seja comumente conhecido com um ciclo circadiano, e mais, muitas vezes tornando-se sinônimo do ciclo circadiano, existem diversos processos fisiológicos que também são guiados por ciclos circadianos como por exemplo o nível de alerta, a capacidade de realizar tarefas cognitivas e a função renal (KANDEL, 2014).

O sono e os outros ciclos circadianos sincronizam-se com o ciclo dia-noite graças a um reduzido número de células ganglionares da retina que respondem à luz que incide nos nossos olhos e levam essa informação ao núcleo supraquiasmático do hipotálamo e é justamente essa via que sincroniza a ritmicidade circadiana com o ciclo dia-noite. Existem pessoas que, por conta de tumores no hipotálamo, acabam perdendo essa sincronia entre o ciclo circadiano e o ciclo dia-noite, essa condição faz com que o seu sono seja entrecortado por períodos curtos ao longo do dia (KANDEL, 2014).

Um experimento de ASCHOFF em 1965 propôs a um grupo de indivíduos que ficassem 25 dias morando em uma espécie de celas individuais. Estes voluntários foram expostos nos três primeiros dias a um ciclo noite-dia normal e, por isso, manteve o ciclo sono-vigília sincronizado. Porém a partir do terceiro dia os voluntários ficaram completamente isolados sem receber nenhum sinal externo de que horário seria. Nessas condições os indivíduos tinham a liberdade de dormir e permanecer ativo de acordo com as suas necessidades corporais. A partir disso

o ritmo circadiano persistia, ainda que para alguns indivíduos ele se estendia num total de 25 horas, por exemplo, porém o ciclo sono-vigília passou a descolar-se do ciclo dia-noite. Isso fez com que as pessoas em isolamento ficassem lentamente fora de fase com o ambiente exterior. A partir do 22º dia de experimento os sinais externos voltaram o que levou a uma rápida ressincronização do ciclo sono-vigília com o ciclo dia-noite (KANDEL, 2014).

FIGURA 3: Experimento de Aschoff adaptado por Kandel - Fonte: KANDEL, 2014



Outro efeito, muito mais comum do que o experimento de Aschoff é o famoso *jet lag*, efeito muito comum nos vôos transmeridianos. Quando viaja-se para lugares distantes com um fuso horário muito diferente do habitual perturba a sincronia entre o ritmo circadiano e o ciclo dia-noite da pessoa em questão. Esse efeito causa, de maneira temporária, as sensações que temos durante o sono, porém enquanto estivermos despertos. O indivíduo pode sentir frio em ambientes quentes, fome no meio da madrugada, excesso de sonolência no meio do dia, etc.

Do mesmo modo que viajar em direção ao oeste, pela sensação de “voltar no tempo” ou ganhar mais horas no dia, é mais fácil do que em direção ao leste que tem a sensação de “avançar no tempo” ou de perder horas (KANDEL, 2014).

O impulso para dormir que sentimos todas as noites pode ser considerado como dois processos separados; o primeiro é o “déficit de sono”, sentimos isso aumentar gradativamente todos os dias com o avançar das horas, principalmente quando chega a noite. Depois de uma noite inteira de sono, o déficit de sono fica quase nulo e, no decorrer do dia, ele vai aumentando e o nível de alerta da pessoa vai diminuindo gradativamente. Quanto maior for essa diferença entre o déficit de sono e o nível de alerta maior será o impulso do sono que cresce gradativamente, principalmente quando o nível de alerta diminui ao cair da noite (KANDEL, 2014).

O segundo processo é controlado pelo núcleo supraquiasmático, o relógio do ciclo circadiano. O núcleo supraquiasmático localiza-se um pouco acima do quiasma óptico. Ele é responsável por disparos neurais que marcam um padrão circadiano para a organização do sono. A atividade desses neurônios é orientada por um padrão de estímulos ambientais como a luz (KANDEL, 2014).

Um dos hormônios secretados pela glândula pineal e que age como um regulador do ciclo sono-vigília é a melatonina. A luz é o principal regulador da secreção de melatonina, sendo necessário um ambiente escuro e calmo para favorecer o aumento da sua secreção (KANDEL, 2014).

A melatonina age na promoção do sono através da ativação dos receptores específicos MT1 (melatonina 1a) e MT2 (melatonina 1b). Ambos receptores têm uma alta concentração no sistema nervoso central. O núcleo supraquiasmático age estimulando a retina a transmitir os sinais que terminam na glândula pineal para controlar a produção de melatonina (BRASIL NETO, 2013).

1.3. Distúrbios do Sono

O sono é uma das funções fisiológicas vitais para todos os seres vivos. E como toda função fisiológica, algumas pessoas também podem apresentar distúrbios relacionados a ele. Em linhas gerais, a privação do sono pode ser considerada como uma condição de não dormir o suficiente para o padrão habitual de uma pessoa (HANSON et al., 2020). Essa privação pode ser aguda por conta de uma situação pontual ou evoluir para uma cronicidade que pode variar no que se diz respeito à gravidade e outras repercussões como a qualidade de vida, função cognitiva, relacionamento social e afetivo além de influenciar negativamente o desencadeamento de doenças metabólicas, cardiovasculares, entre outras (POTTER et al., 2016).

Já foi exposto anteriormente que a necessidade de sono varia para cada faixa etária e também entre os indivíduos em si, porém compreende-se que um período de sono menores do que 6 horas para adultos, pode trazer as repercussões citadas no parágrafo acima (HIRHKOWITZ et al., 2015).

Dentre as principais causas para a privação do sono, podemos citar (HANSON, 2020):

- Insônia;
- Demandas escolares e do trabalho;
- Trabalhos de turnos;
- Atraso de fase;
- Narcolepsia;
- Apneia obstrutiva do sono;
- etc.

Ainda que os outros distúrbios sejam muito importantes e causem verdadeiros males para que deles sofre, como este trabalho visa discorrer sobre a insônia focaremos somente nela.

1.4. Insônia

Segundo a OMS, cerca de 40% dos brasileiros sofre de algum tipo de insônia e 15% da população brasileira sofre de insônia crônica (CARIA, 2012). Nos Estados Unidos as taxas de prevalência variam de 15% a 24% (FORD, 2015) A insônia é definida como a dificuldade em iniciar o sono e/ou manter este estado e/ou acordar mais cedo do que o desejado apesar da adequada oportunidade para dormir (BACELAR, 2019).

Dessa forma, podemos classificar a insônia como (MORIN, 2015):

- Inicial: quando o indivíduo tem dificuldade para iniciar o sono;
- De manutenção: quando o indivíduo acorda muitas vezes durante a noite e tem dificuldades de manter o sono;
- Terminal ou de despertar precoce: quando o indivíduo desperta muito antes do desejado e não consegue mais voltar a dormir.

Essa insônia ainda pode ser classificada como crônica caso ocorra, pelo menos, três vezes por semana e por no mínimo 3 meses, acompanhada de insatisfação com o sono e prejuízos de funcionamento durante o dia, como fadiga ou mal-estar; prejuízo na atenção, concentração ou memória; sonolência diurna, dentre outros (APA, 2013)

Embora a insônia possa ser uma das causas da privação do sono, muitos pacientes com insônia podem ter uma duração média de sono dentro da

normalidade, ainda que o tempo geral do sono seja muito fragmentado (BACELAR, 2019).

As repercussões da insônia são múltiplas e muitas vezes se sobrepõem àquelas verificadas na privação do sono (BACELAR, 2019). Tem sido dada uma atenção particular às potenciais consequências da insônia na cognição e risco de demência. Numa revisão sistemática e meta-análise envolvendo cerca de 5000 pacientes mostrou que a insônia está associada de forma independente com um aumento de 53% no risco de desenvolvimento de demência (de ALMONDES et al., 2016).

A terceira Classificação Internacional dos Transtornos do Sono (ICSD-3) da Academia Americana de Medicina do Sono (*American Academy of Sleep Medicine*) em 2014 foi construída com critérios semelhantes à segunda classificação (ICSD-2). Quando se trata dos sintomas da insônia, grande parte dos indivíduos que sofrem dela não apresentam uma queixa direta ao médico, o que torna o tratamento moroso ou mesmo ineficaz.

Existem vários mecanismos para explicar a etiopatogenia do transtorno da insônia, tanto na esfera neurobiológica como comportamental e cognitiva (BACELAR, 2019). Estudos utilizando diversas metodologias têm relacionado a insônia ao estado de hiper-despertar. Foi observado também que em indivíduos insones um aumento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), essa alteração está associada à promoção da vigília que, por sua vez, pode contribuir para o desenvolvimento da insônia (RICHARDSON, 2007)

Em alguns estudos podemos verificar que insones apresentam ativação do sistema nervoso simpático, elevação dos níveis de catecolaminas e da temperatura corporal (KHAZAEI, 2017), aumento da taxa metabólica (JANSEN, 2019), e, quando comparado à média de indivíduos normais, uma frequência cardíaca elevada (BACELAR, 2019).

Quando se foca na relação da hiperatividade do eixo HPA, observou-se em modelos animais que o bloqueio do receptor do hormônio liberador de corticotropina (CRH) resultou num estímulo para o sono, demonstrando que o CRH promove o estado de alerta. (CHANG, 1998).

Quando olhamos com mais atenção o ritmo circadiano, percebemos que a insônia pode derivar de uma anormalidade intrínseca dele. O ponto de partida é baseado na dosagem sérica da melatonina durante um exame de polissonografia, que observou que indivíduos insones apresentaram níveis inferiores de melatonina durante a noite quando foram comparados com indivíduos saudáveis. A extração desses dados também indicou que indivíduos com uma evolução do transtorno da insônia superior a cinco anos tinham níveis de melatonina inferiores comparados com aqueles que tinham uma evolução da insônia inferior a cinco anos.

Porém, como explicitado anteriormente, não são somente os fatores neurobiológicos que podem originar um quadro de insônia, fatores cognitivos e comportamentais também são muito importantes, pois levam os indivíduos a terem pensamentos inadequados ao dormir (PINTO, 2008).

Dentre os fatores cognitivos sublevam-se os pensamentos inadequados ao dormir, isso acaba gerando uma mudança de foco e ansiedade no insone que, ao aproximar-se a hora de descansar, irrompem uma torrente de pensamentos de que será mais uma noite sem conseguir dormir. Isso acaba gerando uma ansiedade que o mantém em estado de alerta, eleva-se os níveis de corticóides e não se consegue dormir (PINTO, 2008).

Além desses pensamentos de frustração de não conseguir dormir, os pacientes insones também relatam ter preocupações pessoais, familiares e profissionais de caráter compulsivo relacionadas a situações vividas recentemente ou durante o dia que antecedeu a noite com dificuldade de sono. Esses pensamentos, normalmente, acompanham emoções relacionadas a ódio,

desespero, raiva e, consequentemente, uma agitação e sudorese que piora a irritabilidade (BACELAR, 2019).

Existem ainda alguns maus hábitos que os pacientes com insônia ou predispostos a serem insônes desenvolvem que prejudicam fortemente o sono diário, hábitos como cochilos diurnos, aumento do tempo de cama decorrente de uma noite mal dormida, uso excessivo de cafeína e outros energéticos, uso da cama para outras atividades que não dormir (como assistir televisão, trabalhar, etc.) (BACELAR, 2019).

Fatores sociais como mudança do padrão ou rotina de vida, no casamento, separações, nascimento de filhos, perda de familiares ou entes queridos, podem ser precipitantes na insônia, bem como dor, incontinência, doenças clínicas ou psiquiátricas e menopausa, no caso das mulheres, mudanças físicas, hormonais e psicológicas também aumentam a prevalência da insônia neste grupo (KAPPLER, 2001).

O manejo clínico da insônia começa na identificação e resolução dos fatores desencadeantes e perpetuadores citados acima. Existem diversas abordagens que podem ser utilizadas para buscar a resolução do transtorno de insônia em um paciente com base em tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Discutiremos mais adiante sobre esses tratamentos.

2. OBJETIVOS

Realizar uma análise crítica dos estudos e da literatura disponíveis até o momento relacionados à epidemiologia mundial da insônia, suas bases fisiopatológicas e os benefícios do seu manejo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a revisão bibliográfica foram utilizados bancos de dados eletrônicos como Pubmed, Web of Knowledge e Scielo, além de consensos das associações nacionais e internacionais de medicina do sono e literatura disponíveis. Consultou-se também artigos publicados a partir de 2002 até o presente momento, com destaque para artigos em que a insônia ou a privação do sono fossem mais relevantes, principalmente no contexto da Pandemia do novo Coronavírus, que o mundo enfrenta desde 2020.

Na pesquisa foram utilizadas as palavras-chave Insomnia, Epidemiology, Pandemic, Z-Drugs e Melatonin entre outras. Dados da literatura serão utilizados para o embasamento da fisiopatologia da insônia e também sobre a farmacologia aplicada.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na literatura médica, encontramos definições que se baseiam em dados subjetivos, como, por exemplo, uma resposta positiva à pergunta “você tem apresentado dificuldade para dormir?”. Encontramos também definições baseadas na presença de critérios objetivos, como evidências polissonográficas de maior latência para dormir e quantidade de despertares noturnos. Por isso, a insônia pode ser entendida tanto como um sinal ou como sintoma (ROTH, 2007).

Por isso, entrou-se em um consenso entre as classificações do Manual Diagnóstico e Estatístico da Academia Americana de Psiquiatria (DSM-5) (APA, 2013) e da ICSD-3 (AASM, 2014) que classificaram a insônia como um transtorno e dividiram-na em crônica, de curto prazo/episódica e outras.

Os critérios da ICSD classificam o transtorno da insônia como parte dos transtornos do sono, que incluem, além da insônia, transtornos respiratórios relacionados ao sono, hipersonolência central, transtornos do ritmo circadiano de sono-vigília, parassonias, transtornos do movimento relacionados ao sono e outros transtornos do sono (AASM, 2014).

Desse modo a ICSD-3 classifica o transtorno da insônia em (AASM, 2014):

- Transtorno de insônia crônica.
- Transtorno de insônia de curto prazo.
- Outros transtornos de insônia.
- Sintomas isolados e variantes da normalidade.
- Tempo excessivo na cama.
- Dormidor curto.

Já o DSM-5 coloca o transtorno de insônia juntamente com outros 10 que afetam o ciclo sono-vigília, são eles: transtorno de insônia, transtorno de hipersonolência, narcolepsia, transtornos do sono relacionados à respiração, transtorno do sono-vigília do ritmo circadiano, transtornos de despertar do sono não REM (rapid eye movement – movimentos rápidos dos olhos), transtorno do pesadelo, transtorno comportamental do sono REM, síndrome das pernas inquietas e transtorno do sono induzido por substância/medicamento (APA, 2013).

Segundo o DSM-5 geralmente, os indivíduos com esses tipos de transtorno apresentam queixas de insatisfação envolvendo a qualidade, o tempo e a quantidade de sono (APA, 2013).

Quanto à duração, de acordo com o DSM-5, o transtorno da insônia pode ser especificado em (APA, 2013)

- Episódico: os sintomas duram pelo menos um mês, porém menos que três meses.
- Persistente: os sintomas duram três meses ou mais.
- Recorrente: dois ou mais episódios em um ano.

A insônia aguda ou situacional geralmente dura poucos dias ou semanas, e na maioria das vezes é possível identificar um fator desencadeante. Quando a insônia aguda preencher todos os critérios diagnósticos do transtorno da insônia, exceto os três meses de duração, o diagnóstico deve ser de “outro transtorno de insônia” (especificado ou não especificado) (APA, 2013).

4.1. Epidemiologia da Insônia

A prevalência da insônia pode ser estudada diante de quatro categorias (OHAYON, 2002):

- Prevalência dos sintomas com base em relatos de dificuldade de iniciar o sono;
- Prevalência de sintomas de insônia e suas consequências;
- Prevalência de insatisfação com a qualidade e quantidade do sono;
- Prevalência de insônia de acordo com diagnósticos com base em critérios do DSM-5 ou da ICSD-3 (AASM, 2014).

Quando consideramos que a insônia é uma condição subjetiva de avaliar, percebemos que quanto menos específico for o método do estudo, maior será a prevalência da insônia (OHAYON, 2002).

A prevalência simples de sintomas ao longo da vida pode chegar a quase 50%, enquanto que a prevalência do diagnóstico de transtorno de insônia, de

acordo com critérios diagnósticos do DSM-5 é de aproximadamente 6% da população geral (OHAYON, 2002).

Porém, ao utilizar os critérios diagnósticos da ICSD-3, a prevalência de insônia crônica pode variar de 9% a 12% da população em geral (KAY-STACEY, 2016).

Um estudo epidemiológico feito em São Paulo, com uma coorte de 1101 adultos com idade entre 20 e 80 anos, avaliou a prevalência de sintomas, de maneira subjetiva e objetiva, com PSG (CASTRO, 2013). Um total de 1042 indivíduos participaram da pesquisa (taxa de resposta de 95%). A insônia objetiva foi definida como tendo pelo menos um dos critérios a seguir: tempo para início do sono > 30 minutos (insônia inicial), tempo desperto após o início do sono > 30 minutos (insônia de manutenção), ou tempo total de sono < 360 minutos e tempo desperto no fim do sono > 30 minutos (duração curta do sono ou insônia terminal) (CASTRO, 2013).

A insônia subjetiva foi categorizada em três grupos, classificados de acordo com critérios do DSM-5 (APA, 2000):

- Bons dormidores;
- Sintomas de insônia;
- Insônia de acordo com o DSM-5.

Curiosamente, este estudo mostrou uma prevalência objetiva de insônia (feita com PSG) de 32%, maior que a medida subjetiva de insônia por critérios do DSM-5, que foi de 15% (CASTRO, 2013). Ou seja, pessoas sem queixas preencheram critérios polissonográficos de insônia. A prevalência de sintomas subjetivos de insônia foi de 45% (CASTRO, 2013). O diagnóstico subjetivo não foi preditivo de alterações na PSG; 23% dos indivíduos classificados como “bons dormidores” tiveram diagnóstico de insônia pela PSG (CASTRO, 2013). O estudo, entretanto, tem algumas limitações, principalmente a realização de apenas um

exame de PSG e a necessidade de dormir 8 horas (o que pode não ser habitual para muitos indivíduos) (CASTRO, 2013).

4.2. Diagnóstico da Insônia

O diagnóstico da insônia deve ser realizado principalmente pela avaliação clínica, em que é imprescindível constar uma completa e detalhada anamnese médica e uma história minuciosa do sono. Condições clínicas que cursam com dor, doenças que incapacitam a locomoção, dificuldades respiratórias, alterações hormonais associadas à gravidez e à menopausa e a presença de demência são exemplos do que deve conter a história médica do paciente. Dentro da história do sono, deve-se avaliar a presença de queixas específicas da insônia, as condições antes do seu início, o padrão do ritmo sono-vigília, a presença de outros sintomas relacionados a sono e as consequências diurnas da insônia. Deve ainda, se possível, estabelecer o tipo e a evolução da insônia e identificar as possíveis comorbidades médicas, psiquiátricas e o uso de substâncias (BACELAR, 2019).

4.2.1. Anamnese

Dessa forma, para a avaliação da insônia, é necessária uma identificação dos fatores biopsicossociais predisponentes, como hiperalerta, aumento da reatividade do indivíduo ou amplificação da resposta ao estresse. Também deve ser pesquisada a presença de fatores perpetuadores, como, por exemplo, o condicionamento de alerta físico e mental, aprendizado de comportamentos negativos e distorções cognitivas. A identificação dos fatores perpetuadores, em geral, tem importância para o diagnóstico, além de fornecer informações para o tratamento. Embora o diagnóstico e a classificação das insônias tenham sofrido

mudanças importantes, sua avaliação permanece praticamente intacta (BACELAR, 2019).

A anamnese deve conter inicialmente perguntas que englobam as queixas presentes na definição da insônia segundo a ICSD-3, isto é, perguntas sobre dificuldade de iniciar e manter o sono, presença de despertar precoce, além de avaliar se o sono é ou não reparador (BACELAR, 2019). Avalia-se também o prejuízo das atividades do dia seguinte. Depois de estabelecida a presença de uma ou mais dessas queixas, deve-se investigar se o curso da insônia é progressivo, intermitente ou contínuo (NEVES, 2017).

A anamnese do paciente com insônia deve incluir uma investigação dos seus hábitos noturnos e diurnos, inclusive possíveis comportamentos que este desenvolve na tentativa de melhorar, mas que podem contribuir para perpetuar a doença (BACELAR, 2019).

Deve-se avaliar também como o paciente se sente no horário de dormir, se sonolento ou muito alerta, relaxado ou ansioso e se ele antecipa que terá um sono ruim mesmo antes do horário de deitar-se. A ansiedade é um sentimento extremamente comum nas pessoas com insônia, e tanto os sintomas ansiosos (preocupações, tensão muscular, antecipações negativas, hipervigilância, entre outros) quanto sua gravidade devem ser pesquisados (BACELAR, 2019).

As características do despertar pela manhã também são objetos da investigação: se ele ocorre de maneira espontânea, conforme o ritmo biológico do paciente, ou é desencadeado pelo despertador. Algumas situações e hábitos também podem estar relacionados com a ocorrência de insônia, cochilos frequentes e/ou prolongados, voluntários ou não, exercício físico próximo a hora de deitar, fatores de estresse relacionados à vida social ou familiar, uso de cafeína (quantidade e horário), bebidas alcoólicas e tabagismo (BACELAR, 2019).

Condições comórbidas podem piorar a insônia ou serem agravadas por ela. Informações da história clínica, sobre uso de medicações e de substâncias psicoativas que o paciente possa estar fazendo uso, devem ser investigadas, inclusive devido ao risco de abstinência pelo uso crônico de algumas dessas substâncias. A história psiquiátrica também é muito importante, sendo o transtorno depressivo uma comorbidade muito frequente nos pacientes com insônia. A pessoa que dorme com o paciente pode contribuir com informações sobre outras alterações do sono que sejam sugestivas de outros distúrbios do sono, como a apneia obstrutiva do sono, o movimento periódico de membros e a síndrome das pernas inquietas (BACELAR, 2019).

4.2.2. Diário do Sono

Para uma avaliação complementar da anamnese, pode-se utilizar o diário do sono, que facilita a observação da variabilidade dos sintomas entre os dias e a evolução ao longo do tempo, podendo ainda ser útil para observar a resposta ao tratamento farmacológico e não farmacológico (BRASIL NETO, 2013)

O diário do sono deve conter as seguintes informações: horário em que o paciente se deita, o tempo para adormecer, o número de despertares, o tempo em que ele fica acordado durante a noite, a duração do sono e a presença de cochilos diurnos. A partir das informações sobre os horários habituais de deitar e levantar, tem-se a noção do ritmo circadiano do paciente. Questionários e escalas para avaliação da qualidade do sono, gravidade da insônia e para rastreamento de depressão e de ansiedade também podem ser utilizados para melhor avaliação do paciente (BACELAR, 2019).

4.2.3. Polissonografia

A PSG é o método-padrão em medicina do sono para avaliar seus diversos parâmetros, tais como distúrbios respiratórios e arquitetura e integridade do sono, que auxiliam no diagnóstico diferencial da insônia (BACELAR, 2019).

Em alguns tipos de insônia, existem fenômenos fisiopatológicos específicos detectáveis na PSG. A integridade do sono pode ser diretamente avaliada pela PSG por meio de medidas como a latência para o início do sono, o tempo total de sono, o número de despertares, a duração dos estágios e a eficiência do sono. Além disso, a PSG pode diferenciar a percepção inadequada do sono de outros distúrbios. Por esse motivo, a PSG tem sido muito utilizada a prática clínica para o diagnóstico da insônia, porém algumas limitações devem ser ressaltadas (BACELAR, 2019).

Os pacientes costumam apresentar dificuldade para iniciar e manter o sono na primeira noite em que realizam a PSG (efeito da primeira noite); além disso, a insônia varia muito de noite para noite, de forma que uma única vez pode ser insuficiente para detectar as alterações fisiológicas relacionadas à insônia. Pacientes com transtorno da insônia podem dormir bem em sua primeira noite no laboratório, por haver mudado seu ambiente habitual. Os pacientes com percepção inadequada do sono podem não revelar nenhuma alteração específica na PSG. Por essas razões, a especificidade da PSG em uma única noite é muito limitada no diagnóstico da insônia. Além disso, o custo de múltiplas noites de PSG pode ser um impedimento, então, o exame somente é utilizado quando apresenta claras vantagens em relação a outros métodos (BACELAR, 2019).

Com isso, a polissonografia está indicada nas seguintes situações (BACELAR, 2019):

- Suspeita de apneia do sono ou distúrbio de movimentos periódicos de membros;

- Diagnóstico incerto;
- Diagnóstico complicado por distúrbios de ciclo circadiano;
- Falha no tratamento comportamental ou farmacológico;
- Comportamentos violentos ou lesivos durante despertares em pacientes com insônia.

4.2.4. Actigrafia

A actigrafia é uma técnica de avaliação do ciclo sono-vigília. O actígrafo é um dispositivo colocado no punho (como um relógio de pulso) que realiza a detecção dos movimentos dos membros durante 24 horas. Esse exame, que mede a atividade motora grosseira, possui grande utilidade para determinar padrões de sono e ritmos circadianos, podendo ser repetido por várias semanas. Ao contrário da polissonografia, a actigrafia pode ser realizada fora do ambiente laboratorial, já que seus registros são gravados e posteriormente analisados. Isso permite que o paciente possa ficar em seu ambiente natural de sono. (NEVES, 2017)

A actigrafia pode ser aceita como um método apropriado no estudo da insônia nos seguintes contextos (BACELAR, 2019):

- Para avaliar o sono e a resposta a tratamento em indivíduos com insônia, especialmente em pacientes com insônia associada a distúrbios de ciclo circadiano;
- Para monitorar o sono e a resposta ao tratamento em idosos com insônia, quando associada a outros métodos, como os diários de sono;
- Para caracterizar e monitorar o sono e a resposta ao tratamento em idosos com insônia que residem em casas de repouso, nas quais a monitoração tradicional é difícil de ser efetuada;

- Para caracterizar o padrão de sono e a resposta ao tratamento em crianças com insônia, nas quais a monitoração tradicional é difícil de ser efetuada;
- Para caracterizar o padrão de sono e a resposta ao tratamento em outras populações especiais, como pacientes psiquiátricos e pacientes momentaneamente inacessíveis a contato clínico.

4.3 Tratamento da Insônia

O manejo clínico começa na resolução dos fatores desencadeantes e perpetuadores da insônia, que devem ser sistematicamente identificados. Diversas abordagens psicoterápicas e com medicamentos podem ser utilizadas, o que permite a individualização do tratamento a depender dos sintomas relatados e da presença de comportamentos inapropriados relacionados a sono. Independentemente da abordagem escolhida, os objetivos a serem alcançados são, principalmente, a melhoria da qualidade/quantidade do sono e da disfunção diurna (NEVES, 2017)

4.3.1. Terapia Cognitivo-Comportamental da Insônia (TCC-I)

A primeira conduta a ser adotada nas formas crônicas de insônia é a terapia cognitivo-comportamental (TCC-I), considerada padrão ouro no manejo da insônia (NEVES, 2017). A TCC-I vem se destacando nas últimas décadas, desenvolvendo e validando sua efetividade através de inúmeros protocolos clínicos internacionais e nacionais (BACELAR, 2019).

A TCC-I tem como objetivo aumentar o tempo de remissão da doença e aumentar a resposta à terapia farmacológica, quando necessária, melhorando consequentemente a gravidade da insônia e a qualidade do sono. Essa terapia reduz também a latência do sono e o tempo acordado após adormecer, o que

secundariamente aumenta a eficiência do sono, além de combater vínculos negativos relacionados à frustração e à ansiedade em não conseguir dormir (NEVES, 2017).

A TCC-I para insônia abrange técnicas comportamentais (higiene do sono, controle de estímulos, restrição do tempo de cama e de sono, técnicas de relaxamento e *biofeedback*) e cognitivas (intenção paradoxal e reestruturação cognitiva), que podem ser utilizadas combinadas entre si e também associadas a tratamento farmacológico, quando este for recomendado. São elas:

Higiene do sono

Embora não seja considerada eficaz como monoterapia, é parte integral da TCC-I. Essa técnica ensina os pacientes a evitarem que fatores externos ou ambientais gerem efeitos adversos e nocivos no sono.

As recomendações devem ser verbais e, se possível, por escrito: evitar o uso de substâncias estimulantes próximas a horário de dormir, como a ingestão de cafeína; não consumir bebidas alcoólicas, já que elas podem causar fragmentação do sono, sono não reparador, além de desenvolver o risco de dependência; praticar exercícios físicos regularmente, porém somente até três horas antes do horário de dormir, levando-se em conta o aumento da temperatura corporal; evitar barulho, luz excessiva e temperaturas elevadas no ambiente de dormir; garantir conforto da cama e do ambiente; evitar comer em excesso antes de se deitar (NEVES, 2017).

Controle de estímulos

Técnica baseada em cinco instruções que auxiliam o paciente a associar novamente os estímulos ambientais com cama e quarto e com o início do sono, encorajando-o a estabelecer um ritmo sono-vigília adequado. Essas orientações são:

1. Ir para a cama apenas quando estiver sonolento;
2. Utilizar a cama e o quarto apenas quando for dormir e para atividade sexual;
3. Sair da cama caso não esteja com sono ou quando apresentar dificuldade para retomar o sono, tempo superior a quinze minutos;
4. Acordar e levantar-se todos os dias no mesmo horário, independentemente do horário que foi dormir;
5. Não cochilar durante o dia

Restrição do tempo de cama e sono

Essa técnica restringe a quantidade de tempo que o paciente passa na cama, diminuindo ao longo dos dias a sua latência para o sono e aumentando a qualidade e eficiência dele. Deve ser empregada com cuidado e não é recomendada para pessoas com transtorno do humor bipolar, que sofrem de sonolência excessiva ou que operam máquinas pesadas. Este tipo de técnica é bastante eficaz, mas o paciente frequentemente reluta em aceitar, por causa dos efeitos adversos (sonolência e irritação) (BACELAR, 2019).

Técnicas de relaxamento

Visam diminuir a excitabilidade cognitiva e fisiológica e reduzir a tensão muscular, favorecendo o processo de iniciar e manter o sono. As técnicas mais utilizadas são o relaxamento guiado por imagens, técnicas de respiração e o relaxamento muscular progressivo. A meditação e o mindfulness fazem parte desse grupo e têm ganhado espaço na abordagem da TCC-I. A constância e perseverança nessa prática é altamente recomendada para que os resultados sejam alcançados e observados pelo próprio paciente (BACELAR, 2019).

Biofeedback

Nesta técnica, a pessoa acessa, através de aparelhos ou monitores, algumas informações fisiológicas, às quais ela não está muito atenta. O objetivo

dessa técnica é aumentar a percepção da pessoa sobre seus processos físicos, de forma que ela consiga exercer algum controle sobre tais respostas autonômicas. Esses aparelhos informam dados fisiológicos como pressão arterial e frequência cardíaca, os quais podem ser controlados e mantidos a atingir um estado de relaxamento (BACELAR, 2019).

Intenção paradoxal

É uma estratégia utilizada para pacientes que tenham uma preocupação particularmente muito intensa associada ao medo de tentar dormir e não ser capaz de fazê-lo, pois os insônes, em sua grande maioria, acreditam ter perdido a capacidade natural de adormecer. Orienta-se o paciente a não ir para cama, resistindo ao máximo dormir, visando à redução da ansiedade antecipatória ao sono, particularidade também muito observada nos insônes (BACELAR, 2019).

Reestruturação cognitiva

Esta técnica identifica falsas crenças das pessoas em relação à insônia, convidando-as a ter uma visão mais realista dos motivos da insônia. Por exemplo, há pessoas que acham que precisam ir para a cama sem estar com sono, outras acham que só conseguem dormir se tomarem determinada substância e assim por diante. A reestruturação cognitiva ajuda a criar alternativas para essas crenças disfuncionais (BACELAR, 2019).

Terapia cognitiva nos transtornos da má percepção do sono

Às vezes o paciente dorme mais tempo do que percebe. Este tipo de terapia confronta dados objetivos de sono, obtidos por polissonografia, com a percepção de sono do paciente. Esta abordagem pode facilitar a adesão a outras técnicas cognitivo-comportamentais.

4.3.2. Tratamentos farmacológicos

A comparação do tratamento farmacológico com a TCC-I mostrou que ambos os tratamentos são efetivos e eficazes a curto prazo, no entanto a TCC-I mostrou ser superior a longo prazo (RIEMANN et al., 2017). A combinação destes dois tratamentos mostrou ser superior a qualquer um deles isoladamente a curto prazo, mas no tratamento de manutenção a descontinuação da medicação mostrou ser mais favorável. Tendo a continuidade da TCC-I sozinha conseguido atingir uma taxa de resposta de 60% e de remissão de 40% dos casos (ASNIS, G. M. et al., 2015)

Por este motivo, os *guidelines* mais recentes para tratamento da insônia afirmam que o tratamento não farmacológico com a TCC-I é a primeira linha no tratamento de adultos de qualquer idade com insônia crônica (RIEMANN et al., 2017). A TCC-I inclui uma combinação de intervenções comportamentais, entre eles, restrição de sono e de estímulos, educação sobre higiene do sono, técnicas de relaxamento e a terapia cognitiva (QASEEMM et. al., 2016).

No entanto, segundo o *guideline* brasileiro existem condições as quais o tratamento farmacológico deve ser a primeira escolha (BACELAR, 2019):

- na impossibilidade de acesso à TCC-I;
- na não adesão à TCC-I;
- na falha terapêutica da TCC-I;
- É uma possibilidade na insônia com duração objetiva de tempo total de sono curto (<6 horas/noite), onde o tratamento farmacológico pode ser mais eficiente.

De qualquer forma, mesmo na impossibilidade do tratamento com a TCC-I, é importante que o profissional que esteja fazendo o acompanhamento deste paciente possa, além de orientar o tratamento farmacológico, também usar as consultas para fazer orientações sobre higiene do sono, sobre estratégias de

controle de estímulos, ajudar em mudanças de comportamentos que possam prejudicar o sono, abordar falsas expectativas e esclarecer dúvidas relativas a sono (BACELAR, 2019).

Quando o tratamento farmacológico for a opção, é fundamental para a escolha do fármaco uma avaliação cuidadosa da história clínica do paciente, o que permite fazer corretamente o diagnóstico do Transtorno de Insônia e identificar quaisquer sintomas de insônia que este paciente apresenta, que serão o foco do tratamento (RIEMANN, 2017). Ainda, deve ser avaliado se há presença de comorbidades clínicas e/ou psiquiátricas (cfr. tabela 2); as medicações que este paciente está fazendo uso, sendo elas prescritas por um médico ou não, a dose e o horário em que são ingeridas; uso de substâncias lícitas ou ilícitas que possam interferir no sono ou que possam ter interação com as medicações para o sono. E a anamnese, também, deve abordar perguntas relativas ao sono (comportamentos relativos à higiene do sono, hábitos de sono, horários de dormir e acordar, horários de trabalho, fatores circadianos, além de indicadores de outros transtornos do sono). O preenchimento do diário de sono durante 7 a 14 dias na avaliação do paciente é fortemente recomendado (SCHUTTE-RODIN, 2008).

Independentemente do tipo de tratamento escolhido, é importante se ter claro que ele deve ter dois principais objetivos: melhorar a qualidade e a quantidade do sono e melhorar os prejuízos diretos que a insônia está ocasionando (LIE et al., 2015). Um outro ponto a observar é que a maioria dos agentes hipnóticos são aprovados para o uso a curto prazo, embora muitos pacientes com insônia grave ou refratária, ou ainda, comórbida com quadros crônicos acabam usando as medicações hipnóticas todas as noites ou de forma intermitente, quando necessário (ABAD, 2015).

TABELA 2: Principais comorbidades da insônia - Fonte: SCHUTTE-RODIN, 2008

Psiquiátricas	Médicas	Neurológicas	Dependência e/ou uso de substâncias
Transtornos depressivos	Doenças pulmonares obstrutivas crônicas	Doenças neurodegenerativas	Álcool
Transtornos bipolares	Diabetes mellitus	Insônia familiar fatal	Nicotina
Transtorno de ansiedade geral	Doenças renais crônicas	Doenças cardiovasculares	Cafeína
Síndrome do pânico	HIV	Esclerose múltipla	Maconha
Transtorno de estresse pós-traumático	Malignidade e distúrbios reumáticos	Traumatismo craniano	Opióides
Esquizofrenia	Dor crônica, apnéia do sono	SPI (síndrome das pernas inquietas)	Cocaína, anfetamina entre outras drogas

Os *guidelines* americano (SCHUTTER-RODIN, 2008), europeu (RIEMANN, 2017) e brasileiro (BACELAR, 2019) evidenciam que a escolha do tratamento deve ser de forma individualizada, avaliando:

- a. em primeiro lugar, qual o tipo de sintoma que está ocorrendo (dificuldade de adormecer, manter o sono ou despertar precoce), isto possibilitará a escolha do fármaco ideal para o tipo da insônia;
- b. quais os objetivos do tratamento;
- c. como foi a resposta aos tratamentos anteriores;
- d. é importante discutir com o paciente as opções de medicações, os efeitos colaterais e os benefícios e ver a preferência do paciente;
- e. custo da medicação;
- f. disponibilidade das medicações;
- g. presença de comorbidades clínicas, psiquiátricas e próprias do sono;
- h. contraindicações;
- i. interações farmacológicas com outras medicações em uso, principalmente em pacientes idosos que utilizam muitas medicações

j. possíveis efeitos adversos.

Uma outra consideração a ser feita é quanto a dose da medicação, pode ser necessário o uso de doses mais baixas, principalmente no início do tratamento, conforme o sexo e a idade do paciente (BACELAR, 2019). Conhecer as propriedades hipnóticas dos fármacos, como atuam no Sistema Nervoso Central (SNC), seus efeitos colaterais e indicação em termos do tipo de insônia (eficaz para induzir o sono, para manter o sono ou para ambos) permitirá que o paciente seja melhor atendido (SCHUTTER-RODIN, 2008; RIEMANN, 2017; BACELAR, 2019).

Na presença de comorbidades, o julgamento clínico decidirá se a insônia ou a condição comórbida deverá ser tratada primeiro ou se elas devem ser tratadas simultaneamente (RIEMANN, 2017) Na avaliação sequencial, deve ser verificado a eficácia da medicação e os efeitos colaterais que possam ter ocorrido, além de verificar a necessidade de ajuste da dose da medicação e reavaliar possíveis comorbidades que não tinham sido identificadas na avaliação inicial (SCHUTTER-RODIN, 2008; RIEMANN, 2017; BACELAR, 2019).

Os hipnóticos, a princípio, agem bloqueando os neurotransmissores que promovem o alerta ou facilitando os neurotransmissores que estimulam o sono. Agentes hipnóticos como os benzodiazepínicos e os agonistas seletivos do receptor benzodiazepíncio atuam facilitando o receptor GABA. A maioria dos agentes que bloqueiam a promoção da vigília são antagonistas histaminérgicos e, em geral, atuam como antagonistas do receptor H1, como a difenidramina, doxepina e a mirtazapina em doses baixas; alguns destes agentes podem ter ação antimuscarínica e/ou antiadrenérgica, além dos antagonistas do receptor de orexina que também produzem sonolência intensa e prolongada (ABAD, 2015).

4.3.2.1 Benzodiazepínicos

Atuam de forma não seletiva no receptor GABA_A, nas suas subunidades α_1 a α_6 . Fazem, desta forma, efeitos hipnóticos, cognitivos, de depressão respiratória, ansiolítico, miorrelaxante potente e anticonvulsivante. Atuam na diminuição da latência do sono e aumentam significativamente a duração do tempo total de sono, diminuindo o número de despertares noturnos. Entretanto, alteram a arquitetura do sono aumentando o estágio N2 e a latência do sono REM e diminuindo o estágio N3. (BACELAR, 2019; LIE, 2015) A grande diferença entre eles é quanto a meia-vida, que varia conforme a substância e a ação dos seus metabólitos ativos, sendo divididos em meia-vida ultracurta (2h a 4h), curta (6h a 12h), intermediária (8h a 25h) e ultra longa (mais de 20h). (LIE, 2015).

Não são recomendados a longo-prazo pelo risco de tolerância aos efeitos sedativos, além do potencial risco de tolerância e dependência. Estão associados a retardo psicomotor, prejuízo de memória, sonolência diurna, tontura, fadiga, insônia rebote, reação paradoxal, depressão e efeitos teratogênicos quando usados em gestantes. Devem ser evitados em idosos por poderem causar prejuízo cognitivo, delírio, risco de queda e fraturas. (BACELAR, 2019; LIE, 2015)

Em função dos efeitos adversos, do risco de tolerância, de abuso e de dependência, os benzodiazepínicos que estão disponíveis no Brasil não são recomendados no tratamento da insônia nos *guidelines* internacionais (RIEMANN, 2017; QASEEM, 2016; BACELAR, 2019; SATEIA, 2017).

4.3.2.2. Agonistas Seletivos do Receptor Benzodiazepínicos (ASRBz)

São também chamados de drogas “Z” ou de não benzodiazepínicos, embora também atuem como agonistas do receptor benzodiazepílico, fazem parte deste grupo o zolpidem, a zopiclona, a eszopiclona e o zaleplon (não disponível no Brasil). Atuam diminuindo a latência do sono e podendo aumentar o estágio N3 e o tempo total de sono e reduzem o número de despertares noturnos

(BACELAR, 2019). São utilizados no tratamento da insônia aguda e devem ser administrados somente ao deitar para dormir à noite e por curto prazo em associação ao tratamento não farmacológico. (BACELAR, 2019; SATEIA, 2017).

Zolpidem

Atua de forma seletiva no receptor GABA_A, na sua subunidade α_1 , tendo efeito hipnótico, mas sem propriedades ansiolítica, miorrelaxante, de depressão respiratória ou anticonvulsivante. Sua meia-vida é curta de 0,5 a 3,5h e o pico de concentração plasmática ocorre entre 45 a 60 min. É indicado para o tratamento de insônia inicial ou de manutenção. Podendo ocasionar parassonias do sono não REM, mudanças do comportamento, agressividade, desinibições, impulsividade, alucinações auditivas e visuais (BACELAR, 2019; WILT, 2016).

A maioria dos seus efeitos adversos estão relacionados à dose. Pode ocorrer insônia rebote quando suspenso abruptamente, principalmente em doses altas (BACELAR, 2019). Tem sido relatado aumento o risco de tentativa e/ou de suicídio, principalmente quando é utilizado em doses maiores às recomendadas ou a presença de comorbidade. (RIEMANN, 2017; BACELAR, 2019; WILT, 2016).

Em idosos, os riscos, como fraturas, lesões, chance de queda duas vezes maior, podem ser maiores do que os seus benefícios, assim deve ser utilizado com cautela. (BACELAR, 2019). O FDA recomenda iniciar o zolpidem em idosos, em mulheres, ou em pacientes com insuficiência hepática com a dose de 5 mg para o de liberação imediata ou de 6,25 mg no de liberação controlada (WILT, 2016).

Zopiclona

A zopiclona tem grande afinidade e potência de ligação para as subunidades α_1 e baixa afinidade e potência para as subunidades α_2 e α_3 . (ABAD, 2018)

Eszopiclona.

A eszopiclona tem grande afinidade e potência de ligação para as subunidades α_1 e tem alta afinidade e potência para as subunidades α_2 e α_3 e α_5 (ABAD, 2018). Aprovado para insônia inicial e de manutenção.

É um agente hipnótico que foi aprovado para o uso prolongado no tratamento da insônia. Mostra ser efetivo no tratamento da insônia quando avaliado os seguintes parâmetros: latência do sono, tempo total de sono e o tempo acordado após o adormecer. Tem uma meia-vida longa e, em função disto, deve ser usado somente quando há a possibilidade de pelo menos 7 a 8 horas de sono (LIE, 2015; ABAD, 2016).

É metabolizado pela enzima CYP3A4, sendo absorvido rapidamente, com pico de concentração em aproximadamente uma hora. Quando ingerido junto ou logo após uma alimentação pesada, a absorção fica lentificada e há redução de seu efeito. Deve ser usado com cautela na gestação e em idosos ou na insuficiência hepática, a dose deve ser de no máximo 2 mg (LIE, 2015). Mostra melhorar a insônia inicial e de manutenção e o funcionamento diurno, mesmo em pacientes idosos (ABAD, 2018). É eficaz no tratamento da insônia isolada ou a presença de condições comórbidas (BACELAR, 2019), mostrando adicional benefícios a tratamento com antidepressivos ISRS no tratamento de pacientes com transtorno depressivo e com transtornos de ansiedade generalizada (NUTT, 2009).

4.3.2.3. Agonistas do receptor da melatonina

Ramelteona

É um agonista sintético do receptor de melatonina (MT1 e MT2), com maior afinidade para os receptores MT1 que ao MT2 (BACELAR, 2019). Não tem afinidade com os receptores GABA_A, com isto possivelmente não apresenta qualquer potencial de abuso e de dependência (LIE, 2015). Sua absorção é

rápida, apresenta um pico de ação ao redor de 30 min, e sua meia-vida é em torno de 1h a 1,5h. (BACELAR, 2019). Tem poucos efeitos na arquitetura do sono em pacientes idosos. (ABAD, 2018). Mostrando reduzir a latência do sono (WILT, 2016).

Em idosos, mostra ser segura na dose de 8 mg, sem alterar o equilíbrio, a estabilidade, o tempo de reação e a memória, assim não altera as funções cognitivas (ABAD, 2018). Também mostra ser segura em pacientes acima dos 40 anos com leve, moderada e grave DPOC e leve a moderada SAOS (BACELAR, 2019). Deve ser usada com cautela na gestação e em pacientes com leve a moderada insuficiência hepática, sendo contra indicada na insuficiência hepática grave (LIE, 2015).

É metabolizada por várias enzimas do CYP, não devendo ser usada em associação à fluvoxamina (potente inibidor CYP1A2) e devendo ser usada com cautela nos pacientes que estão tomando potentes inibidores do CYP3A4 como o cetoconazol. O uso da ramelteona com substâncias que induzem o CYP3A4, como a rifampicina, pode reduzir a sua eficácia (BACELAR, 2019).

A indicação da ramelteona, em função da sua meia-vida, é para o tratamento de insônia inicial. E apesar de alguns estudos terem mostrado melhora também na manutenção do sono, essa não é a sua indicação de uso (BACELAR, 2019). A dose recomendada para o tratamento da insônia é de 8 mg (BACELAR, 2019) devendo ser ingerida 30 minutos antes do horário de dormir. A sua absorção pode ser mais lenta e sua ação reduzida quando ingerido com a comida (ABAD, 2018).

Melatonina

É um hormônio produzido pela glândula pineal. Está implicado com o ritmo circadiano e com a regulação do sono (ATKIN, 2018). Ela inicia e mantém o sono via receptores MT1 e regula o ritmo circadiano via receptores MT2 (ABAD, 2018).

Os níveis da melatonina endógena são baixos ao longo do dia e aumentam gradualmente no final da tarde e início da noite, tendo um pico entre 2h e 4h da manhã (BACELAR, 2019). A melatonina exógena é utilizada como complemento alimentar nos EUA e foi recentemente autorizada no Brasil com a mesma finalidade (LIE, 2015).

A administração exógena da melatonina induz o sono, mas a efetividade da ação depende do horário da administração, uma vez que é influenciada pela fase do ritmo circadiano (ABAD, 2018). Em idosos, a dose recomendada é de 0,3 a 0,5 mg da melatonina de liberação imediata, sendo que ela mostra discreta diminuição da latência do sono e é observado melhora do alerta diurno e do desempenho psicomotor (ABAD, 2018).

O uso da melatonina já é bem estabelecido no tratamento dos transtornos do ritmo circadiano, principalmente no atraso de fase, sendo recomendado para este tratamento a dose de 0,5 mg ingerida de 5 a 7 horas antes do horário de dormir (ABAD, 2015). Pode ser utilizada no tratamento da insônia relacionada ao *jet lag* e em trabalhadores em turnos 7, além de em crianças com espectro autista (BACELAR, 2019).

Não é recomendada no tratamento da insônia crônica por faltarem dados robustos que mostrem a sua eficácia e a segurança (LIE, 2015). Para os pacientes idosos, a melatonina mostra ajudar a iniciar o sono (ABAD, 2018).

Agomelatina

É um antidepressivo agonista melatoninérgico MT1 e MT2 e com efeito antagonista dos receptores serotoninérgicos 5-HT2C. É aprovado para o tratamento da depressão, podendo atuar na sincronização do ritmo circadiano. Nas doses de 25 mg e 50 mg, foi bem tolerada e mostrou ser eficaz na melhora dos sintomas depressivos e de ansiedade nos pacientes com depressão e com melhora subjetiva da qualidade do sono desde as primeiras semanas (BACELAR,

2019). No sono, a dose de 25 mg melhorou a eficiência do sono, o sono de ondas lentas e a distribuição da atividade delta durante a noite, mas não alterou a latência e a quantidade do sono REM (ABAD, 2015). O seu uso necessita monitorização da função hepática, nas primeiras 2 a 24 semanas, uma vez que foi observado uma incidência de 1,3% de aumento das transaminases (BACELAR, 2019; ABAD, 2018). Não há evidências suficientes para o seu uso no tratamento da insônia (BACELAR, 2019; ATKIN, 2018).

4.3.2.4. Antidepressivos sedativos

Mostram ser eficazes no tratamento da insônia associada à depressão (BACELAR, 2019). Os antidepressivos sedativos são mais frequentemente prescritos para o tratamento da insônia nos EUA do que as medicações aprovadas pelo FDA (ATKIN, 2018).

Trazodona

O seu efeito sedativo está relacionado principalmente com a ação antagonista do receptor 5-HT2A e 5-HT2C, mas também apresenta ação anti-histamínica H1 e antagonista α_1 (BACELAR, 2019). Em doses baixas de 25 a 100 mg, quando administrados 30 minutos antes de deitar, induzem e mantêm o sono com menor risco de causarem sonolência diurna, uma vez que a sua meia-vida é curta de aproximadamente 6,4 horas (FAGIOLINI, 2012). Em idosos, recomenda-se o uso da menor dose efetiva (ABAD, 2018).

Seu efeito sobre a arquitetura do sono de idosos acarreta em aumento do sono de ondas lentas, com pouca diminuição da quantidade de sono REM (FAGIOLINI, 2012). Tem sido indicado no tratamento da insônia em pacientes com doença de Alzheimer (BACELAR, 2019), podendo trazer uma melhora cognitiva leve, talvez pelo seu efeito sobre a arquitetura do sono. Mostrou ser eficaz no tratamento da insônia associada ao câncer avançado (BACELAR, 2019) com e sem pesadelos, causando melhora do sono e dos pesadelos (ABAD, 2018). Ainda,

mostrou eficácia no tratamento da insônia associada ao transtorno depressivo, ao transtorno de estresse pós-traumático, aos transtornos somatoformes, ao período pós-menopausa, em usuários crônicos de metadona e em pacientes com dor crônica (BACELAR, 2019).

Antidepressivos tricíclicos

A amitriptilina e a doxepina são os mais conhecidos pelo efeito sedativo.

A **doxepina** é aprovada pelo FDA para o tratamento da insônia de manutenção na dose de até 6 mg (ATKIN, 2018). Apresenta efeitos anti-histamínicos significativos, sendo estes quatro vezes maior que os da amitriptilina. Em doses pequenas, atua somente sobre os receptores histaminérgicos (ATKIN, 2018). Nas doses de 3 e 6 mg, mostrou aumentar o tempo total de sono e a eficiência do sono e diminuir o tempo acordado após o adormecer (WILT, 2016). A melhora subjetiva do sono se mantém por até quatro semanas (ABAD, 2018). Não apresenta efeitos residuais, mesmo em idosos, sendo bem tolerada mesmo com o uso a longo prazo (BACELAR, 2019). É indicada para o tratamento de insônia de manutenção (SATEIA, 2017).

A **amitriptilina** é utilizada, off-label, para o tratamento da insônia, em doses de 12,5 a 50 mg. Nas doses antidepressivas, altera a arquitetura do sono, sendo um potente supressor do sono REM. Pode exacerbar a síndrome das pernas inquietas e movimento periódico de membros e precipitar transtorno comportamental do sono REM. Na sua retirada abrupta, pode ocorrer insônia rebote (BACELAR, 2019).

Mirtazapina.

Tem propriedades sedativas que podem beneficiar os pacientes com insônia. A sedação ocorre pelo efeito de antagonismo dos receptores de histamina H1. O efeito sedativo ocorre com doses de até 30 mg, sendo que, em doses maiores, o efeito sobre o sono diminui. Provoca uma melhora subjetiva da

qualidade e quantidade do sono (BACELAR, 2019). Na arquitetura do sono, provocou redução dos despertares após o adormecer, aumento do tempo total de sono, diminuiu a latência de sono, aumentou a percentagem do estágio de sono 3 e não fez supressão do sono REM. A maioria dos estudos avaliou os efeitos sedativos da mirtazapina em pacientes com depressão (BACELAR, 2019).

4.3.2.5. Antagonista do receptor de orexina

Suvorexanto

É o primeiro antagonista do receptor de orexina (orexina 1 e orexina 2). É indicado para o tratamento de insônia inicial e/ou de manutenção. A orexina é um neuropeptídeo que promove a vigília e tem efeitos no ciclo vigília-sono. O suvorexanto bloqueia estes efeitos e induz o sono por antagonismo dual da orexina. Quando descontinuado, não faz sintomas de abstinência ou efeitos rebote (ASNIS, 2015). As doses recomendadas são de 5 a 20 mg (ABAD, 2018). A polissonografia mostrou um aumento de todas as fases do sono sem alterar a arquitetura (ABAD, 2018). É aprovado para o tratamento da insônia em pacientes acima dos 18 anos e também para os pacientes idosos (BACELAR, 2019). Ainda não está disponível no Brasil.

4.3.2.6. Antipsicóticos

Os antipsicóticos atípicos, quetiapina e olanzapina, não são aprovados para o tratamento da insônia, apesar de serem frequentemente prescritos com esta finalidade. O efeito sedativo está associado aos efeitos antagonistas de vários sistemas de neurotransmissores, em particular nos receptores de serotonina (5-HT2) e histamina (H1). Os efeitos sobre o sono destas medicações foram mais estudados em pacientes com condições comórbidas, como depressão e transtornos psicóticos, mas não foram avaliados no transtorno de insônia sem comorbidade (LIE, 2015).

A quetiapina é usada com frequência no tratamento da insônia de pacientes com doenças psiquiátricas e com demência. Nas doses de 25 a 100 mg, provoca melhora subjetiva da qualidade, latência e da continuidade do sono. A polissonografia mostrou aumento do tempo total de sono, da eficiência do sono e da porcentagem do estágio de sono 2, no entanto, com dose de 100 mg houve aumento de movimento periódico de membros (ABAD, 2018).

A utilização de antipsicóticos atípicos no tratamento da insônia é apropriada quando outros tratamentos falharam e quando há uma condição comórbida que pode se beneficiar da ação antipsicótica associada ao efeito sedativo (BACELAR, 2019).

4.3.2.7. Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos, entre eles a prometazina, hidroxizina e difenidramina, apresentam efeitos sedativos e são utilizados aleatoriamente no tratamento da insônia, mas poucas são as evidências dos seus efeitos sobre o sono (BACELAR, 2019). Em idosos, não são recomendados por apresentar importantes efeitos anticolinérgicos e mostrar toxicidade, além disso não mostrou eficácia no tratamento da insônia nesta população (ABAD, 2018).

A difenidramina é um anti-histamínico de primeira geração com poucos efeitos anticolinérgicos. Utilizado off-label no tratamento da insônia, nas doses de 25 a 50 mg. Tem efeito hipnótico modesto em adultos (ABAD, 2015), sendo pouco efetivo em induzir o sono, inclusive pode reduzir a sua qualidade, além de poder provocar efeitos residuais. Ocorre rápida tolerância aos efeitos de sonolência (LIE, 2015).

4.3.2.8. Anticonvulsivantes (gabapentina e pregabalina)

São substâncias com perfis farmacológicos semelhantes, possivelmente o efeito hipnótico e sobre a ansiedade ocorra pela modulação dos sistemas GABA-érgico e glutamatérgico. Tanto a gabapentina quanto a pregabalina

aumentam o sono de ondas lentas sem alterar os outros estágios do sono (BACELAR, 2019). A gabapentina aumenta a eficiência do sono e diminui o tempo acordado após o adormecer, não melhora a latência do sono e não provoca sonolência diurna (ATKIN, 2018). As duas têm papel importante no tratamento da dor, na síndrome das pernas inquietas e nos transtornos de movimento periódico de membros (BACELAR, 2019). A gabapentina mostra melhorar a insônia comórbida com dependência de álcool e a prebagalina, por sua vez, parece ser efetiva na redução dos sintomas de insônia no transtorno de ansiedade generalizada e na fibromialgia (ATKIN, 2018).

4.3.2.9. Fitoterápicos (*Valeriana* e *Passiflora*)

Uma abordagem comum em automedicação é o uso de plantas sob forma de chás para o tratamento de insônia bem como o uso de fitoterápicos que são de fácil aquisição em farmácias e drogarias por serem Medicamentos Isentos de Prescrição (MIPs) e em alguns estudos podem apresentar algum efeito benéfico ao melhorar subjetivamente a qualidade do sono dos pacientes (RIBEIRO, 2016).

A *Valeriana* é utilizada no tratamento da insônia desde os tempos da Grécia antiga e de Roma. Parece interagir com o sistema de neurotransmissão GABA-érgico e, com isto, produz o efeito sedativo além de ansiolítico e miorrelaxante. Os estudos são conflitantes quanto ao seu uso no tratamento da insônia, não havendo comprovação da sua eficácia (BACELAR, 2019). Em idosos, pode ocorrer melhora subjetiva da qualidade do sono (ABAD, 2018). Tanto a *Valeriana* quanto a *Passiflora* não são recomendadas para o tratamento da insônia no *guideline* brasileiro (BACELAR, 2019).

5. CONCLUSÃO

Como vimos, a insônia traz prejuízos significativos no funcionamento físico, ocupacional, cognitivo e social do indivíduo, além de comprometer substancialmente a qualidade de vida. As investigações clínicas nem sempre se correlacionam bem com a experiência de insônia do paciente. Por isso, é importante reconhecer que a insônia tem muitas características subjetivas e, portanto, o relato do paciente sobre as dificuldades do sono deve desempenhar um papel muito importante no direcionamento do manejo.

Quanto ao mecanismo da insônia, vários medicamentos tentam bloquear receptores que facilitam a vigília, como no caso dos antagonistas da orexina. Porém isso não é possível, não podemos limitar a gênese da insônia somente como fatores sócio-comportamentais ou neurológicos ou até mesmo com disfunções sinápticas, os mecanismos são diversos e diversas também são as teorias que orbitam esse tema.

E, apesar da sua alta prevalência e de seu impacto social e pessoal negativo, a insônia continua sem o devido reconhecimento ou tratamento adequado, pois menos de 15% dos pacientes com insônia severa passam pelos cuidados de um profissional da saúde (BACELAR, 2019). Muitos pacientes que iniciam tratamento o fazem sem uma consulta médica e frequentemente recorrem a alternativas de risco e benefícios muitas vezes desconhecidos.

Em relação ao tratamento da insônia, em primeiro lugar, é necessário reconhecer a causa e/ou sua comorbidade, além de verificar se o paciente segue as regras básicas de higiene do sono, e, só assim, considerar o tratamento farmacológico e/ou não farmacológico, sempre individualizando caso a caso.

Apesar dos benefícios da terapia cognitivo-comportamental, nem todos os pacientes com um transtorno de insônia podem obter bons resultados apenas com a TCC. Isso pode resultar da dificuldade de acesso a esse tipo de tratamento

(disponibilidade, custos etc.), incapacidade ou falta de vontade de participar da terapia ou falta de resposta a tratamento. Assim, a farmacoterapia, isoladamente ou em combinação com o TCC, deve continuar a ser considerada como parte do arsenal terapêutico.

A seleção do fármaco deve levar em consideração diferentes fatores, como os sintomas, os objetivos do tratamento, a resposta a tratamentos prévios, as preferências do paciente, os custos, as comorbidades e os efeitos secundários.

Apesar da sua relevância e importância decidi não aprofundar na química farmacêutica dos fármacos apresentados na seção de “Tratamentos farmacológicos”, ainda que fosse interessante para um Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia e Bioquímica acredito que um desdobramento do trabalho nessa direção tornaria a tratativa do assunto superficial.

6. BIBLIOGRAFIA

AASM. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. International Classification of Sleep Disorders, 3rd. Ed. Diagnostic and Coding Manual. p. 19-47. 2014.

ABAD, V.; GUILLEMINAULT, C.; Pharmacological Treatment of Sleep Disorders and Its Relationship with Neuroplasticity. Current topics in behavioral neurosciences. v. 25, p. 503-553, 2015

ABAD, V. C.; GUILLEMINAULT, C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. Drugs & Aging, v. 35, n. 9, p. 791–817, 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV-TR: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association Publishing, 2000.

APA. AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, 2013

ASNIS, G. M.; THOMAS, M.; HENDERSON, M. A. Pharmacotherapy treatment options for insomnia: A primer for clinicians. International Jounal of Molecular Science. n. 17, vol. 1, p. 1-11. 2015.

ATKIN, T.; COMAI, S.; GOBBI, G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. Pharmacological Reviews, v. 70, n. 2, p. 197 LP – 245, 1 abr. 2018.

BACELAR, Andrea et al. Insônia: do diagnóstico ao tratamento: III Consenso Brasileiro de Insônia. Associação Brasileira do Sono. São Caetano do Sul. SP. Difusão Editora. p. 1-83. 2019

BRASIL NETO, J. P. Tratado de Neurologia da Academia Brasileira. 1^a Edição. ed. Rio de Janeiro, RJ: Elsevier, 2013.

CARIA, G. et al. O combate à insônia e os prejuízos que ela traz para metade da população mundial. ComCiência, Campinas, n. 144, dic. 2012 . Disponível em <http://comciencia.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-76542012001000002&lng=es&nrm=iso>. acessado em 08 de abril de 2022.

CARSKADON, M. A. et al. Normal human sleep: an overview. Principles and practice of sleep medicine, 4th Ed, Philadelphia, p. 13-23, 2005.

CASTRO, L. S. et al. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo: Brazil epidemiologic sleep study. Annals of Neurology, São Paulo, n. 74, p. 537-546, 2013.

CHANG, F. C. Blockade of corticotropin-releasing hormone receptors reduces spontaneous waking in the rat. Am J Physiol., v. 275, n. 3 (Pt 2), p. 793-802, set. 1998.

CICLO. In: DICIO, Dicionário Online de Português. Porto: 7Graus, 2022. Disponível em: <https://www.dicio.com.br/ciclo/>. Acesso em: 08/04/2022

DE ALMONDES, K. M. et al. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. Journal of Psychiatric Research, v. 77, p. 109-115, 2016.

FAGIOLINI, A. et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. CNS drugs, v. 26, n. 12, p. 1033–1049, dez. 2012.

FORD, E. S. et al. Trends in insomnia and excessive day-time sleepiness among U.S. adults from 2002 to 2012. Sleep Med., [s. l.], n. 16, p. 372-378, 2015.

HANSON, J. A. et al. Sleep Deprivation. StatPearls, [s. l.], 2020.

HIRSHKOWITZ, M et al. National Sleep Foundation's updated sleep recommendations: Final Report. *Sleep Health*, [s. l.], v. 4, ed. 1, p. 233-243, 2015.

JANSEN, P. R. et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways. *Nat Genet.*, v. 51, n. 3, p. 394-403, 2019.

KAPPLER, C.; HONAGEN, F. Psychosocial aspects of insomnia. Results of a study in general practice. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, v. 253, p. 49-52, 2001.

KANDEL, E. R. et al. O processamento consciente e inconsciente da informação neural: Sono e sonhos. In: KANDEL, E. R. Princípios da Neurociência. 5^a Edição. ed. Porto Alegre, RS.: AMGH EDITORA LTDA., 2014. cap. 51, p. 991-1011.

KAY-STACEY, M et al. Advances in the management of chronic insomnia. *BMJ*, [s. l.], ano I2123, n. 354, 2016.

KHAZAEI, H. et al. Functional reorganization in obstructive sleep apnoea and insomnia: A systematic review of the resting-state. *Neurosci Biobehav Rev.*, v. 77, p. 219-231, 2017.

LIE, J. D. et al. Pharmacological Treatment of Insomnia. *P & T*: a peer-reviewed journal for formulary management, v. 40, n. 11, p. 759–771, nov. 2015.

MENDELSON, W. A Review of the Evidence for the Efficacy and Safety of Trazodone in Insomnia. *The Journal of clinical psychiatry*, v. 66, p. 469–476, 1 maio 2005.

MORIN, C. M. et al. Insomnia disorder. *Nat. Rev. Dis. Primers.*, v. 1, n. 15.026, 2015.

NEVES, G. S. M. L. et al. Transtornos do Sono. Revista Brasileira de Neurologia; 53(3): 19-30, 2017

NUTT, D. J.; STAHL, S. M. Searching for perfect sleep: the continuing evolution of GABAA receptor modulators as hypnotics. Journal of Psychopharmacology, v. 24, n. 11, p. 1601–1612, 26 nov. 2009.

OHAYON, M. M. et al. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. Sleep Medicine Reviews, [s. l.], v. 6, p. 97-111, 2002.

PINTO, M. C. R. Componente psicossocial nas insôrias: fatores desencadeantes e perpetuantes. In: PINTO JR., L. R. Diretrizes para o diagnóstico e tratamento da insônia. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008 p 53-55.

POTTER, G. et al. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences and Countermeasures. Endocrine Reviews, [s. l.], v. 37, n. 6, p. 584-608, 2016.

QASEEM, A.; KANSAGARA, D.; FORCIEA, M. A.; COOKE, M.; DENBERG, T. D.; BARRY, M. J.; et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann. Intern. Med.; n. 165, v. 2, p. 125-33. 2016

RIBEIRO, N. F. Tratamento da Insônia em Atenção Primária à Saúde. Revista Brasileira de Medicina da Família e Comunidade. v. 11, n. 38, p. 1-14. 2016

RICHARDSON, G. S. Human physiological models of insomnia. Sleep Medicine, [s. l.], v. 8, n. 4, p. S9-14, 2007.

RIEMANN, D.; BAGLIONI, C.; BASSETI, C.; BJORVATN, B.; DOLENC GROSLJ, L.; ELLIS, J. G.; et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. Journal of Sleep Research, n. 26, vol. 6, p. 675-700, 2017

ROTH, T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. Journal of clinical sleep medicine, 3, S7-10, 2007.

SATEIA, M. J. et al. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, v. 13, n. 2, p. 307–349, 15 fev. 2017.

SCHUTTE-RODIN, S; Broch, L; Buysse, D; Dorsey, C; Sateia, M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 4(5):487-504, 2008.

TROXEL, W. M. et al. Sleep symptoms predict the development of metabolic syndrome. *Sleep*, [s. l.], v. 33(12), p. 1633-40, 2010.

WILT, T. J. et al. Pharmacologic Treatment of Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, v. 165, n. 2, p. 103–112, 3 maio 2016.



Mauricio Batista da Silva Junior

São Paulo, 20 de maio de 2022



Luiz Roberto Giorgetti de Britto

São Paulo, 20 de maio de 2022