

A insônia crônica é cada vez mais comum na sociedade, especialmente na área médica e psicológica. A Associação Brasileira do Sono (ABS) e a Associação Brasileira de Medicina do Sono (ABMS) coordenaram a atualização das diretrizes clínicas para o diagnóstico e tratamento da insônia em adultos, envolvendo especialistas na área. A metodologia estruturada incluiu revisões da literatura, considerando evidências teóricas e práticas. Foram utilizadas diretrizes PICO (Paciente, Intervenção, Comparação, Desfecho) para definir opções elegíveis de tratamento, com foco em intervenções farmacológicas disponíveis no Brasil ou previstas para o futuro. O resultado é um documento objetivo e prático para orientar os profissionais no manejo da insônia com base nas melhores evidências científicas disponíveis.

# 2023



Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Insônia em Adultos 2023

# Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Insônia em Adultos 2023

# 2023



Documento traduzido do artigo original "2023 Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Insomnia in Adults – Brazilian Sleep Association", que está publicado no suplemento especial número 002/2023, volume 16, da Revista Sleep Science. Acesse em: <https://lp.thieme.de/journals/sleep-science/1984-0063>

# Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Insônia em Adultos 2023

# 2023



Associação Brasileira do Sono



Documento traduzido do artigo original "2023 Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Insomnia in Adults – Brazilian Sleep Association", que está publicado no suplemento especial número 002/2023, volume 16, da Revista Sleep Science. Acesse em: <https://lp.thieme.de/journals/sleep-science/1984-0063>

**Consenso de Diagnóstico e Tratamento  
da Insônia em Adultos 2023**

Copyright© 2023 Associação Brasileira do Sono e Segmento Farma Editores

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio ou sistema,  
sem prévio consentimento dos editores.

Todos os direitos desta edição estão reservados a  
Segmento Farma Editores Ltda.

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Consenso de diagnóstico e tratamento da insônia em adultos 2023 / [organização] Associação  
Brasileira do Sono. -- São Paulo, SP : Segmento Farma Editores, 2023.

Vários autores.  
Bibliografia.  
ISBN 978-85-7900-125-3

1. Insônia 2. Insônia - Diagnóstico 3. Insônia - Tratamento 4. Sono - Distúrbios  
I. Associação Brasileira do Sono

23-174086

CDD-616.8498

Índice para catálogo sistemático:

1. Insônia : Diagnóstico e tratamento : Medicina 616.8498

Tábata Alves da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9253



Impresso no Brasil  
2023

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).  
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., em outubro de 2023.

# Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Insônia em Adultos 2023

## **Diretoria da ABS (Biênio 2022-2023)**

Luciano Ferreira Drager (Presidente)  
Márcia Assis (Vice-Presidente)  
Evelyn Lucien Brasil (Tesoureira)  
Luciana Moraes Studart-Pereira (Secretária)

## **Diretoria da ABMS (Biênio 2022-2023)**

Edilson Zancanella (Presidente)  
Simone Chaves Fagundes (Vice-Presidente)  
Alan Luiz Eckeli (Tesoureiro)  
Regina Margis (Secretária)

## **Diretoria da ABROS (Biênio 2022-2023)**

Thays Crosara Abrahao Cunha (Presidente)  
Lilian Chrystiane Giannasi (Vice-Presidente)  
Rowdley Robert Rossi (Tesoureiro)  
Rafael de Andrade Balsalobre (Secretário)



# Consenso de Diagnóstico e Tratamento da Insônia em Adultos 2023

Luciano Ferreira Drager<sup>1,2</sup>, Márcia Assis<sup>1,3</sup>, Andrea Frota Bacelar Rego<sup>1,4</sup>, Dalva Lucia Rollemberg Poyares<sup>5,6</sup>, Sílvia Gonçalves Conway<sup>7,8,9</sup>, Gabriel Natan Pires<sup>5,6</sup>, Alexandre Pinto de Azevedo<sup>7</sup>, Alicia Carissimi<sup>10,11</sup>, Allan Luiz Eckeli<sup>12</sup>, Alvaro Pentagna<sup>13</sup>, Carlos Maurício Oliveira Almeida<sup>14</sup>, Clélia Maria Ribeiro Franco<sup>15</sup>, Emmanuelle Silva Tavares Sobreira<sup>9,16,17</sup>, Fernando Gustavo Stelzer<sup>12</sup>, Giuliana Macedo Mendes<sup>18</sup>, Gisele Richter Minhoto<sup>19</sup>, Ila Marques Porto Linares<sup>7,20</sup>, Ksdy Maiara Moura Sousa<sup>5,21</sup>, Lívia Leite Góes Gitai<sup>22</sup>, Lucia Sukys-Claudino<sup>23</sup>, Manoel Alves Sobreira-Neto<sup>16</sup>, Marcio Andrei Zanini<sup>24</sup>, Regina Margis<sup>25</sup>, Sandra Cristina Gonçalves Martinez<sup>26</sup>

---

1. Associação Brasileira do Sono, São Paulo, SP, Brasil.
2. Unidades de Hipertensão do Instituto do Coração (InCor) e Disciplina de Nefrologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
3. Clínica do Sono de Curitiba, Hospital São Lucas, Curitiba, Brasil.
4. Clínica Bacelar – Neuro e Sono, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. Departamento de Psicobiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
6. Instituto do Sono, São Paulo, SP, Brasil.
7. Instituto de Psiquiatria (IPq), Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
8. Departamento de Otoneurologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
9. AkasA – Formação e Conhecimento, São Paulo, SP, Brasil.
10. Faculdade Dom Bosco, Porto Alegre, RS, Brasil.
11. Cronosul Clínica de Psicologia do Sono, Psicoterapia e Neuropsicologia, Porto Alegre, RS, Brasil.
12. Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
13. Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
14. Departamento de Neurologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil.
15. Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
16. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.
17. Clínica Sinapse Diagnóstico, Fortaleza, CE, Brasil.
18. Instituto de Especialidades e Sono, Goiânia, GO, Brasil.
19. Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brasil.
20. Instituto da Criança, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil.
21. SleepUp Tecnologia e Saúde Ltda., São Paulo, SP, Brasil.
22. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Alagoas, Maceió, AL, Brasil.
23. Disciplina de Neurologia, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil.
24. Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil.
25. Atua em consultório privado.
26. Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil.



## Declaração de potencial conflito de interesse dos autores/colaboradores

Autores	Conflito de interesse
Luciano Ferreira Drager	<b>Palestras:</b> Biolab, EMS, Eurofarma, ResMed e Takeda <b>Escrita de material educativo:</b> EMS e Eurofarma <b>Consultoria científica:</b> ResMed <b>Participação em estudo clínico:</b> ResMed (estudos de mundo real)
Márcia Assis	<b>Palestras:</b> Eurofarma <b>Escrita de material educativo:</b> EMS, Mantecorp, Takeda e Apsen
Andrea Frota Bacelar Rego	<b>Palestras:</b> Eurofarma, Sanofi-Medley, EMS, Apsen, Aché, Resmed, Sandoz, Biolab, Torrent e Momenta
Dalva Lucia Rollemberg Poyares	<b>Palestras:</b> Takeda, Teva, Libbs, Eurofarma e Resmed <b>Consultoria científica:</b> Biolab <b>Participação em estudo clínico:</b> Aché (pesquisadora principal)
Sílvia Gonçalves Conway	Sem conflitos de interesse
Gabriel Natan Pires	Sócio na SleepUp
Alexandre Pinto de Azevedo	<b>Palestras:</b> Eurofarma <b>Escrita de material educativo:</b> Eurofarma, Momenta e Abbot
Alicia Carissimi	Sem conflitos de interesse
Allan Luiz Eckeli	<b>Palestras:</b> Apsen e Eurofarma
Alvaro Pentagna	Sem conflitos de interesse
Carlos Maurício Oliveira Almeida	<b>Palestras:</b> Libbs, EMS e Tegra Pharma
Clélia Maria Ribeiro Franco	<b>Palestras:</b> Teva
Emmanuelle Silva Tavares Sobreira	Sem conflitos de interesse
Fernando Gustavo Stelzer	Sem conflitos de interesse
Giuliana Macedo Mendes	Sem conflitos de interesse
Gisele Richter Minhoto	<b>Palestras:</b> Eurofarma, Takeda, Genon, Hypera e Mantecorp <b>Escrita de material educativo:</b> Apsen, Biolab, Eurofarma e Takeda <b>Patrocínio para participação em congressos:</b> Lundbeck
Ila Marques Porto Linares	Sem conflitos de interesse
Ksdy Maíara Moura Sousa	Sem conflitos de interesse
Livia Leite Góes Gitai	Sem conflitos de interesse
Lucia Sukys-Claudino	Sem conflitos de interesse
Manoel Alves Sobreira-Neto	Sem conflitos de interesse
Marcio Andrei Zanini	<b>Palestras:</b> Lundbeck <b>Escrita de material educativo:</b> Lundbeck e Supera <b>Advisory board:</b> SleepUp
Regina Margis	<b>Elaboração de textos:</b> Apsen, Sanofi e Eurofarma
Sandra Cristina Gonçalves Martinez	Sem conflitos de interesse



## **Autor para correspondência**

**Luciano Ferreira Drager**

Associação Brasileira do Sono

Rua Pamplona, 788, Jardim Paulista, São Paulo, SP, Brasil – CEP 01405-001

luciano.drager@incor.usp.br

## **Agradecimentos**

Agradecemos a Andréia Gomes Bezerra, Giovanna Lira Rosa Ciutti, Ingrid Porto Araújo Leite, Mariana Pery Khouri, Viviane Akemi Kakazu e Ygor de Matos Luciano pela condução das revisões sistemáticas.

## E-mail e ORCID

- Luciano Ferreira Drager – luciano.drager@incor.usp.br, <https://orcid.org/0000-0002-2081-6846>
- Márcia Assis – assismarcia@uol.com.br, <https://orcid.org/0000-0002-4852-3391>
- Andrea Frota Bacelar – andreabacelar@uol.com.br, <https://orcid.org/0000-0001-5450-8983>
- Dalva Lucia Rollemberg Poyares – dpoyares@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9680-856X>
- Silvia Gonçalves Conway – silviagconway@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9941-8006>
- Gabriel Natan Pires – gabriel.pires@unifesp.br, <https://orcid.org/0000-0003-0411-0111>
- Alexandre Pinto de Azevedo – dralexandrepintodeazevedo@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-5406-2532>
- Alicia Carissimi – aliciacarissimi@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6977-7171>
- Allan Luiz Eckeli – eckeli\_alan@yahoo.com.br, <https://orcid.org/0000-0001-5691-7158>
- Alvaro Pentagna – alvaro.pentagna@hc.fm.usp.br, <https://orcid.org/0000-0001-9976-0787>
- Carlos Maurício Oliveira Almeida – acurmauri33@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6750-6477>
- Clélia Maria Ribeiro Franco – clelianeuro@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8877-2790>
- Emmanuelle Silva Tavares Sobreira – emmanuelle\_silvatavares@yahoo.com.br, <https://orcid.org/0000-0002-6017-5107>
- Fernando Gustavo Stelzer – fgst@uol.com.br, <https://orcid.org/0000-0002-7261-0735>
- Giuliana Macedo Mendes – giuliana@ies.med.br, <https://orcid.org/0009-0005-3174-3530>
- Gisele Richter Minhoto – giminhoto@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0005-7608-9528>
- Ila Marques Porto Linares – ilalinares@yahoo.com.br, <https://orcid.org/0000-0002-2283-5231>
- Ksdy Maíara Moura Sousa – ksdy Sousa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5065-8949>
- Lívia Leite Góes Gitai – liviagitai@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6223-0931>
- Lucia Sukys-Claudino – lusukys@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4735-2703>
- Manoel Alves Sobreira-Neto – manuelsobreira@yahoo.com.br, <https://orcid.org/0000-0001-9619-6551>
- Marcio Andrei Zanini – marcioazanini@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1551-7091>
- Regina Margis – reginamargis@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-3133-2507>
- Sandra Cristina Gonçalves Martinez – scgmartinez@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0977-6131>

## Lista de abreviaturas

AASM	Academia Americana de Medicina do Sono
ABS	Associação Brasileira do Sono
ACT	terapia de aceitação e compromisso ( <i>acceptance and commitment therapy</i> )
ACT-I	terapia de aceitação e compromisso aplicada à insônia
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOS	apneia obstrutiva do sono
BZD	benzodiazepínico
CBD	canabidiol
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª revisão
COMISA	apresentação comórbida de insônia e apneia obstrutiva do sono
CYP	citocromo P450
DORA	antagonista duplo dos receptores de orexina ( <i>dual orexin receptor antagonists</i> )
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DSM-5	<i>Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais</i> – 5ª edição ( <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i> – 5th edition)
ECR	ensaio clínico randomizado
EIA	Escala de Insônia de Atenas
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
ESRS	Sociedade Europeia de Pesquisa sobre Sono
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	ácido gama-aminobutírico
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
H	histamina
HT	hidroxitriptamina
ICSD-3	Classificação Internacional de Distúrbios do Sono – 3ª edição ( <i>International Classification of Sleep Disorders</i> – 3rd edition)
IGI	Índice de Gravidade da Insônia
MBCI	terapia cognitiva baseada em <i>mindfulness</i> ( <i>mindfulness-based cognitive therapy</i> )
MBCT-I	terapia cognitiva baseada em <i>mindfulness</i> aplicada à insônia
MT	melatonina
NREM	não REM
PICO	População, Intervenção, Comparador e Desfecho ( <i>Outcome</i> )
PSG	polissonografia
PSQI	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
REM	movimento rápido dos olhos
SF-36	Escala de Qualidade de Vida
SNC	sistema nervoso central
TCC-I	terapia cognitivo-comportamental aplicada à insônia
TDAH	transtorno do déficit de atenção com hiperatividade
THC	delta-9-tetra-hidrocanabinol
T <sub>máx</sub>	tempo da concentração máxima
TTS	tempo total de sono
WASO	tempo acordado após o início do sono ( <i>wake after sleep onset</i> )



## RESUMO

O transtorno de insônia crônica (neste documento simplificado como insônia) é uma condição clínica cada vez mais comum na sociedade, sendo uma queixa frequente nos consultórios de diferentes áreas de atuação em saúde (com destaque para a área médica e a psicologia). Esse cenário vem sendo acompanhado de significativa evolução no tratamento, mas também de desafios para uma correta abordagem do paciente. Esta diretriz clínica, coordenada pela Associação Brasileira do Sono (ABS) e Associação Brasileira de Medicina do Sono (ABMS), compreende uma atualização do diagnóstico e tratamento da insônia em adultos realizada com a participação ativa de diferentes especialistas na área. Para isso, adotamos uma metodologia estruturada. Temas de interesse relacionados ao diagnóstico foram escritos com base na fundamentação teórica, evidências da literatura e experiência profissional. Para os temas relacionados ao tratamento da insônia, foi desenvolvida uma série de questões baseadas na sigla em inglês PICO (P – *Patient, problem or population*; I – *Intervention*; C – *Comparison, control or comparator*; O – *Outcome*). Dentro de cada um desses parâmetros, as opções elegíveis foram definidas pelos grupos de trabalho. Para as intervenções farmacológicas, apenas aquelas atualmente disponíveis no Brasil ou com probabilidade de se tornarem disponíveis nos próximos anos foram consideradas elegíveis. Realizamos revisões sistemáticas para auxiliar na preparação dos textos e definição do nível de evidência para cada intervenção. O resultado é um documento objetivo e prático que fornece recomendações com o melhor suporte científico disponível para profissionais envolvidos no tratamento da insônia.

**Palavras-chave:** adultos; diagnóstico; insônia; tratamento.



# SUMÁRIO

1	Introdução .....	17
2	Revisões sistemáticas e níveis de evidência – Métodos e resultados.....	21
2.1	Métodos.....	21
2.1.1	Perguntas de pesquisa e revisão sistemática.....	21
2.1.2	Busca bibliográfica e análise de elegibilidade.....	26
2.1.3	CrITÉrios de inclusão e exclusão .....	27
2.1.4	NÍvel de evidência e revisão crítica .....	30
2.1.5	Recomendações e consenso.....	32
2.2	Resultados.....	33
2.3	Considerações sobre os resultados.....	49
3	Diagnóstico da insônia .....	52
3.1	Avaliação da insônia .....	52
3.1.1	Anamnese .....	52
3.1.2	Diário do sono.....	54
3.1.3	Questionários e escalas.....	55
3.1.4	Polissonografia (PSG).....	56
3.1.5	Actigrafia.....	57
3.2	Diagnóstico diferencial e comorbidades da insônia .....	57
4	Tratamento não farmacológico da insônia .....	60
4.1	Principais abordagens não farmacológicas e planejamento terapêutico .....	61
4.1.1	Terapia cognitivo-comportamental aplicada à insônia (TCC-I).....	61
4.1.2	Terapia de Aceitação e Compromisso (ACT).....	62
4.1.3	Técnicas de <i>mindfulness</i> .....	63
4.2	Ressalvas clínicas sobre as abordagens não farmacológicas para a insônia .....	63
4.3	Desfechos clínicos das abordagens de intervenção não farmacológica da insônia.....	65
4.4	Tratamentos “alternativos”.....	69
4.4.1	<i>Biofeedback</i> .....	69
4.4.2	Acupuntura .....	70
4.4.3	Exercício físico.....	71
4.4.4	Técnicas mente-corpo.....	72
4.4.5	Aromaterapia.....	73



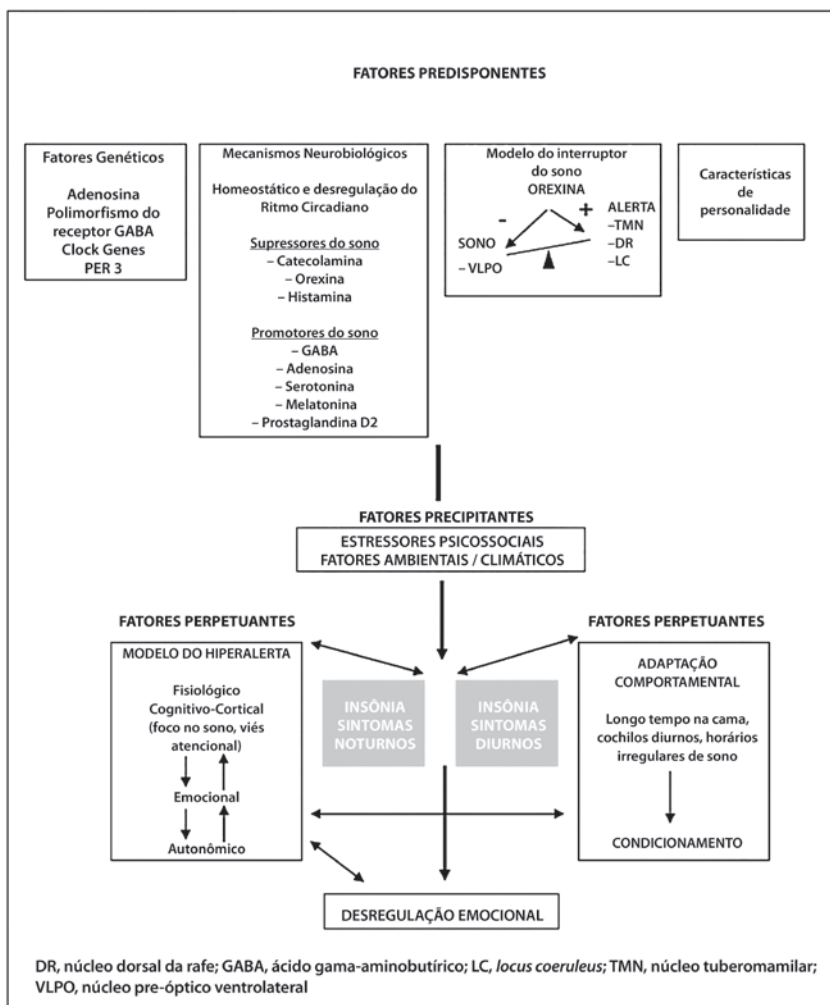
5 Tratamento farmacológico da insônia.....	74
5.1 Agonistas seletivos de receptores BZDs, e BZDs.....	74
5.1.1 Agonistas seletivos de receptores BZDs (drogas-Z).....	74
5.1.2 Benzodiazepínicos (BZDs).....	82
5.2 Antagonista duplo do receptor de orexina (DORA).....	85
5.2.1 Suvorexanto.....	86
5.2.2 Daridorexanto.....	88
5.2.3 Lemborexanto.....	90
5.2.4 Ressalvas.....	93
5.3 Agonistas melatoninérgicos.....	93
5.4 Melatonina.....	95
5.5 Antidepressivos.....	98
5.5.1 Doxepina.....	99
5.5.2 Agomelatina.....	102
5.5.3 Trazodona.....	104
5.5.4 Amitriptilina.....	106
5.5.5 Mirtazapina.....	108
5.6 Antipsicóticos.....	110
5.6.1 Quetiapina.....	111
5.7 Anticrises epilépticas.....	115
5.7.1 Gabapentina.....	115
5.7.2 Pregabalina.....	116
5.8 Canabinoides.....	117
5.9 Fitoterápicos.....	119
5.9.1 Valeriana ( <i>Valeriana officinalis</i> ).....	119
5.9.2 Passiflora ( <i>Passiflora incarnata</i> Linnaeus).....	120
5.9.3 Camomila ( <i>Matricaria recutita</i> ).....	121
5.9.4 Ashwagandha ( <i>Withania somnifera</i> L. Dunal).....	122
5.9.5 Mulungu ( <i>Erythrina mulungu</i> ).....	122
5.10 Outros.....	123
5.10.1 Anti-histamínicos.....	123
6 Considerações finais.....	126
Referências.....	128

# 1 INTRODUÇÃO

---

A insônia é caracterizada por uma gama de queixas que refletem insatisfação com a qualidade e a quantidade do sono. Os sintomas noturnos ou tipos de insônia incluem dificuldade para iniciar e manter o sono e despertar precoce matutino (i.e.: despertar antes do horário desejado/planejado), e essas queixas podem, com frequência, coexistir. Elas devem ocorrer pelo menos três vezes por semana, por pelo menos três meses, para se fazer o diagnóstico de distúrbio de insônia crônica, que, para fins de facilidade e padronização, denominaremos genericamente como “insônia”<sup>1</sup>. Os sintomas diurnos fazem parte desse diagnóstico e são consequências da insônia. São eles: fadiga, diminuição da energia, da atenção, da concentração e da memória e alterações do humor (como irritabilidade e disforia)<sup>1</sup>. A falta de sono acarreta múltiplas consequências na qualidade de vida, sendo responsável por absenteísmo e diminuição da produtividade, risco de acidentes e predisposição a transtornos mentais, cardiovasculares, metabólicos, entre outros<sup>2,3</sup>.

Em relação à fisiopatologia, a insônia é muitas vezes associada a um transtorno de hiperalerta, em que há ativação do sistema nervoso autônomo, que leva ao aumento da atividade adrenérgica e da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. No entanto, estão surgindo questionamentos sobre se essa hiperexcitação pode ser sustentada cronicamente e se ela seria suficiente para produzir a insônia, ou se é necessária a combinação com outros fatores, ou, ainda, se ela seria mais bem caracterizada por uma desinibição ou falha em inibir a vigília durante os períodos de sono ou se há uma desconexão entre sistemas que deveriam estar ativos durante a vigília e hipotativos durante o sono (condicionamento desadaptativo) (Figura 1)<sup>4</sup>.



**Figura 1:** Modelo fisiopatológico da insônia.  
Adaptada de Riemann et al., 2022<sup>3</sup>; Bollu e Kaur, 2019<sup>12</sup>.

O modelo “3P” de Spielman (fatores predisponentes, precipitantes e perpetuadores), para compreensão da insônia crônica, sugere que os aspectos genéticos/epigenéticos e o estresse precoce são fatores predisponentes, por atuarem nas diferenças individuais do funcionamento cerebral e da personalidade<sup>5</sup>. A crescente prevalência de transtornos do humor pode contribuir para precipitar ou piorar a insônia<sup>2,3</sup>, e a pandemia da COVID-19 trouxe expressivo crescimento da insônia, confirmada em diversas publicações<sup>6-10</sup>. Fatores precipitantes e perpetuantes englobam os mecanismos neurobiológicos do sono, entre eles os homeostáticos e controladores biológicos do tempo (ritmo circadiano) e, ainda, pode ser incluído o modelo de controle *flip-flop* (interruptor) dos mecanismos dos centros de grupos de células neuronais promotoras do sono e da vigília. Assim, a insônia poderia ser compreendida como um descontrole entre os mecanismos indutores do sono e os mecanismos indutores do alerta (vigília), com hiperatividade do sistema de alerta ou hipoa-atividade do sistema de sono ou, ainda, de ambos simultaneamente. Dessa forma, as abordagens teóricas atuais vão desde modelos cognitivo-comportamentais até modelos neurobiológicos e modelos que levam em conta ambos os níveis simultaneamente<sup>5</sup> (Figura 1).

A prevalência da insônia varia entre os estudos em função da utilização de diferentes definições, formas de avaliação e intervalos de estudo. Estudos populacionais referem que 30% a 36% dos indivíduos apresentam sintomas noturnos de insônia. No entanto, quando é avaliada também a presença de consequências diurnas, a prevalência cai para 10% a 15%<sup>11</sup>. Usando os critérios diagnósticos do DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5ª edição*) e da ICSD (*International Classification of Sleep Disorders – 3ª edição*), essas taxas ficam entre 5% e 10%. Na atenção primária à saúde, cerca de 40% dos pacientes referem problemas de sono<sup>12</sup>.

A insônia é mais prevalente no sexo feminino, em indivíduos na meia-idade e idosos, em trabalhadores em turno, em pacientes com doenças clínicas e psiquiátricas, em pessoas de baixa renda e em indivíduos que moram sozinhos (solteiros, separados ou viúvos). São fatores de risco para a insônia o sexo feminino, principalmente após a menopausa, idade avançada (idosos), história familiar de insônia, história prévia pessoal de insônia e características de personalidade ansiosa<sup>13</sup>.

Diversos novos tratamentos para a insônia têm sido propostos, desenvolvidos e aprimorados nos últimos anos, tanto no âmbito farmacológico quanto no não farmacológico. Além disso, um crescente número de profissionais de saúde (com destaque para as áreas de medicina e psicologia) tem buscado treinamento, formação e informações especializadas em relação ao diagnóstico e tratamento da insônia, refletindo a alta prevalência da insônia na população. Do exposto acima, fica evidente a necessidade de uma nova versão do Consenso Brasileiro de Insônia, atendendo tanto aos profissionais habilitados e especializados em medicina do sono quanto todo profissional que tenha contato com pacientes com queixas e sintomas compatíveis com esse distúrbio de sono. Nesse sentido, o objetivo deste consenso é fornecer diretrizes clínicas centradas no paciente com a adoção de uma metodologia estruturada. O resultado é um documento objetivo e prático para que os profissionais envolvidos no manejo da insônia possam buscar recomendações com o melhor respaldo científico disponível.

## 2 REVISÕES SISTEMÁTICAS E NÍVEIS DE EVIDÊNCIA – MÉTODOS E RESULTADOS

Este trabalho buscou desenvolver as recomendações oficiais da ABS para o diagnóstico e tratamento da insônia crônica em adultos. Para desenvolver essas recomendações, a diretoria da ABS convidou um grupo de profissionais brasileiros com experiência no diagnóstico e tratamento da insônia (doravante nomeado “comitê gestor”). O comitê gestor foi composto por quatro médicos (LFD, MA, AB e DP), uma psicóloga (SC) e um metodologista (GNP), todos certificados, habilitados ou com histórico de pesquisa relevante na área. O comitê gestor foi responsável por selecionar os tópicos incluídos neste trabalho, bem como por convidar coordenadores para cada um deles. Por fim, outros profissionais foram convidados para integrar o grupo de trabalho para cada um dos tópicos.

### 2.1 Métodos

#### 2.1.1 Perguntas de pesquisa e revisão sistemática

Embora este trabalho cubra tanto o diagnóstico quanto o tratamento da insônia, perguntas de pesquisa estruturadas foram feitas apenas para tópicos relacionados ao tratamento, mas não para tópicos relacionados ao diagnóstico da insônia. A formulação de perguntas de pesquisas para acurácia diagnóstica – como pela abordagem PI(R)T – requer que testes de referências claramente estabelecidos sejam tomados como comparadores válidos<sup>14</sup>. Como até mesmo os testes de referência são objeto de análise neste estudo, os temas relacionados ao diagnóstico não foram foco das perguntas de pesquisa estruturadas. Em vez disso, os tópicos relacionados ao

diagnóstico da insônia foram escritos com base em considerações teóricas, diretrizes prévias e experiência profissional. O mesmo é válido para tópicos relacionados a aspectos fisiopatológicos e classificação da insônia.

Para os tópicos relacionados ao tratamento da insônia, uma série de perguntas foi desenvolvida com base no acrônimo PICO, seguindo o seguinte modelo: “Qual o efeito da [INTERVENÇÃO], comparado com [CONTROLE] sobre [DESFECHE] em adultos com insônia crônica sem comorbidades?”. Cada um dos parâmetros PICO foi definido pelo comitê gestor em uma reunião *on-line* síncrona. Sobre as intervenções farmacológicas, apenas aquelas atualmente disponíveis no Brasil ou possíveis de se tornarem disponíveis nos próximos anos foram consideradas elegíveis. Considerando o grande número de intervenções a serem incluídas neste trabalho, decidimos restringir as perguntas de pesquisa ao tratamento primário da insônia crônica em adultos. Outros aspectos relacionados ao uso e à implementação de cada uma das intervenções selecionadas não foram incluídos nas perguntas de pesquisa (*e.g.*: diferentes fenótipos da insônia, presença de comorbidades, tratamento combinado etc.), embora sejam discutidos nas revisões preparadas por cada grupo de trabalho. A lista de intervenções elegíveis é apresentada na Tabela 1. Cada item PICO é detalhado na Tabela 2 e explicado em detalhes junto com os critérios de inclusão e exclusão.

O resultado dessas revisões sistemáticas baseadas nestas perguntas de pesquisa foi usado com dois propósitos principais: (1) gerar material para permitir a análise do nível de evidência para cada intervenção e (2) prover referências para cada grupo de trabalho, auxiliando no preparo de suas revisões. Metanálises não foram realizadas.

**Tabela 1.** Lista de intervenções elegíveis

Intervenções não farmacológicas	
TCC-I	TCC-I presencial
	TCC-I <i>on-line</i>
	TCC-I em grupo
	TCC-I digital
	TCC-I de autoajuda
ACT-I	
MBCT-I	
Tratamentos alternativos	Acupuntura <sup>1</sup>
	Aromaterapia <sup>1</sup>
	<i>Biofeedback</i> <sup>1</sup>
	Massagem <sup>1</sup>
	Práticas meditativas <sup>1,3</sup>
	Práticas mente-corpo <sup>1,4</sup>
Exercício físico <sup>1</sup>	
Intervenções farmacológicas	
Agonistas BZDs	Zolpidem
	Zopiclona
	Eszopiclona
BZD <sup>2</sup>	Bromazepam
	Diazepam
	Clonazepam
	Alprazolam
	Midazolam
	Flunitrazepam
	Estazolam
Flurazepam	
DORA	Suvorexanto
	Lemborexanto
	Daridorexanto

**Continua**



## Continuação

Intervenções farmacológicas	
Antidepressivos	Trazodona
	Doxepina
	Mirtazapina
	Amitriptilina
	Agomelatina
Melatonina	
Agonista melatoninérgico	Ramelteona
Anticonvulsivantes	Gabapentina
	Pregabalina
Antipsicóticos	Quetiapina
	Olanzapina
	Clozapina
	Periciazina
	Levomepromazina
	Clorpromazina
Outros	Difenidramina
	Prometazina
	Hidroxizina
	Dimenidrinato
	GABA
	Triptofano
Fitoterápicos	<i>Valeriana officinalis</i>
	<i>Passiflora incarnata</i>
	<i>Matricaria recutita</i> <sup>1</sup>
	<i>Withania somnifera</i> <sup>1</sup>
	<i>Erythrina mulungu</i>
Canabinoides	<i>Cannabis sativa</i>
	Canabidiol
	Delta-9-THC

1. Intervenções não incluídas nas revisões sistemáticas. 2. Recomendações votadas em grupo para toda a classe, em vez de individualmente para cada intervenção. 3. Engloba meditação e vipassana. 4. Engloba *qigong*, *tai chi chuan* e ioga.

ACT-I, terapia de aceitação e compromisso aplicada à insônia; BZD, benzodiazepínico; DORA, antagonistas duais dos receptores orexinérgicos; MBCT-I, terapia cognitiva baseada em *mindfulness* aplicada à insônia; TCC-I, terapia cognitivo-comportamental aplicada à insônia; THC, tetra-hidrocanabinol.

**Tabela 2.** Perguntas de pesquisa de acordo com os critérios PICO

População	Intervenções	Comparadores	Desfechos
Adultos diagnosticados com insônia crônica	Tabela 1	Sem tratamento	Latência de sono (PSG ou actigrafia)
Adultos com sintomas de insônia moderados a graves		Fila de espera	Tempo total de sono (PSG ou actigrafia)
		Placebo	Eficiência de sono (PSG ou actigrafia)
		Intervenção mínima	WASO (PSG ou actigrafia)
		Farmacoterapia*	Qualidade de sono (PSQI)
		TCC-I (qualquer formato)*	Sonolência diurna (ESE)
			Sintomas de insônia (IGI)
			Diagnóstico de insônia
			Diário de sono*
			Tempo total, latência e eficiência de sono autorrelatados*

\*Itens aplicados apenas para estratégias de busca relacionadas a intervenções não farmacológicas.

ESE, Escala de Sonolência de Epworth; IGI, Índice de Gravidade da Insônia; PICO, População, Intervenção, Comparador e Desfecho (*Outcome*); PSG, polissonografia; PSQI, Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; TCC-I, terapia cognitivo-comportamental aplicada à insônia; WASO, tempo acordado após o início do sono.

## 2.1.2 Busca bibliográfica e análise de elegibilidade

Estratégias de busca independentes para cada intervenção (de acordo com a Tabela 1) foram desenvolvidas. Exceções foram feitas em três casos: (1) para intervenções relacionadas aos canabinoides e à terapia cognitivo-comportamental aplicada à insônia (TCC-I), casos nos quais uma busca geral foi desenvolvida para cada grupo; (2) para intervenções alternativas e complementares, para as quais preferiu-se não fazer revisões sistemáticas devido à grande heterogeneidade nos estudos conduzidos com esses tratamentos; e (3) para duas intervenções fitoterápicas (*Matricaria recutita* e *Withania somnifera*), para as quais não foram feitas revisões sistemáticas por terem sido incluídas posteriormente neste consenso.

As estratégias elaboradas foram compostas combinando dois domínios de busca, um para insônia (tanto como população quanto como desfecho) e um combinando a estratégia de busca de cada intervenção. Especificamente para as intervenções não farmacológicas, as estratégias de busca foram restritas à TCC-I, à terapia de aceitação e compromisso aplicada à insônia (ACT-I) e à terapia cognitiva baseada em *mindfulness* aplicada à insônia (MBCT-I). Todas as estratégias de busca estão disponíveis como arquivo suplementar (em <https://osf.io/p746g/>). As buscas foram realizadas em duas bases de dados distintas (PubMed e Web of Science – coleção completa), tendo sido atualizadas pela última vez em 5 de junho de 2023. Buscas secundárias e avaliação de literatura cinzenta não foram realizadas. Os resultados de pesquisa foram exportados ao *Covidence* e agrupados em uma única revisão sistemática reunindo todas as intervenções. O processo de exclusão de registros duplicados foi feito automaticamente. Cada registro não duplicado foi analisado por dois entre seis revisores (AGB, GLRC, IPAL, MPK, VAK e YML) em um processo de duas etapas: a primeira,

direcionada à análise de títulos e resumos; e a segunda, à análise de textos completos. Discrepâncias foram resolvidas por um terceiro revisor (GNP). Em cada fase, a análise de elegibilidade foi feita de acordo com critérios predefinidos de inclusão e exclusão. Assim como para as perguntas de pesquisa, os tópicos relacionados ao diagnóstico da insônia não foram foco das revisões sistemáticas.

### **2.1.3 Critérios de inclusão e exclusão**

Cada artigo foi analisado com base nos critérios abaixo, os quais foram aplicados na ordem em que são apresentados.

- *Resumo e língua*
  - *Inclusão:* Apenas artigos com resumo em português ou em inglês.
  - *Exclusão:* Artigos sem resumo ou com resumos em outras línguas além de português e inglês.
- *Tipo de artigos:*
  - *Inclusão:* Apenas artigos originais (incluindo metanálises).
  - *Exclusão:* Artigos não originais (incluindo revisões narrativas, revisões sistemáticas sem metanálises, cartas ao editor, editoriais etc.).
- *População:*
  - *Inclusão:* Artigos avaliando indivíduos com insônia crônica primária, avaliada ou diagnosticada por um dos critérios a seguir:
    - Insônia diagnosticada usando critérios padronizados, incluindo a ICSD-3, a Classificação Estatística Interna-

- cional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª revisão (CID-10), o DSM-5, bem como edições anteriores e posteriores dessas diretrizes.
- Sintomas moderados a graves de insônia, avaliados usando o Índice de Gravidade da Insônia (IGI) ou a Escala de Insônia de Atenas (EIA).
  - *Exclusão:* Artigos usando qualquer um desses critérios foram excluídos:
    - Insônia autorrelatada (desde que nenhum dos critérios de inclusão tenha sido cumprido).
    - Sintomas de insônia avaliados por ferramentas que não sejam o IGI ou a EIA (desde que nenhum dos critérios de inclusão tenham sido cumpridos).
    - Insônia comórbida com qualquer outra condição (independentemente do uso de métodos diagnósticos previstos nos critérios de inclusão). Neste caso, a condição comórbida deve ter sido avaliada como definição da população em estudo. Isso não se aplica à aparição eventual de comorbidades não compondo a população de estudo e não sendo aplicada a todos os participantes.
    - Estudos realizados em crianças, adolescentes e idosos. Adultos são definidos com aqueles com idade entre 18 e 65 anos. Amostras contendo mais de uma faixa etária são consideradas elegíveis, desde que a maior parte da população tenha sido composta por adultos e que as análises permitam estabelecer conclusões específicas para adultos.

- *Intervenção:*
  - *Inclusão:* Qualquer das intervenções dispostas na Tabela 1. Estudos avaliando duas ou mais intervenções foram considerados elegíveis, desde que os grupos tenham recebido apenas uma intervenção e que os resultados permitam traçar conclusões independentes para cada uma das intervenções. Não há limitações em relação à posologia ou à duração do tratamento para intervenções farmacológicas. Do mesmo modo, não há restrições em relação à composição, ao número de sessões e à duração das sessões para intervenções não farmacológicas.
  - *Exclusão:* Intervenções não listadas na Tabela 1, ou estudos para os quais mais de uma intervenção é dada ao mesmo grupo de indivíduos ao mesmo tempo.
  
- *Comparador:*
  - *Inclusão:* Apenas artigos com grupos controle são considerados elegíveis. Artigos de delineamento cruzado (*crossover*) são considerados elegíveis, desde que a ordem das intervenções tenha sido randomizada. Os tipos de grupo controle abaixo foram considerados elegíveis:
    - Sem intervenção, lista de espera ou placebo.
    - Intervenção mínima: refere-se a intervenções com eficácia limitada ou consideradas inefetivas. Isso inclui, mas não é limitado a, intervenções de higiene de sono isoladas, palestras, folhetos instrucionais e terapias *sham*.
    - Farmacoterapia (apenas quando consideradas como grupo controle para intervenções não farmacológicas).
    - TCC-I (apenas quando consideradas como grupo controle para intervenções não farmacológicas). Isso per-

mite incluir estudos comparando duas terapias não farmacológicas diferentes (como duas modalidades distintas de TCC-I).

- *Exclusão*: Artigos sem grupos controle, delineamentos antes e depois, estudos comparando duas intervenções farmacológicas e estudos em que o grupo controle tenha sido submetido a uma intervenção concomitante.
  
- *Desfechos*:
  - *Inclusão*: Parâmetros objetivos e subjetivos de sono, detalhados na Tabela 2.
  - *Exclusão*: Estudos que não apresentem nenhum dos desfechos listados na Tabela 2.
  
- *Artigo completo*:
  - *Inclusão*: Artigo completo disponível em português ou inglês.
  - *Exclusão*: Texto completo não disponível ou disponível em outras línguas além do português e do inglês.

#### **2.1.4 Nível de evidência e revisão crítica**

Os grupos de artigos resultando da revisão sistemática para cada uma das intervenções foram analisados, e foram atribuídos níveis de evidências a eles, com base na *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) Levels of Evidence*<sup>15</sup>. A atribuição dos níveis de evidências foi feita por um único autor (GNP). A estruturação da análise de nível de evidência está disponível na Tabela 3.

**Tabela 3.** Níveis de evidência, adaptada da OCEBM

	Avaliação durante análise de elegibilidade	Aumento durante revisão crítica	Diminuição durante revisão crítica
Nível 1	Revisões sistemáticas de ECRs	Tamanhos de efeito grandes ou muito grandes	Estudos de baixa qualidade, imprecisão, ausência de direcionalidade, ou tamanhos de efeito pequenos
Nível 2	ECRs ou estudos observacionais com efeitos dramáticos		
Nível 3	Coortes não randomizadas/ estudos de acompanhamento		
Nível 4	Séries de casos, estudos de caso-controlado, estudos controlados históricos		
Nível 5	Avaliação baseada em mecanismos		

ECR, ensaio clínico randomizado; OCEBM, *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*.

A revisão crítica busca resumir os pontos práticos e a prática profissional relacionada a cada intervenção, com base nas referências selecionadas e em conhecimento clínico aplicado. Revisões críticas independentes foram feitas para cada tópico (e independentemente para cada intervenção, quando apropriado). Cada grupo de trabalho recebeu uma seleção de artigos resultante das revisões sistemáticas, especificamente relacionadas ao tratamento da insônia crônica primária. Consultas à literatura adicional, além dos artigos selecionados, e às bulas dos medicamentos selecionados foram feitas a critério do grupo responsável por cada revisão crítica.



## 2.1.5 Recomendações e consenso

Todas as intervenções foram votadas para consenso em três maneiras padronizadas: (1) como tratamento para a insônia de início de sono; (2) como tratamento para a insônia de manutenção e despertar precoce; e (3) como tratamento para a insônia durante a gestação e amamentação (apenas na rodada #2). Em todos os casos, as intervenções foram votadas como tratamento primário para a insônia sem comorbidades em adultos. Todas as sentenças a serem votadas foram escritas de modo padronizado e de forma positiva (i.e.: evitando sentenças negativas). Para as recomendações de intervenções farmacológicas, não foi feita qualquer especificação em relação à posologia ou via de administração, com exceção do zolpidem, para o qual quatro apresentações diferentes foram votadas de modo independente (oral, sublingual, liberação controlada e orodispersível). Adicionalmente, cada grupo de trabalho compôs uma lista especial de recomendações para cada intervenção e para diagnóstico, incluindo subtópicos como populações específicas, comorbidades, características, fenótipos da insônia, posologia, entre outros, quando relevante. Recomendações especiais foram votadas, declarando-se a direção da recomendação (a favor ou contra).

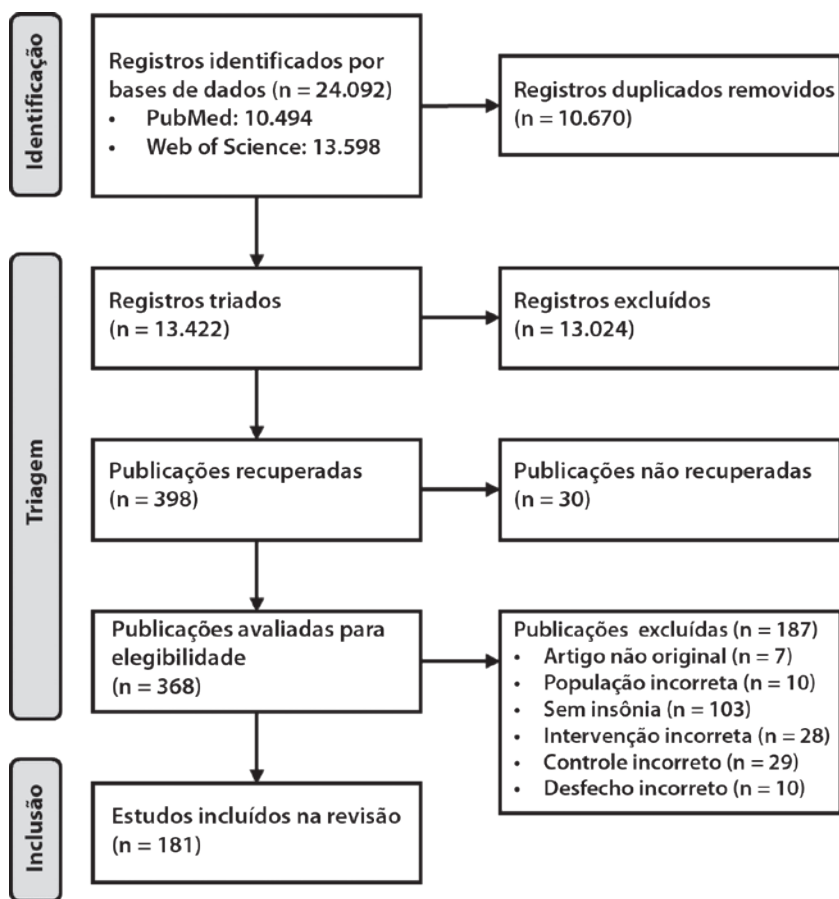
Essas afirmações foram usadas para avaliar o nível de consenso para cada uma das possíveis recomendações para o diagnóstico e tratamento da insônia, baseados na metodologia Delphi<sup>16-18</sup>. Para avaliar o consenso sobre as recomendações práticas propostas, cada um deles foi avaliado por todos os membros da força-tarefa, em uma escala de cinco pontos, variando de um (concordo totalmente) a cinco (discordo totalmente). Consenso foi alcançado quando pelo menos 75% dos membros da força-tarefa votaram nas

duas opções de concordância (consenso a favor) ou nas duas opções de discordância (consenso contra). Os itens para os quais não foi obtido consenso na primeira rodada de votação foram submetidos a uma segunda rodada, sendo adaptados se necessário. Por uma questão de limitações e prerrogativas profissionais, apenas médicos votaram nas recomendações relacionadas ao tratamento farmacológico. Todos os participantes votaram nas recomendações relacionadas ao tratamento não farmacológico, mas o peso dos votos dos psicólogos foi triplicado. Todos os profissionais votaram nas recomendações sobre diagnóstico.

## 2.2 Resultados

Os resultados das buscas para cada intervenção foram integrados em uma única revisão sistemática contendo 24.092 artigos. Após a exclusão dos registros duplicados, 13.422 artigos foram submetidos à análise de elegibilidade, resultando em uma amostra final de 181 artigos. Entre esses, 133 (73,4%) foram ensaios clínicos randomizados (ECRs – incluindo estudos de desenho cruzado) e 44 (24,3%) foram metanálises. O número de artigos por intervenção variou consideravelmente. As intervenções com mais artigos foram a TCC-I presencial ( $k = 43$ ), a TCC-I digital ( $k = 43$ ) e o zolpidem ( $k = 28$ ), enquanto 21 intervenções não tiveram artigos incluídos. Em geral, a TCC-I (considerando todas as modalidades) e as medicações hipnóticas mais recentes (incluindo o zolpidem, os antagonistas duplos dos receptores de orexina [DORAs] e os agonistas melatonérgicos) concentraram a maior parte dos registros. O número de artigos avaliando benzodiazepínicos (BZDs) e medicações não primariamente direcionadas ao tratamento da insônia (como antidepressivos e antipsicóticos) foi limitado, e muitas dessas intervenções

não foram propriamente avaliadas por nenhum estudo. O número de artigos incluídos na amostra final e especificamente para cada intervenção está disponível como material suplementar (disponível em <https://osf.io/p746g/>), e o processo de seleção está disponível na Figura 2. Esses arquivos foram utilizados como referência para a atribuição dos níveis de evidência e votação das recomendações (descritas nas Tabelas 4 a 9).



**Figura 2:** Fluxograma de inclusão de estudos.

A atribuição dos níveis de evidências revelou que a maior parte das intervenções não foi embasada em evidências adequadas. A maioria delas (n = 23, 47,9%) foi classificada como nível de evidência 5 (evidência indireta, baseada apenas em mecanismos de ação), refletindo a ausência de estudos que os avaliem propriamente para o tratamento da insônia. Apenas oito intervenções (16,7%) foram avaliadas como nível de evidência 1 e 11, como nível de evidência 2 (22,9%). As intervenções consideradas como nível de evidência 1 incluem dois agonistas BZDs (zolpidem e eszopiclona), dois DORAs (suvorexanto e daridorexanto), um agonista melatoninérgico (ramelteona) e três apresentações da TCC-I (presencial, em grupo e digital). Os níveis de evidências para cada intervenção são apresentados nas Tabelas 5 e 7.

**Tabela 4.** Recomendações para o diagnóstico de insônia

Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
A insônia é muito prevalente e pode levar a um prejuízo na qualidade de vida e na saúde física e mental.	100,00%	1
É frequente que a insônia seja comórbida com doenças clínicas e transtornos psiquiátricos, necessitando de um tratamento independente.	100,00%	1
O diagnóstico da insônia é essencialmente clínico, dependendo de uma anamnese dirigida e atenciosa.	100,00%	1
Os tópicos mais importantes a serem avaliados em uma anamnese para o diagnóstico da insônia incluem:	100,00%	1
Dificuldades para iniciar e manter o sono, despertar precoce matutino e sono não reparador.	96,88%	1
Características clínicas da insônia, como início e curso.	100,00%	1
Tratamentos realizados e respostas a eles.	90,63%	1
Comportamentos e hábitos diurnos e noturnos do paciente: horário de deitar, dormir, acordar e levantar.	100,00%	1

**Continua**

## Continuação

Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
Comportamentos e hábitos diurnos e noturnos do paciente: cochilos diurnos, voluntários ou não.	100,00%	1
Comportamentos e hábitos diurnos e noturnos do paciente: exercício físico, atividade e ingestão de bebidas alcoólicas e que contenham cafeína.	100,00%	1
Ambiente de dormir e atividades antes de dormir.	100,00%	1
Consequências da insônia nas diversas áreas da vida: cognição, humor, fadiga, sonolência, desempenho e risco de acidentes.	100,00%	1
Identificação de comorbidades clínicas, psiquiátricas e de outros distúrbios do sono.	100,00%	1
O uso do diário do sono pode ajudar no diagnóstico e na avaliação da resposta ao tratamento.	100,00%	1
Questionários de sono podem ser usados na identificação e avaliação da gravidade da insônia e na identificação de comorbidades.	100,00%	1
A PSG não é indicada de rotina no diagnóstico da insônia.	100,00%	1
A PSG pode ser indicada no diagnóstico de insônia nas seguintes situações:	100,00%	1
Suspeita de outros distúrbios do sono e de insônia paradoxal.	100,00%	1
Falha no tratamento.	90,63%	1
Avaliação e identificação da insônia com curta duração objetiva de sono.	78,13%	1
A actigrafia pode ajudar na diferenciação da insônia com transtorno do ritmo circadiano, mas isoladamente não faz o diagnóstico da insônia.	100,00%	1

**Tabela 5.** Nível de evidência e recomendações de tratamentos não farmacológicos para insônia

Categoria	Intervenção	Nível de evidência	Insônia de início de sono			Insônia de manutenção e despertar precoce		
			Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação	Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
TCC-I	TCC-I presencial	1	Recomendada	100,0%	1	Recomendada	100,0%	1
	TCC-I <i>on-line</i>	2	Recomendada	100,0%	1	Recomendada	100,0%	1
	TCC-I em grupo	1	Recomendada	96,9%	1	Recomendada	96,9%	1
	TCC-I digital	1	Recomendada	78,1%	1	Recomendada	78,1%	1
	TCC-I de autoajuda	3	Sem consenso		2	Sem consenso		2
ACT-I		2	Recomendada	87,5%	1	Recomendada	84,4%	1
MBCI-I		2	Recomendada	87,5%	1	Recomendada	81,3%	1
Tratamentos alternativos	Acupuntura <sup>1</sup>	N/A	NÃO recomendada	80,7%	2	NÃO recomendada	77,4%	2
	Aromaterapia <sup>1</sup>	N/A	NÃO recomendada	80,7%	2	NÃO recomendada	78,1%	1
	<i>Biocfeedback</i> <sup>1</sup>	N/A	Sem consenso		2	Sem consenso		2
	Massagem <sup>1</sup>	N/A	Sem consenso		2	Sem consenso		2
	Práticas meditativas <sup>1,2</sup>	N/A	Sem consenso		2	Sem consenso		2
	Práticas mente-corpo <sup>1,3</sup>	N/A	Sem consenso		2	Sem consenso		2
	Exercício físico <sup>1</sup>	N/A	Sem consenso		2	Sem consenso		2

1. Intervenções não incluídas nas revisões sistemáticas. 2. Engloba meditação e vipassana. 3. Engloba *qi gong*, *tai chi chuan* e ioga. N/A, não se aplica.

**Tabela 6.** Recomendações especiais para o tratamento não farmacológico da insônia

Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
TCC-I multicomponente é recomendada como padrão-ouro para tratamento da insônia crônica, sugerindo-se maior número de sessões e técnicas e observando-se as ressalvas clínicas descritas no texto.	100,00%	1
TCC-I via atendimento <i>on-line</i> não apresenta inferioridade ao atendimento presencial.	93,75%	1
Higiene do sono não é recomendada como forma isolada de intervenção, mas deve ser contemplada na prática da TCC-I.	100,00%	1
ACT é recomendada como tratamento adjuvante da TCC-I.	93,75%	1
Práticas de <i>mindfulness</i> são recomendadas como adjuvantes da TCC-I.	96,88%	1
Pacientes com TTS < 6 horas medido objetivamente devem receber intervenção da TCC-I multicomponente associada às estratégias de <i>mindfulness</i> e/ou ACT. A critério clínico, pode-se associar a farmacoterapia.	96,88%	1
Terapias de <i>biofeedback</i> , apesar de seguras, mostram resultados inconsistentes para o tratamento do transtorno de insônia crônica e, dessa forma, não devem ser recomendadas. Existe clara necessidade de estudos bem desenhados e com poder adequado para entender o papel dessa forma de terapia.	100,00%	1
A acupuntura é segura, mas a literatura atual é limitada para recomendação formal dessa estratégia terapêutica para o tratamento da insônia.	100,00%	1
O exercício físico (principalmente o aeróbico) parecer ter benefício em parâmetros objetivos e subjetivos em pacientes com insônia crônica, podendo ser usado como terapia adjuvante.	87,10%	1
As técnicas mente-corpo são seguras, mas com evidência limitada como arsenal terapêutico no tratamento da insônia. Podem ser adotadas como práticas adjuvantes da abordagem formal.	100,00%	1
O uso de aromaterapia tem evidência limitada no tratamento da insônia e não deve ser formalmente recomendado.	94,77%	1

TTS, tempo total de sono.

**Tabela 7. Nível de evidência e recomendações para o tratamento farmacológico da insônia**

Categoria	Intervenção	Nível de evidência	Insônia de início de sono			Insônia de manutenção e despertar precoce		
			Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação	Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
Agonistas BZDs	Zolpidem – oral	1	Recomendado	100,00%	1	Sem consenso		2
	Zolpidem – sublingual	1	Recomendado	94,12%	1	NÃO recomendado	87,50%	2
	Zolpidem – CR	1	Sem consenso		2	Recomendado	100,00%	1
	Zolpidem – orodispersível	1	Recomendado	100,00%	1	NÃO recomendado	87,50%	2
	Zopiclona	3	Recomendada	94,12%	1	Recomendada	82,35%	1
BZD <sup>1</sup>	Eszopiclona	1	Recomendada	94,12%	1	Recomendada	100,00%	1
		5	NÃO recomendado	82,35%	1	NÃO recomendado	75,00%	2
DORAs	Suvorexanto	1	Recomendado	82,35%	1	Recomendado	100,00%	1
	Lemborexanto	2	Recomendado	82,35%	1	Recomendado	100,00%	1
	Daridorexanto	1	Recomendado	82,35%	1	Recomendado	94,12%	1

**Continua**



## Continuação

Categoria	Intervenção	Nível de evidência	Insônia de início de sono			Insônia de manutenção e despertar precoce		
			Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação	Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
Antidepressivos	Trazodona	2	Sem consenso		2	Recomendada	82,35%	1
	Doxepina	2	Sem consenso		2	Recomendada	88,24%	1
	Mirtazapina	5	Sem consenso		2	Sem consenso		2
	Amitriptilina	5	Sem consenso		2	Sem consenso		2
	Agomelatina	5	NÃO recomendada	82,35%	1	NÃO recomendada	75,00%	2
Melatonina	Melatonina	2	NÃO recomendada	76,47%	1	NÃO recomendada	88,24%	1
Agonista melatonérgico	Rameleteona	1	Recomendada	88,24%	1	NÃO recomendada	76,47%	1

**Continua**

## Continuação

Categoria	Intervenção	Nível de evidência	Insônia de início de sono			Insônia de manutenção e despertar precoce		
			Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação	Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
Antipsicóticos	Quetiapina	5	NÃO recomendada	93,75%	2	NÃO recomendada	81,25%	2
	Olanzapina	5	NÃO recomendada	82,35%	1	NÃO recomendada	76,47%	1
	Clozapina	5	NÃO recomendada	94,12%	1	NÃO recomendada	94,12%	1
	Peritiazina	5	NÃO recomendada	100,00%	1	NÃO recomendada	100,00%	1
	Levomepromazina	5	NÃO recomendada	100,00%	1	NÃO recomendada	100,00%	1
Anticonvulsivantes	Clorpromazina	5	NÃO recomendada	100,00%	1	NÃO recomendada	94,12%	1
	Gabapentina	5	NÃO recomendada	88,24%	1	NÃO recomendada	82,35%	1
	Pregabalina	5	NÃO recomendada	88,24%	1	NÃO recomendada	82,35%	1

Continua

**Continuação**

Categoria	Intervenção	Nível de evidência	Insônia de início de sono			Insônia de manutenção e despertar precoce		
			Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação	Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
Outros	Difenidramina	3	NÃO recomendada	94,12%	1	NÃO recomendada	94,12%	1
	Prometazina	5	NÃO recomendada	100,00%	1	NÃO recomendada	100,00%	1
	Hidroxizina	5	NÃO recomendada	100,00%	1	NÃO recomendada	100,00%	1
	Dimenidrinato	5	NÃO recomendado	94,12%	1	NÃO recomendado	100,00%	1
	GABA	3	NÃO recomendado	94,12%	1	NÃO recomendado	94,12%	1
	Triptofano	5	NÃO recomendado	100,00%	1	NÃO recomendado	94,12%	1

**Continua**

## Continuação

Categoria	Intervenção	Nível de evidência	Insônia de início de sono			Insônia de manutenção e despertar precoce		
			Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação	Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
Fitoterápicos	<i>Valeriana officinalis</i>	2	NÃO recomendada	82,35%	1	NÃO recomendada	88,24%	1
	<i>Passiflora incarnata</i>	2	NÃO recomendada	94,12%	1	NÃO recomendada	94,12%	1
	<i>Matricaria recutita</i> <sup>1</sup>	N/A	NÃO recomendada	77,78%	2	NÃO recomendada	76,47%	1
	<i>Withania somnifera</i> <sup>1</sup>	N/A	NÃO recomendada	77,78%	2	NÃO recomendada	76,47%	1
Canabinoides	<i>Erythrina mulungu</i>	5	NÃO recomendada	76,47%	1	NÃO recomendada	82,35%	1
	<i>Cannabis sativa</i>	3	NÃO recomendada	94,12%	1	NÃO recomendada	100,00%	1
	Canabidiol	3	NÃO recomendada	100,00%	1	NÃO recomendada	94,12%	1
	Delta-9-THC	3	NÃO recomendada	100,00%	1	NÃO recomendada	100,00%	1

1. Recomendações votadas em grupo para toda a classe, em vez de individualmente para cada intervenção. Todos os EZDs foram avaliados com nível de evidência 5, exceto para o flurazepam, avaliado como com nível de evidência 4.  
CR, liberação controlada (*controlled release*).

**Tabela 8.** Recomendações especiais para o tratamento farmacológico da insônia

Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
O uso de zolpidem NÃO deve ultrapassar 4 semanas, sendo recomendado o uso intermitente ou “se necessário”.	100,00%	1
A dosagem inicial do zolpidem de liberação imediata para idosos deve ser de 5 mg.	100,00%	1
Em adultos jovens, não se recomenda dose superior a 10 mg do zolpidem de liberação regular e de 12,5 mg de liberação controlada.	94,12%	1
Recomenda-se que a redução da dose do zolpidem seja gradual, pelo risco de insônia rebote.	94,12%	1
O zolpidem está associado a parassonias do sono não REM e síndrome de dependência.	100,00%	1
A zopiclona deve ser administrada em curto prazo, se possível de forma intermitente ou como “tratamento conforme necessário”.	82,35%	1
A dosagem inicial da zopiclona para idosos deve ser de 3,75 mg.	100,00%	1
Recomenda-se que a redução da posologia da zopiclona seja gradual, pelo risco de insônia rebote.	82,35%	1
A eszopiclona deve ser administrada em curto prazo, se possível de forma intermitente ou como “tratamento conforme necessário”.	88,24%	1
A dosagem da eszopiclona, para a população idosa, não deve exceder 2 mg.	100,00%	1
Lemborexanto NÃO é recomendado como tratamento para insônia em pacientes com narcolepsia.	82,35%	1
As doses recomendadas de doxepina devem ser entre 3 e 6 mg, utilizadas próximo ao horário de deitar, mesmo que em apresentações formuladas (já que no Brasil não há apresentações industrializadas).	100,00%	1
A doxepina é recomendada na menor dose terapêutica em adultos com mais de 65 anos.	94,12%	1

**Continua**

## Continuação

Recomendação	Taxa de consenso	Rodadas de votação
As doses de trazodona utilizadas para tratamento de insônia devem ser inferiores às doses recomendadas para tratamento da depressão maior, em intervalos entre 25 e 150 mg, utilizadas próximo ao horário de deitar-se.	100,00%	1
A trazodona NÃO é recomendada para mulheres gestantes ou em fase de amamentação, assim como para crianças e adolescentes.	94,12%	1
A amitriptilina pode ser útil para o manejo da insônia comórbida em pacientes com transtornos depressivos.	94,12%	1
A mirtazapina é eficaz no manejo da insônia comórbida a transtornos depressivos.	94,12%	1
A meia-vida de eliminação longa da mirtazapina pode causar sonolência residual, com déficit cognitivo e motor.	94,12%	1
A mirtazapina deve ser evitada em pacientes com distúrbios metabólicos, pelo risco de ganho de peso.	100,00%	1
A melatonina pode ser utilizada no tratamento da insônia inicial em idosos e crianças com transtorno do espectro autista.	100,00%	1
A ramelteona é recomendada como tratamento da insônia de início de sono comórbida à AOS (COMISA).	100,00%	1
A ramelteona é recomendada como tratamento da insônia de início de sono comórbida à DPOC.	88,24%	1
A quetiapina pode ser recomendada para manejo da insônia em comorbidade com outros transtornos psiquiátricos que justifiquem sua prescrição.	100,00%	1
AOS, apneia obstrutiva do sono; COMISA, apresentação comórbida de insônia e apneia obstrutiva do sono; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; REM, movimento rápido dos olhos.		

**Tabela 9.** Recomendação para o tratamento da insônia durante a gestação e amamentação

Categoria	Intervenção	Recomendação	Taxa de consenso
Agonistas BZDs	Zolpidem – oral	NÃO recomendado	93,75%
	Zolpidem – sublingual	NÃO recomendado	93,75%
	Zolpidem – CR	NÃO recomendado	93,75%
	Zolpidem – orodispersível	NÃO recomendado	93,75%
	Zopiclona	NÃO recomendada	93,75%
	Eszopiclona	NÃO recomendada	93,75%
BZD <sup>2</sup>		NÃO recomendado	87,50%
DORAs	Suvorexanto	NÃO recomendado	87,50%
	Lemborexanto	NÃO recomendado	86,67%
	Daridorexanto	NÃO recomendado	81,25%
Antidepressivos	Trazodona	NÃO recomendada	81,25%
	Doxepina	NÃO recomendada	81,25%
	Mirtazapina	NÃO recomendada	81,25%
	Amitriptilina	NÃO recomendada	75,00%
	Agomelatina	NÃO recomendada	93,75%
Melatonina	Melatonina	NÃO recomendada	87,50%
Agonista melatoninérgico	Ramelteona	NÃO recomendada	93,75%
Antipsicóticos	Quetiapina	NÃO recomendada	81,25%
	Olanzapina	NÃO recomendada	87,50%
	Clozapina	NÃO recomendada	93,75%
	Periciazina	NÃO recomendada	93,75%
	Levomepromazina	NÃO recomendada	81,25%
	Clorpromazina	NÃO recomendada	87,50%
Anticonvulsivantes	Gabapentina	NÃO recomendada	87,50%
	Pregabalina	NÃO recomendada	87,50%
Outros	Difenidramina	NÃO recomendada	87,50%
	Prometazina	NÃO recomendada	93,75%
	Hidroxizina	NÃO recomendada	93,75%
	Dimenidrinato	NÃO recomendado	87,50%
	GABA	NÃO recomendado	93,75%
	Triptofano	NÃO recomendado	93,75%

**Continua**

## Continuação

Categoria	Intervenção	Recomendação	Taxa de consenso
Fitoterápicos	<i>Valeriana officinalis</i>	NÃO recomendada	93,75%
	<i>Passiflora incarnata</i>	NÃO recomendada	87,50%
	<i>Matricaria recutita</i> <sup>1</sup>	NÃO recomendada	93,75%
	<i>Withania somnifera</i> <sup>1</sup>	NÃO recomendada	93,75%
	<i>Erythrina mulungu</i>	NÃO recomendada	93,75%
Canabinoides	<i>Cannabis sativa</i>	NÃO recomendada	100,00%
	Canabidiol	NÃO recomendado	100,00%
	Delta-9-THC	NÃO recomendado	100,00%
TCC-I	TCC-I presencial	Recomendada	100,00%
	TCC-I <i>on-line</i>	Recomendada	100,00%
	TCC-I em grupo	Recomendada	100,00%
	TCC-I digital	Recomendada	100,00%
	TCC-I de autoajuda	Sem consenso	
ACT-I		Recomendada	83,87%
MBCT-I		Recomendada	77,42%
Tratamentos alternativos	Acupuntura <sup>1</sup>	NÃO recomendada	87,10%
	Aromaterapia <sup>1</sup>	Sem consenso	
	Biofeedback <sup>1</sup>	Sem consenso	
	Massagem <sup>1</sup>	NÃO recomendada	77,42%
	Práticas meditativas <sup>1,2</sup>	Sem consenso	
	Práticas mente-corpo <sup>1,3</sup>	Sem consenso	
	Exercício físico <sup>1</sup>	Sem consenso	

1. Intervenções não incluídas nas revisões sistemáticas. 2. Recomendações votadas em grupo para toda a classe, em vez de individualmente para cada intervenção. 3. Engloba meditação e vipassana. 4. Engloba *qigong*, *tai chi chuan* e ioga.



Na rodada #1, as votações incluíram 18 intervenções não farmacológicas e 39 intervenções farmacológicas, cada uma delas votadas em dois contextos (para insônia de início de sono ou para insônia de manutenção e despertar precoce). Adicionalmente, seis recomendações especiais foram feitas para intervenções não farmacológicas, 23 para intervenções farmacológicas e 19 para diagnóstico de insônia. As recomendações relacionadas aos BZDs foram agrupadas de modo que as votações abrangessem toda a classe coletivamente, em vez de cada uma das medicações que a compõe. Desse modo, 154 recomendações foram votadas na rodada #1. Entre essas, consenso foi alcançado para 123 itens (79,9%), sendo 77 a favor (50,0%) e 46 contra (29,9%). Não foi atingido consenso para 31 itens (20,13%).

A rodada #2 foi composta por 89 itens, englobando a segunda votação para 31 itens que não atingiram consenso na rodada #1, cinco novos itens relacionados a recomendações especiais para intervenções alternativas e complementares e 53 itens sobre tratamento da insônia durante a gestação e amamentação (14 sobre tratamento não farmacológico e 39 sobre tratamento farmacológico). Os itens adicionados na rodada #2 foram votados apenas uma vez. Entre os itens votados na segunda rodada, consenso foi alcançado para 63 itens (70,8%), sendo 11 a favor (12,36%) e 52 contra (58,43%). Não foi atingido consenso para 26 itens (29,21%).

De modo geral, considerando as duas rodadas de votação, foram votados 214 itens, sendo 21 relacionados ao diagnóstico da insônia, 53 sobre o tratamento não farmacológico (14 intervenções em três condições distintas – insônia de início de sono, insônia de manutenção e despertar precoce e insônia durante gestação e amamentação – e 11 recomendações especiais) e 140 sobre tratamento farmacológico (39 intervenções nas três condições distintas e 23 recomendações especiais).

Em relação ao diagnóstico de insônia (Tabela 4), consenso foi alcançado para todas as 21 recomendações (100%). Em relação ao tratamento não farmacológico (Tabela 5), seis intervenções (42,8%) foram consideradas recomendadas tanto para insônia de início de sono quanto de manutenção (incluindo quatro modalidades de TCC-I, ACT-I e MBCT-I), e duas (14,3%) foram consideradas não recomendadas (acupuntura e aromaterapia).

Em relação ao tratamento farmacológico (Tabela 7), nove intervenções (23,1%) foram consideradas recomendadas para o tratamento da insônia de início de sono, incluindo três apresentações de zolpidem (oral, sublingual e orodispersível), zopiclona, eszopiclona, suvorexanto, lemborexanto, daridorexanto e ramelteona. Oito intervenções (20,5%) foram consideradas recomendadas para o tratamento da insônia de manutenção e despertar precoce, incluindo zolpidem de liberação prolongada, zopiclona, eszopiclona, suvorexanto, lemborexanto, daridorexanto, trazodona e doxepina.

Em relação ao tratamento da insônia durante a gestação e amamentação (Tabela 9), apenas seis intervenções foram consideradas recomendadas (11,3%), sendo todas não farmacológicas. Estão incluídas quatro apresentações da TCC-I, ACT-I e MBCT-I.

Em média, a taxa de consenso foi de  $88,0 \pm 13,4\%$ , sendo  $97,7 \pm 5,6\%$  para diagnóstico,  $82,5 \pm 14,9\%$  para intervenções não farmacológicas e  $88,7 \pm 12,7\%$  para intervenções farmacológicas.

## 2.3 Considerações sobre os resultados

Este estudo se baseia em métodos comumente utilizados para a síntese de evidências e as diretrizes em saúde, englobando revisões sistemáticas, atribuições de níveis de evidências e métodos padronizados para a obtenção de consensos. Ainda assim, algumas

considerações devem ser feitas para que os resultados apresentados sejam devidamente interpretados, especialmente caso sejam feitas comparações com outras diretrizes para diagnóstico e tratamento da insônia, como as publicadas pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM), pela Sociedade Europeia de Pesquisa sobre Sono (ESRS) e por outras sociedades<sup>19-25</sup>.

A lista de intervenções para o tratamento da insônia (tanto farmacológico quanto não farmacológico) pode diferir da lista de intervenções avaliadas em outras diretrizes, por dois motivos principais. Primeiramente, pelo foco nas intervenções disponíveis no Brasil, fazendo tanto com que algumas intervenções presentes em outros estudos tenham sido deixadas de fora (e.g.: zaleplona e temazepam), bem como levando à inclusão de intervenções não comuns em outras diretrizes (especialmente alguns fitoterápicos). Além disso, este consenso é mais recente do que os demais mencionados previamente, fazendo com que intervenções desenvolvidas mais recentemente tenham sido incluídas (e.g.: canabinoides e ACT-1).

A lista de estudos selecionados com base nas revisões sistemáticas para cada intervenção pode diferir das listas incluídas em outras diretrizes. Isso é devido principalmente aos critérios de inclusão e exclusão utilizados neste consenso. Em especial, as definições de população (apenas adultos com insônia sem comorbidades), os critérios para diagnóstico de insônia, o tipo de grupo controle elegível e a lista de desfechos pode ter restringido a lista de referências, excluindo-se deste consenso alguns estudos que foram eventualmente incluídos em outros. Essa ressalva parece ser especialmente válida para BZDs e outros medicamentos não primariamente hipnóticos, casos em que poucas ou nenhuma referência foram encontradas.

O método de atribuição de nível de evidência utilizado baseia-se primordialmente no desenho experimental utilizado nos

estudos selecionados. Ainda que seja possível aumentar ou diminuir o nível de evidência com base em outros aspectos (como descrito na Tabela 3), isso não é feito de modo estruturado e parametrizado. Outras metodologias permitiriam a avaliação de outros aspectos associados ao nível de evidência, como a qualidade dos estudos incluídos ou o nível de certeza da evidência (como pelo uso da ferramenta GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)).

Apesar dessas ressalvas, este consenso apresenta recomendações para o diagnóstico e tratamento da insônia de maneira robusta e baseada em evidências, com aplicabilidade primariamente direcionada ao Brasil, mas certamente extensível a outros países e contextos. As seções seguintes apresentam as revisões críticas elaboradas para cada um dos tópicos incluídos neste consenso.

## 3 DIAGNÓSTICO DA INSÔNIA

---

O diagnóstico da insônia requer padronização e correta caracterização das queixas do paciente, procurando entender a duração, frequência, tipo de insônia, hábitos de vida e de sono, bem como a presença de fatores desencadeantes e comorbidades (e seus respectivos tratamentos). Nesta seção, destacamos de forma objetiva os pontos mais relevantes para um correto diagnóstico da insônia.

### 3.1 Avaliação da insônia

#### 3.1.1 Anamnese

O diagnóstico da insônia crônica é essencialmente clínico, sendo a anamnese de grande importância. A anamnese deve englobar os hábitos diurnos e noturnos do paciente, os fatores precipitantes e perpetuadores e a presença de fatores psiquiátricos e clínicos que possam contribuir para a insônia crônica. Deve-se avaliar se a queixa de insônia é relacionada a iniciar o sono ou mantê-lo e/ou a despertar precocemente, a frequência semanal, o tempo de ocorrência e os sintomas diurnos a ela relacionados, assim como a interferência da insônia que pode comprometer a qualidade de vida, a funcionalidade e as relações interpessoais<sup>1</sup>. Na Tabela 10, sugerimos um roteiro para investigação. Essa abordagem detalhada possibilitará um diagnóstico preciso e uma abordagem de tratamento adequada e individualizada<sup>20,21,26-28</sup>.

**Tabela 10.** Roteiro de anamnese sugerido para pacientes com insônia

**ESPECÍFICOS SOBRE A INSÔNIA**

Há dificuldade para iniciar o sono, manter o sono ou despertar precoce matutino?

Quantas vezes por semana, ou por mês, considera que dorme mal?

Quando se iniciaram os sintomas? O curso foi progressivo, intermitente ou contínuo?

Houve variação ao longo do tempo quanto a intensidade, frequência, gravidade?

Houve (e teve) remissões?

Já tratou insônia antes? Fez tratamento para ela? Quais e como foram as respostas ao tratamento?

Quais os fatores predisponentes, precipitantes e perpetuadores?

**COMPORTAMENTOS E HÁBITOS NOTURNOS**

A que horas se deita na cama?

Faz alguma atividade na cama antes de dormir, como assistir a televisão, ler, trabalhar ou comer?

Que horas apaga a luz para dormir? Quanto tempo acredita que leva para adormecer?

Acorda durante a noite? O que leva aos despertares (ir ao banheiro, ter sonhos, beber água)? Quantos despertares e qual a duração deles?

Olha com frequência para o relógio durante a noite?

Quanto tempo acredita que tem dormido? Quanto tempo avalia que precisaria dormir para se sentir melhor?

Que atividades faz antes de dormir? Usa aparelhos que emitem luz intensa: computador, tablets, celular?

Dorme melhor fora de casa ou em outro local que não na sua cama?

**COMPORTAMENTOS E HÁBITOS DIURNOS**

A que horas normalmente acorda pela manhã? Usa despertador ou acorda espontaneamente ou alguém o acorda?

Como se sente ao acordar (sonolento, cansado)? Levanta-se logo que acorda?

Sente-se cansado e/ou sonolento durante o dia?

Tem cochilos diurnos, vespertinos: sejam eles voluntários ou não.

Sente comprometimento da atenção, concentração e memória?

Consumo de substância com cafeína (café, chá, refrigerante, chimarrão) e/ou álcool e/ou cigarro?

Consumo de substâncias ilícitas?

Prática de atividade física? Que horário? Qual frequência?

Estresse no trabalho, vida pessoal ou familiar?

**Continua**

## Continuação

### AMBIENTE DE DORMIR E ATIVIDADES ANTES DE DORMIR

Temperatura do quarto, luminosidade, nível de barulho, ventilação?

Tem televisão no quarto? Ela é usada ao deitar-se?

Apresenta tensão ao ver o quarto e ao anoitecer, preocupação com o sono durante o dia, medo de dormir?

### CONSEQUÊNCIAS DA INSÔNIA

Redução da concentração, memória e atenção, irritabilidade, sonolência diurna, fadiga, falta de energia?

### PRESENÇA DE COMORBIDADES

Tem doenças clínicas, inclusive as que cursam com dor?

Tem transtornos psiquiátricos, como transtorno de ansiedade e transtorno depressivo?

Quais medicamentos em uso para o sono e/ou para doenças clínicas e psiquiátricas, bem como fitoterápicos? Avaliar a interferência destes no sono.

### OUTROS TRANSTORNOS DO SONO

Avaliar a presença de roncos, pesadelos, bruxismo, comportamento anormal no sono e/ou inquietação nas pernas no final do dia.

## 3.1.2 Diário do sono

O diário do sono é considerado a principal forma para avaliação subjetiva do sono. Permite avaliar o padrão de sono e ajuda a diferenciar a insônia dos distúrbios do ritmo circadiano<sup>29</sup>. O paciente deve ser instruído a preenchê-lo todos os dias, preferencialmente, no máximo, uma hora após acordar pela manhã. Os dados centrais do diário do sono, segundo um consenso de especialistas elaborado em 2012, são: horário em que o indivíduo vai para a cama; horário em que ele tenta iniciar o sono; tempo que ele demora para adormecer; número de despertares, sem contar o último despertar; total de tempo que duram os despertares; horário do último despertar; horário em que ele levanta da cama para iniciar as atividades do dia; avaliação da qualidade do sono; comentários relevantes sobre

o sono. Neste consenso existem mais duas versões expandidas do diário do sono; em uma delas foram acrescentados dados sobre o despertar precoce e em outra, informações diurnas, por exemplo, cochilos e uso de cafeína, álcool e medicações<sup>29</sup>.

### **3.1.3 Questionários e escalas**

Podem-se utilizar questionários e/ou escalas para ajudar a identificar e avaliar a gravidade da insônia e sintomas associados. São exemplos:

- 1. Índice de Gravidade da Insônia (IGI):** escala composta por sete itens que avaliam a gravidade da insônia, o seu impacto na qualidade de vida e a percepção do paciente sobre ela. As respostas variam de 0 a 4, indicando a intensidade dos sintomas, sendo a pontuação superior a 15 sugestiva de insônia clínica significativa<sup>30</sup>.
- 2. Questionário de Avaliação do Sono de Pittsburgh (PSQI):** avalia a qualidade global do sono e a presença de queixas do sono; não é específico para avaliar a insônia<sup>31,32</sup>.
- 3. Escala de Sonolência de Epworth (ESE):** pode ser usada para avaliar presença de sonolência em decorrência da insônia, abordando a probabilidade de cochilar em diferentes situações cotidianas<sup>33,34</sup>.

Além disso, podem ser usados ainda na avaliação escalas e inventários para investigação de sintomas de depressão e ansiedade, de fadiga e de qualidade de vida (incluindo a Escala de Qualidade de Vida [SF-36] e a Escala de Gravidade de Fadiga)<sup>20,26</sup>.



### 3.1.4 Polissonografia (PSG)

O diagnóstico da insônia é clínico e, apesar de a PSG ser o método de escolha para avaliar objetivamente diversos parâmetros do sono, sua realização não é recomendada como rotina para o diagnóstico da insônia crônica<sup>35</sup>. São indicações para realizar a PSG no diagnóstico de insônia: (a) para exclusão de outros transtornos do sono como, por exemplo, a apneia obstrutiva do sono (AOS) e o movimento periódico de membros<sup>27</sup>; (b) para avaliação objetiva da latência para o início do sono, do tempo total de sono (TTS), do número de despertares, da eficiência do sono, da duração dos estágios e do tempo acordado após o início do sono (WASO); (c) para avaliação dos casos de insônia refratários ao tratamento adequado; (d) quando é necessário identificar a percepção inadequada do sono que ocorre com frequência nos pacientes com insônia<sup>35</sup>. Todas essas indicações podem ser úteis para o tratamento com a TCC-I<sup>21,27,28</sup> e devem ser consideradas segundo o julgamento clínico de cada caso.

Um aspecto que recentemente tem sido apontado para indicar a necessidade de realização da PSG seria para diferenciar a insônia com (TTS < 6 horas) e sem (TTS > 6 horas) curta duração objetiva de sono. A importância dessa diferenciação baseia-se nas evidências de que a insônia com curta duração objetiva de sono é um fenótipo mais grave da insônia. Ela está associada a mudanças fisiológicas, estimulação cognitivo-emocional e cortical, ativação do sistema de estresse e maior risco de hipertensão arterial sistêmica, eventos cardiovasculares e diabetes, aumento significativo da morbidade e mortalidade, e comprometimento neurocognitivo, e parece apresentar melhor resposta ao tratamento<sup>20,36</sup>.

As limitações da PSG para diagnóstico da insônia se assentam no fato de que uma única noite pode ser insuficiente para detectar seu diagnóstico, já que alguns pacientes podem apresentar piora dos

parâmetros de sono na primeira noite da PSG (efeito da primeira noite), enquanto outros podem apresentar melhora por mudarem de seu ambiente habitual, dormindo melhor no laboratório, e também pela variabilidade entre as noites com insônia<sup>20,26,27</sup>.

### **3.1.5 Actigrafia**

A actigrafia avalia a atividade muscular do paciente durante o seu uso por um longo período. Ela dá informações mais objetivas que o diário do sono, por isso é recomendada pela AASM para diagnóstico dos distúrbios do ritmo circadiano. Assim, a actigrafia tem um papel relevante na diferenciação da insônia dos distúrbios do ritmo circadiano<sup>37</sup>. Sua indicação para o diagnóstico da insônia seria na avaliação e identificação da dificuldade para iniciar o sono e/ou manter o sono e/ou do despertar precoce; na avaliação da atividade física e possível correlação entre os níveis de atividade e a qualidade do sono; para ajudar na monitorização da resposta ao tratamento<sup>37</sup>.

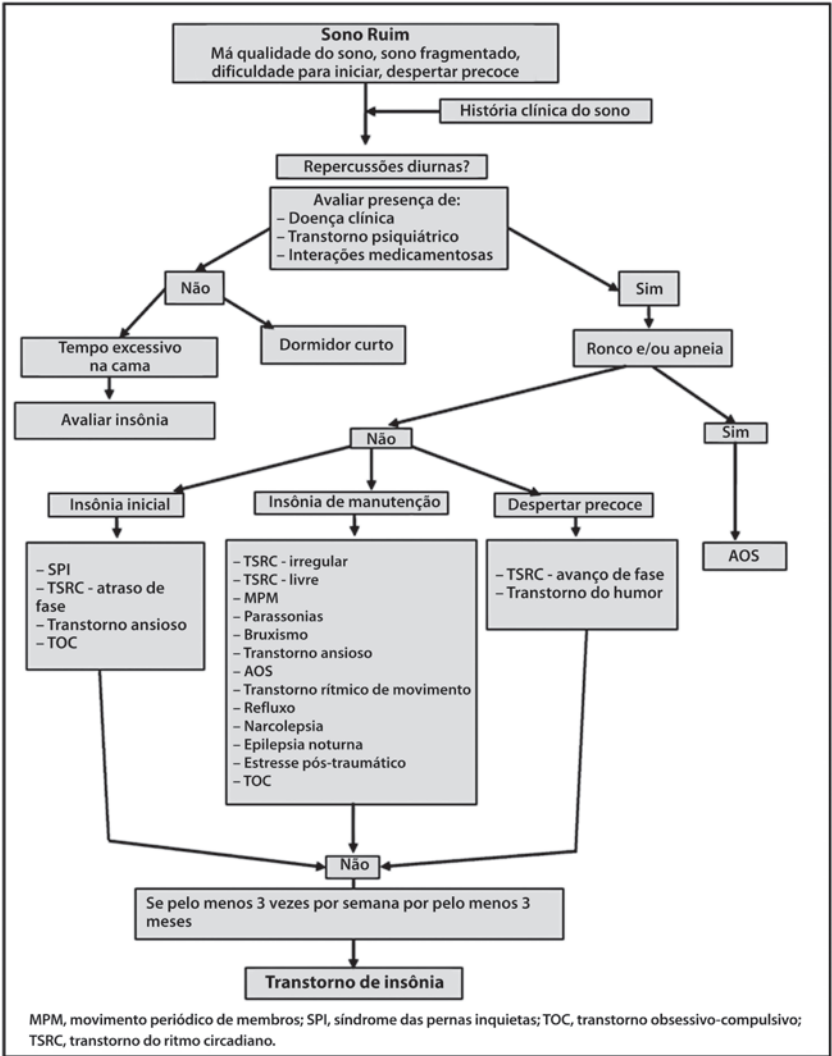
É importante ressaltar que a actigrafia não é uma ferramenta de diagnóstico definitivo para a insônia. Ela deve ser usada em conjunto com outras informações clínicas, com o histórico do paciente e, eventualmente, com a PSG, para obter um quadro completo do problema de sono<sup>37</sup>.

## **3.2 Diagnóstico diferencial e comorbidades da insônia**

A insônia pode ser comórbida a outros transtornos do sono como, por exemplo, AOS, distúrbios do ritmo circadiano, movimento periódico de membros e síndrome das pernas inquietas/doença de Willis-Ekbom. A avaliação clínica cuidadosa permitirá

um diagnóstico preciso e a abordagem de intervenção mais adequada<sup>38</sup>. A Figura 3 esquematiza os diagnósticos diferenciais conforme o tipo de insônia, no entanto eles podem ser comorbidades da insônia<sup>39</sup>.

A insônia pode ser fator de risco ou uma condição comórbida com doenças clínicas e transtornos psiquiátricos. Entre as doenças clínicas, podem-se citar: doenças cardiovasculares, hipertensão arterial sistêmica, diabetes tipo 2, obesidade e dor crônica<sup>12,40-42</sup>. Uma possível explicação para esse risco é o fato de a insônia crônica provocar alteração dos níveis de mediadores inflamatórios<sup>43</sup>. Em relação aos transtornos psiquiátricos, a insônia pode ser comórbida e ter uma correlação bidirecional com o transtorno depressivo maior: a insônia pode preceder um episódio depressivo e piorar a evolução e a resposta ao tratamento. Por sua vez, a depressão também interfere negativamente na insônia. Além disso, é frequente a comorbidade com o transtorno de estresse pós-traumático e com os transtornos de ansiedade. Um outro aspecto importante é o fato de a insônia aumentar o risco de suicídio, principalmente em indivíduos com cronotipo vespertino<sup>44,45</sup>.



**Figura 3:** Diagnóstico diferencial da insônia.  
Adaptada de Ferré-Masó et al., 2020<sup>39</sup>.

## 4 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO DA INSÔNIA

---

Para compreender o padrão de sono e as queixas associadas ao transtorno da insônia, modelos teóricos explicativos do fenômeno psicológico da insônia são propostos por diversos autores. Majoritariamente, eles explicam ou aprofundam os fatores envolvidos na etiologia da insônia descritos no modelo "3P" de Spielman e colaboradores<sup>46</sup>. A TCC-I, baseada nesse modelo, explica o círculo vicioso da insônia como perpetuado pelo comprometimento da pressão homeostática do sono, pela desorganização do ritmo circadiano e pela vigília condicionada pelas associações entre ambiente e excitabilidade cognitiva e somática e as crenças e padrões de pensamentos disfuncionais sobre sono. Com técnicas derivadas da abordagem cognitiva e comportamental e práticas promotoras de relaxamento<sup>47,48</sup>, a TCC-I apresenta eficácia bem documentada na literatura para o tratamento de insônia comórbida em condições médicas e psiquiátricas<sup>47,49</sup>, sendo considerada como primeira linha no tratamento da insônia crônica<sup>50-52</sup>. Para aumentar a sua disseminação, outros ambientes e modalidades da TCC-I são propostos, como atendimentos por videoconferência ou telefone, mensagens em canais de bate-papo virtuais ou *e-mail*, biblioterapia, livros autoguiados e plataformas digitais<sup>52-54</sup>. Ademais, outras abordagens não farmacológicas têm sido desenvolvidas e testadas de forma independente ou combinada com a TCC-I, como as intervenções apoiadas na ACT<sup>55</sup> e nas técnicas de *mindfulness*<sup>56,57</sup>.

Este capítulo objetiva recomendar as abordagens com maior nível de evidência científica para os desfechos clínicos e seguimento, considerando os parâmetros objetivos avaliados por exame de

PSG e actigrafia, e subjetivos obtidos a partir do diário do sono e de questionários que avaliam a gravidade dos sintomas da insônia e a qualidade do sono, sobretudo o IGI e o PSQI, respectivamente.

## **4.1 Principais abordagens não farmacológicas e planejamento terapêutico**

### **4.1.1 Terapia cognitivo-comportamental aplicada à insônia (TCC-I)**

Os componentes centrais da TCC-I incluem psicoeducação e higiene do sono, controle de estímulos, técnica de restrição de sono, terapia cognitiva, reestruturação cognitiva e técnicas de relaxamento<sup>48,58</sup>. Em geral, são quatro a oito sessões, com duração média de 60 a 90 minutos<sup>57,59</sup>. Quanto menor a frequência e a duração da intervenção, menor o número de técnicas incluídas, sendo a restrição de sono e o controle de estímulos as mais utilizadas. A Tabela 11 apresenta outras modalidades de aplicação da TCC-I descritas na literatura<sup>54,59-66</sup>.

**Tabela 11.** Modalidades da TCC-I: formatos e ambientes de aplicação

Modalidade	Descrição
TCC-I presencial	Atendimento individual ou de grupo por profissional treinado.
TCC-I de atendimento <i>on-line</i>	Atendimento por videoconferência em tempo real por profissional de saúde treinado.
TCC-I digital	Material digital organizado e disponibilizado por meio de aplicativo para equipamentos móveis ou sistema <i>web</i> . Pode contemplar canal de comunicação com profissional especialista ( <i>e-mail</i> ou <i>chat</i> inserido no aplicativo/sistema).
Biblioterapia	Material de leitura com orientações baseadas no protocolo da TCC-I (guiada ou não por profissional de saúde).
Terapia de autoajuda para insônia	Material impresso ou gravado em áudio e/ou vídeo e estruturado com base na TCC-I.

#### 4.1.2 Terapia de Aceitação e Compromisso (ACT)

A ACT pertence à terceira onda da psicologia comportamental e visa desenvolver a flexibilidade psicológica (i.e., capacidade de responder de forma adaptada aos desafios da vida com ampla consciência e engajamento em valores pessoais) por meio de seis processos principais: aceitação, desfusão, contato com o momento presente, *self* como contexto, valores e ações comprometidas<sup>67</sup>.

Recentemente, a ACT vem sendo testada para o tratamento da insônia como monoterapia e combinada com componentes comportamentais da TCC-I, como o controle de estímulos e a restrição do sono<sup>68</sup>. Os seis processos que compõem o constructo da flexibilidade psicológica são alvos de ambas as intervenções.

### 4.1.3 Técnicas de mindfulness

*Mindfulness* é definido como estado de atenção plena, desprovido de julgamento, capaz de promover regulação atencional e emocional e cultivar atitudes associadas a abertura, aceitação, compaixão, curiosidade e paz. A prática se assenta no processo de ampliação da percepção e consciência corporal, mental e ambiental. Jon Kabat-Zinn desenvolveu um Programa de Redução do Estresse baseado em *Mindfulness* com oito encontros semanais, incluindo prática, discussão sobre aplicações e desafios e orientação à prática diária individual<sup>69</sup>. Esse programa tem sido adotado e adaptado para uso suplementar em diversas intervenções no campo da saúde, entre elas a insônia.

O programa de intervenção para a insônia baseado em *mindfulness* integra técnicas de *mindfulness* com componentes da TCC-I<sup>70,71</sup>, visando alterar a relação com o sofrimento psicossomático associado à condição e mudar os pensamentos disfuncionais e hábitos não favorecedores ao sono saudável para transformar a resposta reativa em adaptativa e promover melhor gerenciamento emocional<sup>72</sup>.

## 4.2 Ressalvas clínicas sobre as abordagens não farmacológicas para a insônia

A decisão pela abordagem de intervenção deve considerar a resposta terapêutica pós-tratamento e seguimento, a disponibilidade dos recursos, as condições de saúde física e mental e a abertura e prontidão do paciente para aderir à proposta terapêutica. Como as intervenções não farmacológicas dependem da participação ativa do paciente, os diferentes manejos devem ser alinhados para garantir maior eficácia e eficiência da intervenção escolhida.



Na ausência de tempo ou de profissionais capacitados para aplicar a TCC-I multicomponente, recomenda-se a aplicação de seus componentes isolados, especialmente a técnica de restrição de sono e o controle de estímulos, ou a TCC-I digital. As abordagens de tratamento não farmacológico da insônia geralmente são bem toleradas, mas alguns cuidados podem ser necessários. Efeitos indesejados, como sonolência excessiva diurna, fadiga e dificuldade de concentração, podem estar associados à privação do sono decorrente da aplicação da técnica de restrição de sono. Esses efeitos são de curta duração, extintos à medida que se atinge o TTS ideal. Essa técnica pode ser contraindicada para trabalhadores em turno ou que desempenham atividade de alto risco, como operários de maquinário ou motoristas, e para pacientes com quadros psiquiátricos ou neurológicos com predisposição para episódios de mania/hipomania ou convulsão. A aplicação desta técnica em pacientes idosos também requer cuidados por aumentar o risco de alterações cognitivas e quedas<sup>73</sup>, podendo ser contraindicada em alguns casos. Pacientes idosos, assim como aqueles com dor crônica ou depressão podem apresentar dificuldades para preencher o tempo de vigília oriundo do protocolo da técnica de restrição de sono<sup>52,74</sup>.

Nos fenótipos de insônia baseados na duração objetiva do sono, observa-se eficácia reduzida da TCC-I entre os pacientes com TTS < 6 horas, comparados àqueles com TTS ≥ 6 horas<sup>75-77</sup>. Naqueles casos, recomenda-se a aplicação da TCC-I multicomponente associada às estratégias de *mindfulness* e ACT para favorecer a modulação autonômica promovida pelo hiperalerta somatocognitivo, podendo-se associar, a critério clínico, a farmacoterapia para auxiliar nesse manejo<sup>78,79</sup>.

### 4.3 Desfechos clínicos das abordagens de intervenção não farmacológica da insônia

Estudos randomizados e metanálises avaliaram o efeito da TCC-I multicomponente nos parâmetros de sono e de saúde mental de pacientes com insônia crônica comparados às condições de controle (ativos e passivos). Os resultados da TCC-I multicomponente demonstram diminuição da gravidade da insônia e melhora da qualidade do sono e dos parâmetros subjetivos do sono, com destaque para latência do sono, número de despertares, WASO e eficiência do sono<sup>47,50,53,80-83</sup>. A Tabela 12 apresenta esses efeitos, bem como aqueles medidos pela PSG<sup>54,84</sup>.

Os efeitos da TCC-I no aumento do TTS são evidentes em alguns estudos, com sensibilidade indicada pelo diário do sono<sup>50,62,64,66,83,85</sup> e pela PSG<sup>62,84</sup>, sem igual correspondência em análise de actigrafia<sup>62</sup>. Os efeitos da TCC-I são mais substanciais nos parâmetros do sono subjetivos que objetivos<sup>54,62</sup>, sugerindo maior sensibilidade dos registros subjetivos para detectar o efeito de diminuição da hiperexcitabilidade presente na insônia, refletindo de forma mais confiável aumentos do TTS<sup>62</sup>. Vale apontar que os desfechos clínicos se mantêm nos seguimentos de 3 a 12 meses<sup>47,80,83,86,87</sup>.

Quando comparada às condições de controle e às técnicas isoladas da TCC-I, a TCC-I multicomponente também demonstra promover melhora dos sintomas diurnos, como fadiga e sonolência<sup>80,88,89</sup>, bem como dos sintomas de ansiedade, depressão e/ou estresse<sup>82,83,85,88,89</sup> e das crenças e atitudes disfuncionais sobre o sono<sup>63,82,85,86</sup>.

As modalidades de atendimento *on-line* e digital da TCC-I, comparadas às condições de controle, demonstram melhora dos pa-

parâmetros subjetivos do sono<sup>63,64,85,89,90</sup>. A Tabela 12 discrimina esses efeitos por modalidade da TCC-I. Apesar de Soh e colaboradores<sup>90</sup> indicarem um efeito maior da TCC-I presencial para diminuir a gravidade da insônia e WASO, quando comparada a TCC-I digital, os desfechos clínicos promovidos por ambas as modalidades demonstraram equivalência pós-tratamento e seguimento, quando comparadas com a TCC-I presencial<sup>64,89</sup>. Ademais, Arnedt e colaboradores<sup>89</sup> encontraram equivalência nos índices de satisfação, credibilidade e aliança terapêutica da modalidade TCC-I via atendimento *on-line*, quando comparada à TCC-I presencial.

Dada a escassa disponibilidade e acessibilidade de psicólogos do sono e profissionais de saúde treinados em TCC-I, as modalidades via atendimento *on-line* e digital despontam como alternativas para a intervenção no tratamento de insônia crônica. No que tange à TCC-I digital, Zhang et al.<sup>66</sup> demonstraram a relevância da adaptação cultural dos sistemas (i.e., adequação à língua, ao estilo de comunicação [expressões], aos hábitos de vida diurna e noturna e às atividades pré-sono) e validação científica.

A biblioterapia e a terapia de autoajuda como modalidades da TCC-I, quando comparadas com não intervenção, demonstram efeitos positivos nos principais parâmetros subjetivos do sono (IGI, PSQI, latência de sono, eficiência de sono e/ou WASO)<sup>54</sup>, porém com eficácia limitada quando comparadas às demais modalidades de TCC-I<sup>54</sup>, limitando seu uso como abordagens isoladas, mas servindo como apoio às intervenções que demonstram eficácia superior.

A abordagem isolada da higiene do sono promove desfechos clínicos limitados sobre a melhora da insônia crônica primária quando comparada ao controle<sup>52,91</sup>, sem efeito sobre insônia comórbida, ou quando comparada a TCC-I e abordagens *mindfulness* para tratamento da insônia<sup>91</sup>.

**Tabela 12.** Efeito da TCC-I multicomponente sobre parâmetros subjetivos do sono

Modalidade da TCC-I ( <i>versus</i> condições de controle)	Qualidade do sono (PSQI)	Gravidade da insônia (IGI)	Latência do sono	Número de despertares	WASO	Eficiência do sono	Tempo total de sono
TCC-I presencial	Aumenta	Diminui	Diminui*	Diminui	Diminui	Aumenta*	Diminui*
TCC-I <i>on-line</i>	Aumenta	Diminui	Diminui	-	Diminui	Aumenta	Diminui
TCC-I digital	N/A	Diminui	Diminui	Diminui	Diminui	Aumenta	-

\*Efeito correspondente medido pela polissonografia.

IGI, Índice de Gravidade da Insônia; PSQI, Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (*Pittsburgh Sleep Quality Index*); WASO, tempo acordado após o início do sono (*wake after sleep onset*).

Observa-se que quanto mais estruturada a intervenção com as técnicas da TCC-I e quanto maior a frequência, maior será o efeito nos parâmetros do sono<sup>50,64,83</sup>. Esses efeitos são duradouros e independentes da comorbidade, idade e gênero<sup>49,64,92</sup>, especialmente na presença de suporte clínico durante o seguimento<sup>64</sup>. A taxa de adesão à TCC-I é superior à de outras intervenções ativas<sup>93</sup>. O desfecho da TCC-I em pacientes com maior número de anos de insônia crônica e de uso de medicamentos é inferior àquele dos pacientes em condição inversa<sup>83</sup>.

Comparada com a lista de espera e grupo controle de psicoeducação, a ACT demonstra redução da gravidade da insônia<sup>55,68</sup> e melhora em parâmetros do sono e em desfechos secundários como crenças e atitudes disfuncionais sobre sono, aceitação de problemas do sono, sonolência diurna e supressão cognitiva<sup>55,68</sup>. Quando comparada com a TCC-I, a ACT não apresentou diferenças nos parâmetros subjetivos do sono<sup>55,68</sup>. Em relação ao uso de hipnóticos, drogas-Z e BZDs, Chapoutot e colaboradores<sup>94</sup> observaram redução no consumo deles em resposta à ACT. Embora os estudos envolvendo ACT sugiram resultados promissores para a intervenção na insônia crônica, eles não apresentam o mesmo suporte empírico que a TCC-I, recomendando-se seu uso como adjuvante da TCC-I.

Os estudos envolvendo protocolos de intervenções baseadas em *mindfulness* comparados a controles demonstram melhora no IGI<sup>56,95-97</sup>, no PSQI<sup>97-99</sup> e nos parâmetros subjetivos do sono: latência do sono, eficiência do sono, WASO<sup>97,98</sup>, com melhora dos parâmetros de saúde mental no seguimento<sup>56,86</sup>. A comparação dessas abordagens com a TCC-I demonstrou inferioridade de resultados em relação aos parâmetros do sono<sup>56,86</sup>. O estudo de metanálise de Entrambasaguas et al.<sup>95</sup> identificou resultados inconclusivos da abordagem *mindfulness* combinada com TCC-I sobre desfechos

clínicos nos parâmetros de avaliação da insônia crônica devido à ausência de padronização nos desenhos metodológicos que comprometem a avaliação de eficácia da terapia combinada.

Não obstante, alguns estudos indicaram que as práticas *mindfulness* promovem melhora da qualidade de sono (PSQI) dose-dependente (i.e., quanto mais tempo de prática, maior o efeito na qualidade do sono ou diminuição da excitabilidade)<sup>57,86,96</sup>, sugerindo poder preventivo para a insônia em populações saudáveis e clínicas e prática adjuvante da TCC-I com ou sem comorbidade<sup>57</sup>.

## 4.4 Tratamentos “alternativos”

### 4.4.1 Biofeedback

*Biofeedback* é uma ferramenta terapêutica que tem por finalidade desenvolver a capacidade de autorregulação pelo monitoramento eletrônico de processos fisiológicos, como temperatura periférica, pressão arterial, frequência cardíaca, tônus muscular ou ondas cerebrais. Os sinais coletados associados a condições de estresse são retornados de forma imediata ao paciente por meio de imagens e/ou sons, a fim de favorecer a conscientização sobre a condição de estresse e promover a regulação voluntária das reações fisiológicas e emocionais, rompendo o círculo vicioso do estresse, promovendo relaxamento e melhorando os sintomas associados a ansiedade e outros transtornos do humor, possivelmente atuando sobre a redução da ativação simpática<sup>100</sup>.

Diferentes modalidades de *biofeedback* têm sido descritas, como o *neurofeedback*, que visa influenciar a ocorrência de ondas cerebrais relacionadas ao sono, e o *biofeedback* da variabilidade da frequência cardíaca, que pretende reduzir a atividade simpática

pelo treinamento da respiração no contexto das oscilações dessa frequência cardíaca<sup>100</sup>.

As revisões sistemáticas recentes sobre a aplicação de *biofeedback* para o tratamento da insônia demonstram resultados não consistentes e limitações gerais sobre a qualidade dos estudos disponíveis, como tamanho amostral pequeno e falta de grupo controle<sup>101-103</sup>. Existem poucos estudos randomizados testando técnicas de *biofeedback* isoladamente ou combinadas para a insônia. Um dos primeiros estudos, conduzido por Nicassio e colaboradores<sup>104</sup>, testou o relaxamento progressivo e o *neurobiofeedback* com eletrodos na região frontal *versus* a simulação de *neurobiofeedback* (placebo) em 40 pacientes adultos. O relaxamento e o *neurobiofeedback* levaram a reduções significativas tanto na latência do sono autorrelatada quanto na sintomatologia depressiva. No entanto, esse resultado não apresentou diferenças significativas, quando comparado ao grupo controle, sugerindo um potencial efeito placebo<sup>104</sup>. Resultado semelhante de potencial efeito placebo foi observado em um estudo duplo-cego em pacientes com insônia primária<sup>105</sup>. Um estudo randomizado recente de Kwan e colaboradores<sup>106</sup> sugeriu que um protocolo de *neurofeedback* era comparável em eficácia à TCC-I, mas o pequeno tamanho amostral impede qualquer conclusão nesse sentido.

#### **4.4.2 Acupuntura**

A acupuntura tem sido utilizada na prática clínica como uma alternativa no tratamento da insônia em alguns países como a China. As revisões sistemáticas e metanálises<sup>107-114</sup> dos últimos quatro anos avaliando diferentes técnicas de acupuntura sugerem que, quando comparada ao não tratamento ou ao procedimento *sham*, a acupuntura é segura e produziu redução da pontuação do PSQI e aumentou

o TTS e a eficiência do sono. No entanto, em praticamente todas as análises, existem críticas sobre a qualidade dos estudos disponíveis, sugerindo-se a necessidade de estudos com protocolos mais consistentes nesse contexto<sup>107-114</sup>.

#### **4.4.3 Exercício físico**

O exercício físico, com destaque para a prática aeróbica, é citado como uma terapia adjuvante no tratamento da insônia, especialmente por ser associado com aumento do gasto energético, promoção de bem-estar, facilitação da perda de peso e melhora do humor e da cognição. No entanto, até o momento, poucos estudos randomizados testaram o efeito do exercício físico na insônia<sup>115-117</sup>. Um dos estudos testou um programa monitorado de ao menos 150 minutos de exercício físico por semana, de moderada intensidade (caminhada rápida, no ambiente escolhido, por pelo menos 30 minutos por dia, em pelo menos cinco dias da semana), durante seis meses. Ao final do seguimento, o grupo de exercício físico apresentou redução média de quatro pontos no IGI<sup>115</sup>. Mais recentemente, Baron e colaboradores mostraram que o treinamento aeróbico moderado a vigoroso por 12 semanas também promoveu melhora na gravidade dos sintomas de insônia<sup>116</sup>. Em outra investigação, Zhang e colaboradores compararam exercícios aeróbicos três a cinco vezes por semana *versus* implementação de dieta balanceada *versus* não tratamento por seis meses em 72 pacientes com insônia<sup>117</sup>. Tanto o exercício físico quanto a dieta promoveram melhora na qualidade do sono, redução da latência do sono objetiva e melhora da eficiência do sono em relação ao período basal<sup>117</sup>. No entanto, não foram apresentadas diferenças significativas em relação ao grupo controle<sup>117</sup>.



As evidências sobre exercício resistido ou exercício de força são ainda mais escassas, embora sugiram um benefício em parâmetros objetivos e subjetivos em pacientes com insônia crônica<sup>118</sup>. Metanálises apontam para a segurança e alguns efeitos favoráveis na sintomatologia da insônia, mas relatam inconsistências e limitações significativas dos estudos apresentados em quantidade e qualidade<sup>119,120</sup>.

#### **4.4.4 Técnicas mente-corpo**

As técnicas mente-corpo incluem práticas meditativas, ioga, *tai chi chuan*, *qigong*, entre outras. São práticas ancestrais que visam treinar a mente, em especial a atenção, por meio da contemplação, do movimento e/ou da postura corporal, tendo a respiração como foco, para integrar mente-corpo. Em geral, os estudos sobre o efeito dessas técnicas envolvem práticas com frequência de uma a três vezes por semana (60-120 minutos por sessão) por um período de 12 semanas ou mais<sup>57</sup>.

Embora alguns estudos de avaliação do efeito da prática de ioga e *tai chi chuan* apontem para a melhora da qualidade do sono, de alguns parâmetros da arquitetura do sono<sup>57,121-124</sup> e de sintomas psiquiátricos<sup>124</sup>, as evidências são muito limitadas por estudos com amostras pequenas, seguimento relativamente curto, alta heterogeneidade de resposta e falta de padronização nas técnicas.

No entanto, alguns estudos indicaram que as abordagens mente-corpo, incluindo as práticas *mindfulness* promovem melhora da qualidade de sono (PSQI) dose-dependente (i.e., quanto mais tempo de prática, maior o efeito na qualidade do sono ou diminuição da excitabilidade)<sup>57,86,96</sup>. Esses resultados indicam que essas abordagens podem ser adotadas como práticas preventivas

para a insônia em populações saudáveis e clínicas<sup>57,124</sup>, podendo ser adjuvantes da TCC-I com ou sem comorbidade.

#### **4.4.5 Aromaterapia**

A aromaterapia é uma abordagem terapêutica que se apoia no princípio de que substâncias que compõem o aroma dos óleos essenciais liberam partículas capazes de gerar estímulos favoráveis a áreas cerebrais relacionadas às emoções, auxiliando no tratamento de sintomas de ansiedade, depressão e insônia, entre outras condições médicas e psicológicas. Estudos preliminares limitados a poucos pacientes e seguimento curto sugerem que a aromaterapia (principalmente com a utilização de lavanda) pode ter benefício na qualidade do sono em pacientes com formas leves de insônia<sup>125-127</sup>.

## 5 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA INSÔNIA

O tratamento farmacológico da insônia é constituído hoje por várias classes de medicações com distintos mecanismos de ação, por vezes específicos para um determinado tipo de insônia. Como detalhado a seguir, algumas classes apresentam maior respaldo científico de segurança e eficácia, enquanto outras carecem de maior evidência científica, sendo muitas vezes utilizadas de forma *off-label*. Neste consenso, dividiremos as classes nos itens abaixo.

### 5.1 Agonistas seletivos de receptores BZDs, e BZDs

#### 5.1.1 Agonistas seletivos de receptores BZDs (drogas-Z)

Os agonistas seletivos dos receptores BZDs comercializados até o momento no Brasil – o zolpidem, a zopiclona e a eszopiclona – constituem uma classe aprovada para o tratamento da insônia, atuando como hipnóticos.

#### Zolpidem

*Mecanismo de ação:* Agente hipnótico da classe das imidazopiridinas, age na subunidade  $\alpha 1$  dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) tipo A<sup>128,129</sup>. Apresentações de liberação imediata têm meia-vida curta (0,5-3,5 horas), com pico de concentração plasmático de 45 a 60 minutos. As apresentações de liberação controlada têm absorção bifásica, com rápida absorção inicial e com concentração plasmática prolongada, superior a três horas<sup>128</sup>.

*Apresentações disponíveis:* No Brasil, as apresentações disponíveis incluem: comprimidos de liberação imediata, de 10 mg, sublingual,

de 5 e 10 mg; comprimidos orodispersíveis de 5 e 10 mg; comprimidos de liberação controlada de 6,25 e 12,5 mg; solução oral de 10 mg/mL (0,5 mg/gota)<sup>128</sup>.

*Avaliação do paciente:* Está indicado para insônia aguda, de início de noite (liberação imediata – dose de 5 a 10 mg) e de manutenção de sono (liberação prolongada – dose de 6,25 mg), em adultos. Para idosos, recomenda-se início com metade dessa dose<sup>1</sup>. A dose inicial deve ser menor para as mulheres. O uso em crianças, adolescentes, mulheres gestantes ou durante a amamentação não é recomendado.

*Planejamento terapêutico:* Deve ser administrado ao deitar-se, em um período não superior a quatro semanas<sup>129</sup>.

*Desfechos esperados:* Em uma metanálise (n = 1.068), o zolpidem resultou em aumento do TTS, redução da latência de sono e melhora na qualidade de sono, sem diferença no WASO<sup>129</sup>. Avaliando-se diferentes doses de zolpidem (5, 7,5, 10, 15 e 20 mg), evidenciou-se que as doses de 7,5 e 10 mg resultaram em diminuição da latência de início de sono e do número de despertares noturnos, e aumento do TTS, sem impacto no desempenho psicomotor<sup>130</sup>.

Comparando-se o zolpidem sublingual com o oral 10 mg, a apresentação sublingual reduziu a latência de início de sono em 8,6 minutos, sem diferenças no TTS e no WASO, em comparação com o zolpidem oral<sup>131</sup>. Em indivíduos com insônia crônica, o uso de zolpidem oral (10 mg) e sublingual (5 mg) levou à redução semelhante no número de despertares e aumento do TTS, mas com maior redução da latência de sono para o zolpidem sublingual<sup>132</sup>.

Para insônia de manutenção, com despertares durante a noite, o zolpidem sublingual (3,5 mg) resultou em aumento do TTS, sem alterações significativas na latência de sono, no WASO ou na qualidade de sono e com sonolência e redução do nível de alerta pela manhã<sup>133</sup>.

O zolpidem de liberação prolongada (12,5 mg), em indivíduos com insônia crônica, resultou em aumento do TTS e da eficiência de sono, enquanto promoveu redução da latência para sono persistente, dos despertares e do WASO. Não houve comprometimento do desempenho psicomotor na manhã seguinte<sup>134,135</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* o zolpidem é metabolizado pelo citocromo P450 (CYP). O uso com inibidores do CYP3A4 (fluvoxamina, ciprofloxacino e cetoconazol) não é recomendado, pelo potencial aumento do efeito sedativo. O uso com indutores do CYP3A4 (rifampicina e erva-de-são-joão) pode diminuir os níveis de zolpidem.

Os efeitos colaterais do zolpidem incluem: sonolência (5%), tontura (5%), cefaleia (3%), sintomas gastrointestinais (4%), sonambulismo (1%), pesadelos (1%-2%) e confusão mental (1%-2%)<sup>128,131,132,135</sup>. O risco de quedas e fraturas está aumentado, especialmente em idosos<sup>128</sup>. Parassonias do sono não REM (NREM) e alterações comportamentais (desinibição, agressividade, impulsividade, alucinações visuais e auditivas, condução de veículos) são efeitos possíveis, mais prevalentes na associação com álcool<sup>128</sup>. Há aumento de risco para suicídio, especialmente com doses elevadas e com comorbidades psiquiátricas<sup>128</sup>. A prevalência de insônia de rebote com a interrupção do zolpidem não foi superior à observada com placebo após uso diário por um ano<sup>136</sup>, mas pode ser observada com a interrupção abrupta de doses mais altas<sup>128</sup>.

O zolpidem pode provocar síndrome de dependência. A interrupção abrupta está associada a cefaleia, mialgia, irritabilidade, ansiedade, confusão mental e, em casos mais graves, desrealização, despersonalização, hiperacusia, hipersensibilidade à luz, ruído e estímulos tácteis, alucinações e crises epiléticas. Houve aumento recente de abuso de zolpidem e utilização de altas doses, com tolerância, particularmente

em indivíduos com relato de dependência e abuso de outras drogas<sup>137</sup>. No Brasil, no intervalo entre 2018 e 2022, houve crescimento de 161% nas vendas de zolpidem, chegando, no ano de 2022, a quase 22 milhões de caixas vendidas, segundo dados fornecidos pelo Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, gerido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Nesse mesmo período, comparativamente, a venda de clonazepam aumentou pouco mais de 9%. Dessa forma, medidas para combater o uso indiscriminado, bem como a correta avaliação e reavaliação dos pacientes durante o uso do zolpidem, são prioritárias no tratamento dos pacientes.

## Zopiclona

*Mecanismo de ação:* É um agente hipnótico não BZD da família das ciclopírrrolonas. Possui alta afinidade pelas subunidades  $\alpha 1$  e  $\alpha 2$  do receptor GABA-A<sup>128</sup>. Após administração por via oral, a zopiclona é rapidamente absorvida, sendo as concentrações plasmáticas máximas de 30 e 60 ng/mL alcançadas dentro de 1,5 a 2 horas, após a administração de 3,75 e 7,5 mg, respectivamente. Sua meia-vida de eliminação terminal ( $t_{1/2}$ ) é de aproximadamente cinco horas.

*Apresentações disponíveis:* A zopiclona está disponível, no Brasil, na forma de comprimido revestido na dose de 7,5 mg<sup>128</sup>.

*Avaliação do paciente:* Pelo seu mecanismo de ação, a zopiclona é indicada para pacientes adultos com insônia aguda, inicial e/ou de manutenção. Idosos devem iniciar com a metade da dosagem (3,75 mg).

*Planejamento terapêutico:* A administração recomendada é de um comprimido, por via oral, somente ao deitar-se (considerando que o paciente deva adotar um padrão regular nos horários para se deitar e se levantar). O tratamento deve ser por curto prazo, tentando não exceder quatro semanas.

*Desfechos esperados:* Uma revisão sistemática avaliou o uso da zopiclona em 12 ECRs, duplos-cegos, placebo-controlados, dois estudos abertos e dois relatórios observacionais, e concluiu que pode ser um tratamento eficaz e relativamente seguro para tratar insônia em adultos e idosos, com e sem comorbidades<sup>138</sup>. A zopiclona reduziu a latência para o sono, os despertares noturnos e WASO, aumentando o TTS, com prováveis efeitos na arquitetura do sono, nas dosagens de 3,75 mg, 5 mg, 7,5 mg e 10 mg, sendo comparada a placebo ou a BZDs, em diferentes populações (idosos residentes na comunidade, residentes em instituições de cuidados prolongados e internados em hospitais). A zopiclona foi bem tolerada, com baixa taxa de eventos adversos e baixo impacto no desempenho psicomotor ou cognitivo, desde que as dosagens e orientações estabelecidas para seu uso fossem respeitadas. No entanto, a qualidade da maioria dos estudos foi baixa ou pouco clara<sup>138</sup>. Há dois ECRs – um comparou a eficácia da zopiclona com o zolpidem e outro, da zopiclona com a eszopiclona – demonstrando que ambas as substâncias foram eficazes em diminuir a latência para o sono e aumentar o TTS e deficiência do sono, respectivamente<sup>139,140</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* A ligação da zopiclona às proteínas plasmáticas é fraca e não saturável, portanto o risco de interações medicamentosas é muito pequeno. A redução da dose de zopiclona é necessária quando em uso concomitante com inibidores potentes de CYP3A4, como a eritromicina e o cetoconazol. O contrário também foi observado com a rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e erva-de-são-joão, drogas que induzem o CYP3A4, diminuindo em 80% a ação da zopiclona racêmica. O etanol não deve ser consumido concomitantemente com a zopiclona devido ao risco de parassonia como sonambulismo, ingestão de alimentos, chamadas

telefônicas e amnésia a todos esses fatos, além de aumentar o efeito sedativo da zopiclona.

Esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, já que não existem estudos adequados e bem controlados nessas condições. O uso desse medicamento em mulheres que estão amamentando também não é recomendado. Da mesma maneira, não é recomendado o uso da zopiclona em crianças e adolescentes.

O evento adverso muito comum (>10%) é gosto amargo; e os eventos adversos comuns (>1% e ≤10%) são tontura, dor de cabeça, sonolência residual, boca seca, dispepsia e náusea. Raramente foram registrados pesadelos ou comportamentos inapropriados como sonambulismo.

*Demais considerações:* (1) Síndrome de retirada foi relatada na descontinuação da zopiclona podendo gerar insônia rebote, ansiedade, tremor, suor, agitação, confusão, palpitações, taquicardia; (2) o risco de dependência ou abuso aumenta com a dose e a duração do tratamento, história de abuso com álcool ou outra droga e uso concomitante de álcool ou outros psicotrópicos; (3) o uso continuado da zopiclona pode diminuir a eficácia, gerando tolerância; (4) pode ocorrer amnésia anterógrada, principalmente quando da interrupção do sono ou quando se retarda o tempo para deitar-se após a ingestão do comprimido de zopiclona.

## **Eszopiclona**

*Mecanismo de ação:* A eszopiclona, um S-enantiômero da zopiclona racêmica, é um agente hipnótico não BZD da família das ciclopirononas<sup>1,128</sup>. Após a administração por via oral, ela é rapidamente absorvida e atinge a concentração máxima ( $T_{max}$ ) em aproximadamente uma hora. Sua meia-vida de eliminação terminal ( $t_{1/2}$ ) é de aproxi-



madamente seis horas. Possui alta afinidade pelas subunidades  $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$  e  $\alpha 5$  do receptor GABA-A<sup>140,141</sup>.

*Apresentações disponíveis:* A eszopiclona está disponível, no Brasil, na forma de comprimido revestido nas dosagens de 2 e 3 mg. Existem expectativas da chegada em breve da apresentação de 1 mg, que pode ser uma posologia atrativa para pacientes da terceira idade.

*Avaliação do paciente:* Pelo seu mecanismo de ação, a eszopiclona é indicada para pacientes adultos com insônia aguda, inicial e/ou de manutenção<sup>1</sup>.

*Planejamento terapêutico:* A administração recomendada é de um comprimido somente ao deitar-se (considerando que o paciente deva adotar um padrão regular nos horários para se deitar e se levantar). Sempre se deve tentar iniciar com a menor dosagem. Dosagem intermitente ou “tratamento conforme necessário” pode ser uma alternativa ao tratamento<sup>142</sup>.

*Desfechos esperados:* Já existem inúmeros ECRs e duas meta-análises. A primeira revisou 14 ECRs com 4.732 participantes e demonstrou que a eszopiclona reduziu a latência para o sono em 12 minutos e o WASO, em 17 minutos, contribuindo para um aumento do TTS em, pelo menos, 30 minutos, aumentando a eficiência do sono e melhorando o funcionamento no dia seguinte, quando comparado ao placebo<sup>142,143</sup>. Esse efeito foi observado em diferentes faixas etárias (sendo administrados 3 mg para adultos e 2 mg para idosos) e em diferentes tipos de insônia, incluindo condições comórbidas. Dois estudos com duração de seis meses indicaram que os benefícios terapêuticos podem ser mantidos por períodos prolongados<sup>144-146</sup>.

A dosagem de 1 mg da eszopiclona já reduz a latência do sono e aumenta a eficiência do sono. Entretanto, apenas com 3 mg se observou diferença significativa no WASO, no número de despertares e no

horário de acordar (pela PSG), quando comparada ao placebo<sup>147</sup>. Um estudo com população japonesa observou diferença estatística já com a dosagem de 2 mg<sup>148</sup>.

A metanálise mais recente, de 2019, reuniu seis ECRs envolvendo 2.809 pacientes com transtorno da insônia e concluiu, também, que a eszopiclona é uma opção terapêutica eficaz e segura, especialmente para pacientes idosos. A eszopiclona foi associada a melhorias significativas na latência subjetiva para o sono, no WASO, no número de despertares e no TTS, aumentando a qualidade do sono, a capacidade de funcionamento, o estado de alerta diurno e a sensação de bem-estar físico em estudos com acompanhamento de uma semana, duas semanas, um mês, três meses e seis meses<sup>146</sup>. Roth e colaboradores descreveram os mesmos resultados, porém com acompanhamento por 12 meses, sendo os últimos seis meses com estudo aberto<sup>149</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* A eszopiclona está fracamente ligada às proteínas plasmáticas. A alta fração de fármaco livre no plasma sugere que sua distribuição não é afetada por interações com outros medicamentos relacionados à ligação com essas proteínas. A eszopiclona não mostrou qualquer potencial inibitório no CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4.

A redução da dosagem da eszopiclona é necessária quando em uso concomitante com inibidores potentes de CYP3A4, como o cetoconazol. O contrário também foi observado com a rifampicina, droga que induz o CYP3A4, diminuindo em 80% a ação da zopiclona racêmica. Etanol não deve ser consumido concomitantemente com eszopiclona, devido a uma potencialização do efeito sobre o desempenho psicomotor até quatro horas após o uso<sup>143</sup>.

Esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, já que não existem estudos adequados e bem controlados nessas

condições. O uso desse medicamento em mulheres que estão amamentando também não é recomendado. Da mesma maneira, não é recomendado o uso da eszopiclona em crianças e adolescentes.

Os eventos adversos muito comuns (>10%) são dor de cabeça e gosto desagradável, e os comuns (>1% e ≤10%) são sonolência, boca seca, infecção viral, dispepsia e náusea<sup>142</sup>.

*Demais considerações:* (1) A descontinuação de eszopiclona após várias semanas e meses de tratamento não resultou em sintomas de abstinência; (2) efeito rebote foi relatado em uma minoria de estudos; (3) a eficácia da eszopiclona foi comprovada em pacientes com insônia comórbida com depressão grave, ansiedade generalizada, artrite reumatoide e AOS, havendo melhora nos parâmetros do sono<sup>145,150</sup>; (4) a eszopiclona proporcionou melhorias significativas no sono, no humor e nos sintomas relacionados à menopausa em mulheres na perimenopausa e no início da pós-menopausa<sup>151</sup>.

### **5.1.2 Benzodiazepínicos (BZDs)**

Os BZDs têm sua história iniciada em 1955 com a descoberta do clordiazepóxido e em 1963 com o lançamento do diazepam. A expectativa de uma nova variedade de fármacos com efeitos psíquicos mais efetivos e seguros que os predominantes barbitúricos e opioides fez com que os BZDs dominassem o mercado da neuropsicofarmacologia a partir dos anos 1960 e 1970. A percepção da sociedade médica em relação a essas drogas passou a mudar após a segunda metade dos anos 1970 e na década seguinte, devido aos efeitos colaterais, principalmente abuso, dependência e acidentes<sup>152</sup>. Apesar de se observar um declínio da prescrição nos últimos 20 anos<sup>153</sup>, os BZDs continuam populares<sup>153-155</sup>, surgindo novas formulações como drogas recreacionais, os chamados *designer benzodiazepines*<sup>156</sup>.

*Mecanismo de ação:* Atuam como agonistas alostéricos dos receptores tipo A do GABA-A, ou seja, ligam-se ao mesmo receptor, mas em sítios diferentes do GABA, facilitando o efeito do neurotransmissor agonista. Esse efeito se dá predominantemente em neurônios pós-sinápticos, nos quais ocorre um influxo celular de cloreto levando à hiperpolarização neuronal. Os BZDs demonstram efeitos diferentes conforme as subunidades  $\alpha$  que compõem o receptor GABA-A e suas localizações nas diferentes vias GABAérgicas do sistema nervoso central (SNC): ansiolítico, hipnótico, miorrelaxante, amnésico, antiepiléptico e depressor respiratório<sup>157</sup>. No sistema dopaminérgico mesolímbico, a inibição GABA na área tegmentar ventral leva a um aumento do sinal dopaminérgico, resultando em efeito de recompensa, o que está relacionado ao mecanismo de abuso e dependência<sup>158</sup>.

*Apresentações disponíveis:* Vários BZDs são comercializados no Brasil. Neste estudo serão avaliados aqueles de uso ambulatorial para tratamento da insônia. Assim, apenas as apresentações de comprimidos por via oral e sublingual e os frascos em gotas serão citados. Aqueles de uso hospitalar injetável, por via intravenosa e intramuscular, não estarão listados, bem como as apresentações ausentes em nosso país: *spray* nasal e gel retal. Os BZDs analisados foram: bromazepam (comprimidos orais de 3 e 6 mg e solução de 2,5 mg/mL), diazepam (comprimidos orais de 5 e 10 mg), clonazepam (comprimidos sublinguais de 0,25 mg, comprimidos orais de 0,5 e 2 mg e solução de 2,5 mg/mL), alprazolam (comprimidos orais de 0,25, 0,5, 1 e 2 mg), midazolam (comprimidos orais de 7,5 e 15 mg), flunitrazepam (comprimidos orais de 1 mg), estazolam (comprimidos orais de 2 mg), flurazepam (comprimidos orais de 30 mg), nitrazepam (comprimidos orais de 5 mg), clobazam (comprimidos orais de 10 e 20 mg) e lorazepam (comprimidos orais de 1 e 2 mg). Ressalta-se que o único BZD indicado para o tratamento

da insônia, segundo as diretrizes da AASM, é o temazepam<sup>19</sup>, não disponível no Brasil e por este motivo não incluído neste consenso.

*Avaliação do paciente:* Pelo seu mecanismo de ação, os BZDs têm potencial hipnótico tanto para a insônia de início quanto de manutenção e final de noite. No entanto, os riscos de abuso, dependência e abstinência, intoxicação, potencialização de outras substâncias com efeito hipnótico, acidentes e morte fazem com que não sejam drogas de escolha para o tratamento da insônia<sup>159-161</sup>.

*Planejamento terapêutico:* Apenas em casos de insônia comórbida em doenças em que os BZDs são opções de tratamento, como na epilepsia, alguns transtornos psiquiátricos e do sono, é possível buscar seu efeito hipnótico terapêutico conforme o padrão clínico. Não se recomenda o uso de um BZD por mais que quatro semanas, pois quase metade dos pacientes com uso diário por mais de um mês pode evoluir para dependência<sup>161</sup>. Na insônia de início de noite, os BZDs de meia-vida curta e intermediária (alprazolam, flunitrazepam, estazolam, midazolam e bromazepam) costumam ser mais utilizados, e os de duração prolongada do efeito (clonazepam, diazepam e flurazepam) são opções para os casos de insônia de manutenção e final de noite. Apresentações de administração sublingual podem ser opção para a insônia de início de noite, por se tratar de uma via de absorção mais rápida que a oral. Uma dificuldade sobre a duração do efeito do fármaco está no fato de alguns deles apresentarem metabólitos ativos, como o alprazolam e o diazepam<sup>159,160,162,163</sup>. Além disso, BZDs de curta duração apresentam maior risco de abuso pelos usuários<sup>159,160,162,163</sup>. Ressalta-se que a opção está atrelada também à doença que demandou primariamente o uso de BZD.

*Desfechos esperados:* Não há estudos recentes com nível de evidência suficiente para que os BZDs comercializados no Brasil possam ser recomendados para o tratamento da insônia.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* Fármacos que interferem no CYP3A4 podem influenciar o metabolismo dos BZDs. As principais interações farmacológicas são com fenotiazinas, opioides, barbitúricos, inibidores da monoaminoxidase, antidepressivos com efeito hipnótico, álcool e drogas ilícitas. Também pode ocorrer interação com alguns alimentos: toranja, erva-de-são-joão e kava-kava<sup>164</sup>.

Os BZDs podem exacerbar sintomas como depressão respiratória, incoordenação e desequilíbrio, alteração comportamental e torpor. Assim, não se recomenda o uso dessa classe farmacológica em pacientes com *miastenia gravis*, síndrome atáxica, AOS, insuficiência respiratória crônica, intoxicação depressora do SNC, glaucoma de ângulo fechado, idosos apresentando agitação ou pacientes em *delirium*. Também não é recomendado o uso de BZDs por gestantes e lactantes<sup>164</sup>. Populações com comorbidades psiquiátricas são aquelas com maior risco de abuso e dependência<sup>153,154</sup>.

Os efeitos colaterais mais comuns são: torpor, letargia, fadiga, sonolência diurna, comprometimento da atenção e concentração, amnésia, abuso, dependência e abstinência, hipotonia e ataxia. Quedas, fraturas, acidentes, comprometimento de memória e maior risco de reação paradoxal podem ocorrer em idosos<sup>155,164</sup>.

## **5.2 Antagonista duplo do receptor de orexina (DORA)**

Orexinas ou hipocretinas são neuropeptídeos hipotalâmicos que têm um papel na regulação do ciclo sono-vigília, mantendo a vigília<sup>165</sup>. O sistema orexina/hipocretina é considerado um alvo para o tratamento da insônia.

## 5.2.1 Suvorexanto

O suvorexanto foi o primeiro DORA a ser aprovado para o tratamento da insônia no mundo<sup>166</sup>.

*Mecanismo de ação:* O suvorexanto é um DORA que promove o sono por meio do antagonismo seletivo dos receptores de orexina OX1R e OX2R. Sua meia-vida é de aproximadamente 12 horas, e o tempo para atingir o tempo da concentração máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) é de cerca de uma a duas horas (se ingerido em jejum) e cerca de três horas (com a alimentação).

*Apresentações disponíveis:* O suvorexanto está disponível na forma de comprimidos orais de 5, 10, 15 e 20 mg.

*Avaliação do paciente:* Está indicado para o tratamento de insônia inicial e de manutenção do sono em adultos e idosos.

*Planejamento terapêutico:* De acordo com a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA), a dose recomendada é de 10 mg tomada uma vez à noite 30 minutos antes de deitar-se e pelo menos sete horas antes do horário planejado para levantar-se na manhã seguinte. Pode-se aumentar a dose para até 20 mg no caso de a dose de 10 mg não se mostrar eficaz, apesar de bem tolerada. A dose diária total não deve exceder 20 mg ao dia. Em pacientes em uso de inibidores moderados do CYP3A4, a dose máxima recomendada é de 10 mg ao dia (iniciando-se com 5 mg).

*Desfechos esperados:* Sendo o primeiro DORA a ser aprovado, mais estudos e revisões sistemáticas existem com esse medicamento<sup>167,168</sup>. Desfechos como latência para início do sono, TTS, redução do WASO, manutenção da arquitetura do sono, bem como impressão clínica global e do paciente foram sistematicamente avaliados com o suvorexanto em estudos placebo-controlados envolvendo mais de 1.000 pacientes<sup>168</sup>. Uma revisão que incluiu 1.824

pacientes em uso de suvorexanto revelou melhora significativa do sono, conforme avaliação pelo IGI, quando comparados ao grupo placebo. A melhora no sono (início/manutenção), bem como uma redução do impacto dos problemas do sono na função diurna, contribuiu para a melhoria geral observada no escore total do IGI<sup>169</sup>. Um ECR duplo-cego conduzido em 522 pacientes com idade  $\geq 18$  anos (322 usaram suvorexanto *versus* 162 que usaram placebo) durante um ano mostrou que os pacientes que receberam suvorexanto apresentaram melhora subjetiva da latência e manutenção do sono, quando comparados ao grupo placebo. A percepção de melhora do sono foi evidente já na primeira semana de sono e se manteve após um ano do término do estudo. De acordo com esse estudo, o suvorexanto melhora a percepção da qualidade do sono e a sensação de bem-estar matinal, sem efeito no humor, e não houve diferenças marcantes entre os grupos em relação a eventos adversos<sup>170</sup>. O suvorexanto foi também avaliado em pacientes com insônia e doença de Alzheimer provável, mantendo o mesmo perfil de eficácia e segurança observado nos estudos em pacientes com insônia primária<sup>170</sup>.

O suvorexanto reduz significativamente a latência para início do sono e com maior tamanho de efeito o TTS, com redução do WASO<sup>167</sup>, sendo eficaz e seguro, em comparação com o placebo.

**Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos adversos:** De acordo com o FDA, os efeitos adversos mais comuns incluem sonolência, fadiga e cefaleia. Outros efeitos adversos menos comuns são boca seca, tosse, aumento da incidência de infecções do trato respiratório e alteração no padrão de sonhos. O risco de efeitos adversos é dose-dependente e parece ocorrer mais frequentemente em mulheres. Não existe diferença significativa entre jovens e idosos em relação ao risco de efeitos adversos.



Na avaliação desse fármaco em pacientes com insônia, não foram observadas diferenças significativas no aparecimento de sintomas que mimetizam narcolepsia, como alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas e paralisia do sono. Nenhum evento sugestivo de cataplexia foi observado<sup>167</sup>.

### **5.2.2 Daridorexanto**

*Mecanismo de ação:* O daridorexanto liga-se aos receptores de orexina (hipocretina) A e B acoplados à proteína G para promover a vigília, como os outros DORAs mencionados nesta seção. Desse modo, o daridorexanto suprime a vigilância excessiva durante o período de sono, direcionando e bloqueando seletivamente a ligação dos neuropeptídeos de orexina aos dois receptores<sup>171</sup>. Sua meia-vida é de aproximadamente 8 horas, e o  $T_{máx}$  é de cerca de uma a duas horas. A absorção rápida do daridorexanto associada à sua rápida eliminação rápida permite um início rápido de ação e manutenção do sono noturno, evitando a sonolência na manhã seguinte.

*Apresentações disponíveis:* O daridorexanto está disponível na forma de comprimidos orais de 25 e 50 mg.

*Avaliação do paciente:* Está indicado para o tratamento de insônia e dificuldade para iniciar ou manter o sono, em adultos e idosos.

*Planejamento terapêutico:* O daridorexanto foi aprovado pelo FDA para o tratamento de insônia em adultos com idade  $\geq 18$  anos nas doses de 25 a 50 mg, com recomendação de uso 30 minutos antes do horário previsto para ir para a cama, devendo a ingestão desse medicamento ocorrer pelo menos sete horas antes do despertar planejado.

*Desfechos esperados:* O principal estudo randomizado e placebo-controlado, com duração de 52 semanas, mostrou que o daridorexanto foi geralmente seguro e bem tolerado, sem indução de

sonolência residual matinal nas doses estudadas. Um dos resultados do estudo mostrou que o daridorexanto melhorou a sonolência na manhã seguinte. O relato de eventos adversos foi raro em todos os grupos estudados (ativo e placebo). Sintomas de narcolepsia não foram relatados pelos participantes do estudo, como monitorado para todos os DORAs já aprovados para insônia. Finalmente, não houve sinais de insônia rebote com a retirada<sup>172</sup>. Em resumo, concluiu-se que em pacientes com insônia, o daridorexanto administrado por até um ano foi geralmente seguro, sem sinais de tolerância, dependência física ou rebote após a retirada.

Já uma análise secundária do estudo avaliou a eficácia e a segurança em uma subpopulação de idosos com insônia, demonstrando que, assim como em pacientes mais jovens, a eficácia do daridorexanto é máxima nas variáveis noturnas e diurnas na dose mais alta, de 50 mg. Os pacientes mais velhos requerem particularmente essa dose para melhorarem seu funcionamento diurno. Pacientes idosos não apresentaram risco aumentado de eventos adversos ou efeitos residuais na manhã seguinte após a sua administração noturna na dose de 50 mg<sup>173</sup>.

Uma revisão sistemática com metanálise que reuniu dados de 2.271 pacientes de quatro ECRs evidenciou que o daridorexanto 50 mg de foi superior ao placebo para os quatro desfechos de eficácia, incluindo tempo de vigília após o início do sono, latência para sono, TTS subjetivo e pontuação de domínio do Questionário de Impactos e Sintomas Diurnos de Insônia. Além disso, não houve diferenças significativas em eventos adversos entre daridorexanto e placebo<sup>174</sup>. O daridorexanto é efetivo e seguro para o tratamento da insônia, quando comparado ao placebo.

**Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos adversos:** Os efeitos colaterais mais comuns são sonolência, fadiga, cefaleia e nasofaringite.

### 5.2.3 Lemborexanto

O lemborexanto é um novo DORA utilizado para o tratamento de adultos e idosos com insônia caracterizada por dificuldades com o início e/ou a manutenção do sono. O lemborexanto foi aprovado em 2019 para uso nos Estados Unidos, Japão e Canadá.

*Mecanismo de ação:* Atua como um antagonista reversível competitivo em ambos os receptores de orexina 1 e 2 (OX1R e OX2R). Comparativamente ao suvorexanto, tem maior afinidade pelo receptor de orexina 2 e, sendo assim, tem efeito de inibição mais potente para esse receptor, além de dissociação mais rápida de ambos os receptores, proporcionando duração de ação mais curta e eliminação mais rápida nas fases iniciais. Essas diferenças colaboram para o menor risco de sonolência residual no dia seguinte<sup>175</sup>.

*Apresentações disponíveis:* O lemborexanto está disponível na forma de comprimidos orais de 5 e 10 mg<sup>175</sup>.

*Avaliação do paciente:* Está indicado para o tratamento da insônia inicial e de manutenção do sono em adultos e idosos. O uso em crianças, adolescentes, mulheres gestantes ou durante a amamentação não é recomendado<sup>175</sup>.

*Planejamento terapêutico:* A dose recomendada é de 5 mg administrada ao deitar-se, com pelo menos sete horas antes do horário planejado para acordar. A dosagem pode ser aumentada para 10 mg com base na resposta clínica e tolerabilidade.

*Desfechos esperados:* Em estudos randomizados, duplos-cegos e controlados por placebo e avaliações objetiva e subjetiva, o lemborexanto 5 e 10 mg forneceu eficácia com sonolência residual mínima na manhã seguinte em participantes adultos e idosos com insônia. Indivíduos tratados com lemborexanto experimentam melhora em todos os parâmetros do sono, isto é, redução da latência

para o início do sono, aumento da eficiência do sono e aumento do TTS, quando comparado ao placebo. Os benefícios são observados na dosagem de 5 e 10 mg desde a primeira semana de utilização e mantidos por 12 meses contínuos de tratamento<sup>176,177</sup>.

Roth e colaboradores avaliaram as mudanças da gravidade da insônia em 949 indivíduos com insônia moderada a grave (pontuação IGI  $\geq 15$ ) tratados por 12 meses com ambas as dosagens de lemborexant. O lemborexant provocou redução da gravidade da insônia (redução  $\geq 7$  pontos no IGI), persistindo ao final da análise por 12 meses, *versus* placebo<sup>178</sup>.

Não existe evidência de insônia rebote ou abstinência após a interrupção ao longo de 12 meses de tratamento. Além disso, não foram registradas mortes ou quedas. Não foram relatados tendência suicida, ideação suicida, comportamento suicida ou comportamento autolesivo com até 12 meses de tratamento<sup>179</sup>.

Em um estudo duplo-cego randomizado com 1.006 participantes com idade de 55 anos ou mais com insônia, Rosenberg e colaboradores observaram que a terapia com lemborexant melhorou significativamente tanto a latência quanto a manutenção do sono comparado objetivamente via PSG com placebo e tratamento de zolpidem de liberação prolongada (6,25 mg). A terapia com lemborexant 5 e 10 mg foi bem tolerada nos idosos e mostra-se eficaz, especialmente na última metade da noite, comparativamente ao placebo. Os benefícios para o início e manutenção do sono foram igualmente observados desde o início do tratamento e mantidos ao longo do tratamento por 30 dias<sup>180</sup>. Ainda em idosos, o uso de lemborexant provocou aumentos significativos na porcentagem de sono de movimento rápido dos olhos (REM) e reduções significativas da linha de base na latência para o sono REM, em comparação com placebo e zolpidem<sup>180</sup>. Tais achados sugerem que o

lemborexanto pode modificar algumas das alterações na arquitetura do sono normalmente observadas em idosos com insônia<sup>181</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* A meia-vida efetiva é de 17-19 horas e atinge o pico de concentração em cerca de uma a três horas. É predominantemente eliminado via metabolismo mediado por CYP3A, e os principais metabólitos são fisiologicamente inativos<sup>175,182</sup>. O uso concomitante com inibidores de CYP3A (itraconazol, claritromicina, fluconazol, verapamil e ranitidina) aumenta a biodisponibilidade, a concentração máxima e risco de reações adversas. O uso concomitante com um indutor do CYP3A (rifampina, carbamazepina e modafinila) diminui a exposição ao lemborexant, o que pode reduzir sua eficácia. A associação com álcool aumenta a concentração máxima e a biodisponibilidade do lemborexant, aumentando o efeito sedativo e reações adversas. O início do sono pode ser retardado se administrado concomitante com refeição ou após uma refeição. A dosagem de 5 mg é recomendada em casos de insuficiência hepática leve e moderada, sendo contraindicado na insuficiência hepática grave.

O lemborexanto de 5 mg e, especialmente, o de 10 mg tiveram um benefício para o tratamento de pacientes com insônia, sendo bem tolerados. Os efeitos adversos são considerados leves e moderados, sendo os mais comuns a sonolência, nasofaringite e cefaleia<sup>176</sup>. A sonolência é a reação adversa mais comumente relatada em 5% ou mais dos pacientes (10% para lemborexanto 10 mg *vs.* 7% para lemborexanto 5 mg e 1% para placebo)<sup>182</sup>.

As reações adversas consideradas pouco frequentes (incidência < 2%) foram paralisia do sono (1,6% e 1,3% para 10 mg e 5 mg, respectivamente) e alucinações hipnagógicas (0,7% e 0,1% dos pacientes que receberam 10 mg e 5 mg, respectivamente), em comparação com nenhum relato dos pacientes que receberam placebo.

Embora raros, foram relatados comportamentos complexos durante o sono com o uso de lemborexanto na dose de 10 mg<sup>182</sup>.

#### **5.2.4 Ressalvas**

(1) Os DORAs compõem uma classe nova de medicamentos não disponíveis no nosso Brasil até o momento, porém com perspectivas de lançamento. (2) Como a maioria dos dados e estudos apresentados nessa diretriz, raríssimos estudos avaliaram pacientes com insônia comórbida. Portanto, deve-se ter cautela ao estender esses resultados para essa população. (3) Interações medicamentosas entre DORAs e antidepressivos podem ocorrer, e o risco de suicídio em pacientes graves não foi bem avaliado. (4) Essa classe de medicamento é contraindicada para o tratamento de insônia em pacientes com narcolepsia.

### **5.3 Agonistas melatoninérgicos**

Os agonistas dos receptores melatoninérgicos, representados no Brasil pela ramelteona, constituem uma classe aprovada para o tratamento da insônia, atuando como um crono-hipnótico.

*Mecanismo de ação:* Agem como promotores do sono, atuando sobre o ciclo sono-vigília por meio do estímulo do receptor de melatonina (MT) MT1 (atenuando o sinal de alerta no núcleo supraquiasmático) e do receptor MT2 (sincronizando o relógio circadiano)<sup>183</sup>. Embora não existam estudos de comparação direta, há evidência de dados experimentais de que a ramelteona é de 3 a 16 vezes mais potente do que melatonina<sup>184</sup>.

*Apresentações disponíveis:* A ramelteona está disponível na forma de comprimido revestido na dose de 8 mg. A ramelteona é

absorvida rapidamente, portanto sua biodisponibilidade baixa é devida ao extenso metabolismo de primeira passagem, sendo o citocromo P450 a maior isoenzima envolvida no metabolismo hepático da ramelteona. A ramelteona é altamente lipofílica e supostamente se distribui rapidamente para os tecidos, incluindo o SNC. Sua meia-vida é de 1 a 2,6 horas.

*Avaliação do paciente:* A ramelteona pode ser indicada para pacientes adultos com insônia inicial.

*Planejamento terapêutico:* A administração recomendada é de um comprimido ao dia, 30 minutos antes de deitar-se (considerando que o paciente deva adotar um padrão de sono regular). O comprimido não deve ser partido e não existe evidência de necessidade de ajuste de doses para casos específicos.

*Desfechos esperados:* Até o momento, existem duas revisões sistemáticas<sup>185,186</sup> (sendo uma delas com metanálise<sup>185</sup>) e diversos estudos randomizados com duração de até 12 meses de tratamento que avaliaram o efeito da ramelteona na insônia<sup>187-198</sup>. Na referida metanálise, Kuriyama e colaboradores<sup>185</sup> reportaram 13 estudos envolvendo mais de 5.800 pacientes com insônia ou sintomas de insônia com duração média de 38 dias de seguimento. A ramelteona foi associada com redução da latência do sono (diferença média ponderada de 4,30 minutos [intervalo de confiança de 95%: 7,01 a 1,58]) e melhorou a qualidade do sono, mas foi não associada com aumento do TTS subjetivo. A ramelteona também foi associada com melhora da latência persistente do sono (tempo desde as luzes apagadas até o primeiro sono com duração de pelo menos 10 minutos), melhora da eficiência do sono e TTS objetivo.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* Quando coadministrada com ramelteona, a fluvoxamina (forte inibidor do CYP1A2) aumentou a concentração e a meia-vida de for-

ma significativa, quando comparada com ramelteona administrada isoladamente. Dessa forma, ramelteona e fluvoxamina não devem ser coadministradas. A ramelteona deve ser administrada com cautela em pacientes que tomam outros inibidores do CYP1A2 (como o ciprofloxacino), além de inibidores do CYP3A4 (como o cetocozazol) e inibidores do CYP2C9 (como o fluconazol).

Esse medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, já que não existem estudos adequados e bem controlados nessas condições. O uso desse medicamento em mulheres que estão amamentando também não é recomendado. Da mesma maneira, não é recomendado o uso de ramelteona em crianças e adolescentes, por falta de estudos focados nessas populações.

Os eventos adversos mais comuns vistos com a ramelteona que tiveram pelo menos uma diferença de incidência de 2% de placebo foram: sonolência (5% vs. 3% placebo), tontura (5% vs. 3% placebo) e fadiga (4% vs. 2% placebo). Embora muito raras, há relatos de reações alérgicas graves como angioedema com o uso da ramelteona.

*Demais considerações:* (1) Toxicidade e potencial de abuso relativamente baixo, quando comparada a outros agentes hipnóticos<sup>199</sup>; (2) evidência de segurança com uso mais prolongado e sem evidência de insônia de rebote em estudos de 12 meses de uso<sup>189</sup>; (3) segurança em pacientes idosos e pacientes com comorbidades como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)<sup>200, 201</sup> e AOS (leve a moderada)<sup>202</sup>, sem piora das respectivas gravidades (incluindo sobre a hipoxemia).

## 5.4 Melatonina

A melatonina endógena (N-acetil-5-metoxitriptamina) é um neuro-hormônio sintetizado principalmente na glândula pineal e co-



nhecido por seus efeitos cronobióticos. A biossíntese da melatonina apresenta um ritmo circadiano, sendo sincronizada pelo ciclo claro/escuro pelos núcleos supraquiasmáticos. Durante a noite, a ausência de luz permite a ativação dos neurônios noradrenérgicos que estimulam a produção de melatonina na glândula pineal. Durante o dia, o estímulo luminoso ativa o trato retino-hipotalâmico, que projeta um sinal inibitório para esses neurônios noradrenérgicos, limitando a produção da molécula. Dessa forma, a melatonina endógena funciona como um marcador da fase escura, sincronizando as funções biológicas com o ciclo dia/noite<sup>203,204</sup>.

A melatonina exógena tem sido comercializada há cerca de 30 anos, sendo um cronobiótico indicado para transtornos do ritmo circadiano<sup>205</sup>. No entanto, a melatonina se tornou, erroneamente, uma das substâncias mais utilizadas no mundo para promover a indução do sono<sup>206</sup>.

*Mecanismo de ação:* A melatonina endógena e a melatonina exógena atuam sobre o ciclo sono-vigília por meio do estímulo do receptor MT1 (atenuando o sinal de alerta no núcleo supraquiasmático) e do receptor MT2 (sincronizando o relógio circadiano)<sup>203,204</sup>.

*Apresentações disponíveis:* A melatonina exógena é comercializada em várias apresentações na forma de comprimidos de liberação imediata (2 mg, 3 mg, 5 mg e 10 mg), comprimidos de uso sublingual (0,21 mg) e gotas (0,21 mg/gota), e a molécula está disponível para formulação em farmácias de manipulação. No Brasil, há liberação para comercialização sob a forma de gotas (0,21 mg/gota e 0,20 mg/6 gotas).

Em formulações orais de liberação imediata, a melatonina exógena atinge a concentração plasmática máxima em cerca de 50 minutos, e sua biodisponibilidade é baixa e variável. O metabolismo é

hepático pelo sistema P450 e a excreção é urinária. A meia-vida é de cerca de 60 minutos (40 minutos a 2 horas)<sup>207,208</sup>.

*Avaliação do paciente:* Não existem evidências consistentes que suportem o uso da melatonina para o tratamento da insônia em adultos jovens saudáveis. Apesar de as evidências não serem robustas, a melatonina pode ser indicada no manejo da insônia em idosos e em crianças com transtorno do espectro autista. A melatonina apresenta eficácia comprovada no manejo de transtornos do ritmo circadiano.

*Planejamento terapêutico:* Não há planejamento terapêutico recomendado para uso da melatonina na insônia crônica em adultos, uma vez que não há eficácia comprovada.

*Desfechos esperados:* Há três revisões sistemáticas<sup>186,209,210</sup> e alguns estudos randomizados recentes que avaliaram o efeito da melatonina na insônia em adultos<sup>211-213</sup>. Os resultados são heterogêneos e variam de efeito na redução da latência do sono<sup>209</sup>, redução da latência do sono apenas em idosos<sup>212</sup>, aumento do TTS na insônia comórbida<sup>186</sup>, redução do despertar precoce<sup>213</sup> até ausência de efetividade<sup>210,211</sup>.

Há evidências que sugerem que a melatonina pode ser eficaz para o tratamento da insônia crônica em crianças com doenças neurológicas, especialmente autismo e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), bem como em idosos. No entanto, ainda é necessária uma avaliação mais abrangente das possíveis consequências a longo prazo<sup>212,214-217</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* A administração de melatonina exógena é considerada bastante segura em relação a potenciais interações medicamentosas, risco de intoxicação, potencial de abuso e ocorrência de efeitos colaterais significativos a curto e médio prazo<sup>206</sup>. Os eventos adversos mais comuns relatados são cefaleia e sonolência<sup>206</sup>.

A melatonina exógena não deve ser utilizada por mulheres grávidas, uma vez que atravessa a barreira placentária e não existem estudos adequados e bem controlados nessas condições. O uso desse medicamento em mulheres que estão amamentando também não é recomendado.

*Ressalvas clínicas:* Como cronobiótico, a melatonina exógena provoca efeito de atraso ou de avanço da fase do ciclo sono-vigília, dependendo do horário em que é administrada. O atraso da fase pode ocorrer se ingerida em torno do término do período habitual de sono e o avanço de fase, quando ingerida três a cinco horas antes do início habitual do sono<sup>218,219</sup>.

*Demais considerações:* Em alguns países, inclusive no Brasil, a melatonina exógena tem sido liberada pelas agências regulatórias como suplemento alimentar e, portanto, não é submetida às mesmas regras de qualidade exigidas dos medicamentos. Em 2017, após o teste de 30 tipos diferentes de melatonina exógena comercializados no Canadá, Erland e Saxena relataram divergências entre as especificações dos rótulos e o conteúdo das formulações: grandes diferenças na quantidade real de melatonina, presença de serotonina em 26% das formulações, adição de extratos herbais e variações de acordo com o lote do mesmo fabricante<sup>220</sup>.

## 5.5 Antidepressivos

O uso de antidepressivos sedativos para tratamento da insônia crônica é generalizado, mas nenhum é aprovado para insônia pela Anvisa, sendo sua prescrição considerada fora de bula e baseada em evidências científicas de ensaios não sistematizados, tornando o poder de generalização de sua eficácia limitado<sup>221,222</sup>. Esse uso de medicamentos não licenciados pode ser motivado pela

preocupação com o uso prolongado de hipnóticos e pela disponibilidade limitada de tratamentos psicológicos. Apesar de os estudos que avaliam o efeito dos antidepressivos nos sintomas de insônia serem em pequeno volume, com amostragem limitada, acompanhamento de curto prazo e limitações de *design*, o perfil de segurança para uso em longo prazo dos antidepressivos os faz serem empiricamente escolhidos em detrimento de outros medicamentos para o tratamento da insônia crônica<sup>221,222</sup>. ECRs de alta qualidade de antidepressivos para tratamento da insônia são necessários. É importante esclarecer que a indicação de uso do antidepressivo sedativo para tratamento da insônia independe da presença de comorbidade psiquiátrica e que as doses utilizadas para essa finalidade são significativamente inferiores às originalmente recomendadas para tratamento da depressão<sup>20,222</sup>.

### **5.5.1 Doxepina**

*Mecanismo de ação:* Antidepressivo tricíclico cujo mecanismo de ação como antidepressivo é bloquear a recaptação de neurotransmissores monoaminérgicos para os terminais pré-sinápticos; tem atividade anticolinérgica e modula o antagonismo dos receptores de histamina (H) H1 e H2<sup>221</sup>. Devido à afinidade muito alta da doxepina pelo receptor H1, é possível garantir seu efeito como antagonista seletivo do receptor H1 quando utilizado em baixas doses e promovendo sua ação hipnótica (1 a 6 mg de doxepina como hipnótico, em comparação com 150 a 300 mg de doxepina como antidepressivo)<sup>221</sup>. Além disso, a doxepina, na realidade, é uma mistura de duas formas químicas, uma das quais (e seus metabólitos ativos) tem meia-vida mais curta (8 a 15 horas) do que a outra, que apresenta a meia-vida longa tradicional dos antidepressivos tricíclicos,

de 24 horas. Do ponto de vista funcional, a mistura dos dois agentes significa que sua administração noturna produz níveis plasmáticos residuais do fármaco substancialmente menores pela manhã, reduzindo, dessa maneira, possíveis efeitos residuais diurnos.

*Apresentações disponíveis:* A doxepina se apresenta disponível no Brasil apenas para manipulação em farmácias registradas mediante prescrição específica. Como se trata de medicamento aprovado pelo FDA para tratamento da insônia, a dose costumeiramente recomendada deve ser a da mesma apresentação industrializada nos Estados Unidos, ou seja, 3 e 6 mg<sup>19,20</sup>.

*Avaliação do paciente:* Devido às características farmacocinéticas, a doxepina pode ser indicada para as diferentes formas de apresentação fenotípica clínica para insônia em adultos, podendo, portanto, ser utilizada em insônias de início de noite, de manutenção e de despertar precoce<sup>19,20,221</sup>. Não há contraindicações específicas para as diferentes faixas etárias, podendo ser também utilizada em adultos com mais de 65 anos<sup>221,223</sup>.

*Planejamento terapêutico:* A dose inicial recomendada é de 3 mg utilizada cerca de 30 minutos antes da hora planejada para iniciar o sono<sup>19,20,221</sup>. Na ausência de resposta nas primeiras semanas, a dose deve ser elevada para 6 mg<sup>221</sup>. A dose terapêutica recomendada para adultos com mais de 65 anos é 3 mg<sup>221</sup>. É interessante sugerir ao paciente que disponibilize cerca de sete horas de sono para evitar sonolência matinal residual, pelo menos nas primeiras noites de tratamento. Infelizmente, não há evidência de estudos, nem diretrizes, de recomendação sobre o tempo de uso para tratamento da insônia crônica. Devido a sua apresentação exclusivamente manipulada para uso no Brasil, características farmacocinéticas serão potencialmente diferentes das encontradas na apresentação industrializada<sup>222</sup> (o  $T_{máx}$  da doxepina ocorre 3,5 horas após a ad-

ministração oral; possui metabolização hepática com eliminação renal de metabólitos inativos; o aparente tempo de meia-vida terminal [ $t_{1/2}$ ] da doxepina é de 15,3 horas).

*Desfechos esperados:* Cinco estudos compararam doxepina com placebo<sup>224-228</sup>, utilizando doses entre 1 e 6 mg, revelando moderada melhora na qualidade subjetiva do sono em relação ao placebo, melhora da eficiência do sono, aumento do TTS e discreto impacto na latência do sono, com respostas melhores na dose de 6 mg<sup>224-228</sup>. A revisão sistemática publicada em 2015 sobre ECRs comparando doxepina com placebo<sup>229</sup> concluiu que a doxepina teve um tamanho de efeito médio, comparada ao placebo, para manutenção e duração do sono, sem resíduo significativo no dia seguinte, sendo considerada segura e eficaz, em particular para insônia de manutenção, para melhorar o sono em avaliações de curto prazo<sup>229</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações, efeitos colaterais e ressalvas:* Em adultos com mais de 65 anos, os efeitos colaterais foram semelhantes aos do placebo e incluem sonolência (8%-9%), náusea (4%-5%) e tontura (2%)<sup>223</sup>. Não há relatos de associação com complexos comportamentos de sono ou comprometimento da memória em pacientes idosos tratados com doxepina<sup>223</sup>. Interações medicamentosas podem ocorrer com indutores e inibidores do citocromo P, considerando que a doxepina é metabolizada por CYP2C19 e CYP2D6. Pacientes com função renal diminuída podem ter retardo na depuração da doxepina, levando à sedação prolongada<sup>223</sup>. Seu uso no terceiro trimestre de gravidez pode aumentar o risco de sintomas de má adaptação no neonato (desconforto respiratório, instabilidade de temperatura, dificuldades na alimentação, hipotonia, tremor, irritabilidade); seu uso durante a amamentação não é recomendado; seu uso em crianças não é recomendado, pois a segurança e a eficácia não foram avaliadas<sup>221,223</sup>. Deve-se ter atenção com o escalonamento

das doses em pacientes com insuficiência hepática ou tendência à retenção urinária<sup>221,223</sup>. Ao contrário de outros antidepressivos tricíclicos, a doxepina não oferece risco de piora de sintomas de síndrome das pernas inquietas ou de distúrbio dos movimentos periódicos dos membros<sup>230</sup>.

*Demais considerações:* (1) Não há evidências que suportem a eficácia em longo prazo (ECRs de até cinco semanas); (2) medicamento seguro, de baixa toxicidade e sem evidências de comportamentos de abuso; (3) considerando os ensaios da doxepina como antidepressivo, é uma medicação usualmente segura em comorbidades clínicas; (4) a doxepina não é recomendada para mulheres gestantes ou em fase de amamentação, assim como para crianças e adolescentes.

### **5.5.2 Agomelatina**

*Mecanismo de ação:* É um antidepressivo cujo mecanismo de ação é sua atuação como agonista nos receptores MT1 e MT2 e antagonistas nos receptores histaminérgicos (H) 5H2C.

*Apresentações disponíveis:* No Brasil a apresentação disponível é de 25 mg (comprimidos revestidos).

*Avaliação do paciente:* Não há ECRs de qualquer natureza metodológica avaliando a agomelatina especificamente no tratamento da insônia sem comorbidades. Algumas publicações avaliam os desfechos sobre qualidade do sono em pacientes com depressão tratados com agomelatina<sup>221,231,232</sup>, portanto não há recomendações específicas para avaliação de pacientes com insônia em tratamento com agomelatina.

*Planejamento terapêutico:* Para o tratamento da depressão com agomelatina, deve ser recomendada a dose inicial de 25 mg ao deitar-se, com planejamento de aumento de dose para 50 mg ao deitar-se após quatro semanas, na persistência dos sintomas depressivos.

*Desfechos esperados:* Um estudo randomizado controlado, duplo-cego, de 24 semanas, avaliando a eficácia de agomelatina e escitalopram na depressão e percepções subjetivas sobre o sono em pacientes com depressão maior, relatou uma medida subjetiva de melhora da latência do início do sono, mas não encontrou diferenças entre escitalopram e agomelatina em relação à latência do sono em 12 e 24 semanas<sup>232</sup>. Uma revisão que reuniu os resultados de três estudos randomizados comparando agomelatina aos antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de serotonina ou venlafaxina estabeleceu que a agomelatina aumenta o sono de ondas lentas, melhora a eficiência do sono em pacientes com transtorno depressivo maior, enquanto não altera a quantidade ou latência do sono REM<sup>233</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações, efeitos colaterais e ressalvas:* A agomelatina é metabolizada pelo citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) e pelo CYP2C9/19 (10%). Outros medicamentos que interagem com essas isoenzimas podem diminuir ou aumentar a biodisponibilidade da agomelatina. Não se deve utilizar agomelatina em associação com outros medicamentos como fluvoxamina, estrogênios e ciprofloxacino, pois eles podem modificar seu nível sérico, assim como com propranolol e tabagismo exagerado<sup>223</sup>. Na dose de 25 mg, a média da concentração máxima foi de cerca de 4 a 13 vezes mais alta para pacientes com idade  $\geq 75$  anos, quando comparados a pacientes com idade  $< 75$  anos. Esse medicamento é contraindicado na presença de insuficiência hepática com transaminases superiores a três vezes o limite superior do intervalo normal, assim como em crianças e adolescentes. A agomelatina deve ser evitada na gestação e na amamentação.

*Demais considerações:* Quando utilizada no tratamento da depressão maior, a agomelatina pode melhorar parâmetros subjetivos e objetivos do sono, quando comparada a outros antidepressivos.



### 5.5.3 Trazodona

*Mecanismo de ação:* O efeito da trazodona como um hipnótico é atribuível à sua atividade anti-histamínica moderada no receptor H1, seu agonismo parcial no receptor de hidroxitriptamina (HT) 5HT1A<sup>233</sup>. Como antidepressivo, ela promove antagonismo dos receptores 5HT1C e 5HT2 e antagonismo do receptor  $\alpha$ 1-adrenérgico pós-sináptico<sup>221,233</sup>. Também exerce inibição de recaptação relativamente fraca, embora específica, com atuação no transportador 5-HT. Assim, a trazodona é classificada como antagonista de serotonina 2A/2C e inibidor da recaptação de serotonina. Doses de trazodona inferiores às aquelas efetivas para a ação antidepressiva costumam ser usadas para o tratamento efetivo da insônia. As doses baixas exploram as ações poderosas da trazodona como antagonista de 5HT2A, assim como suas propriedades como antagonista dos receptores de histamina H1 e  $\alpha$ 1-adrenérgicas, mas não exploram adequadamente suas propriedades de inibição do transportador de serotonina ou dos receptores 5HT2C, que são mais fracas<sup>221,231</sup>.

*Apresentações disponíveis:* A trazodona se encontra disponível em apresentações de 50 e 100 mg de liberação imediata e de 150 e 300 mg de liberação prolongada. É importante ressaltar que as apresentações de liberação prolongada minimizam o efeito sedativo conhecido do medicamento<sup>221,231</sup>.

*Avaliação do paciente:* Considerando a característica farmacocinética da trazodona de liberação imediata, ela pode ser recomendada para tratamento das diferentes apresentações clínicas da insônia crônica: insônia de início de noite, de manutenção e de despertar precoce<sup>79,221,234,235</sup>. Não é recomendada para uso em menores de 18 anos, pois a segurança e a eficácia não foram determinadas. Pode ser utilizada em adultos com mais de 65 anos, porém com doses menores<sup>221,231</sup>.

*Planejamento terapêutico:* As doses terapêuticas da trazodona recomendadas para tratamento da insônia se encontram no intervalo entre 50 e 100 mg tomadas próximo ao deitar-se, com intervalo ampliado de doses entre 25 e 150 mg ao deitar-se<sup>221,231,234,235</sup>. O horário de uso da trazodona para insônia de início de noite deve ser individualizado, em geral entre 30 e 90 minutos antes de deitar-se. A meia-vida da trazodona é de aproximadamente sete horas após a administração oral e apresenta farmacocinética linear, dentro da faixa de dosagem de 50-150 mg/dia<sup>231</sup>. Sua absorção é irregular em indivíduos em jejum, mas melhora se é ela utilizada após alimentação, embora não existam diferenças observadas na quantidade total de trazodona absorvida com e sem comida: seus valores de biodisponibilidade<sup>231</sup>. É metabolizada principalmente pela enzima hepática CYP3A4, e a inibição dessa enzima por outras drogas leva a níveis sanguíneos elevados de trazodona<sup>231</sup>.

*Desfechos esperados:* Uma quantidade relevante de ECRs está disponível avaliando a trazodona no tratamento da insônia, comparada com placebo ou com outros medicamentos hipnóticos, assim como com a TCC-I<sup>79,234,235</sup>. Metanálise publicada em 2018<sup>234</sup> avaliou especificamente o papel da trazodona no tratamento da insônia em estudos randomizados controlados por placebo e incluiu sete estudos envolvendo 429 pacientes. Os pacientes recebendo trazodona perceberam melhor qualidade subjetiva do sono do que aqueles que receberam placebo<sup>234</sup>, além de uma redução significativa com a trazodona em números de despertares ao longo da noite, em comparação com o placebo, com diferenças não significativas encontradas para latência do sono ou no TTS entre a trazodona e o placebo<sup>234</sup>. Uma revisão sistemática e metanálise publicada em 2022 avaliou o efeito da trazodona sobre achados objetivos pela PSG em pacientes tratados para insônia, com 11 estudos incluídos avaliando um total

de 466 pacientes<sup>235</sup>. Comparado com o grupo controle, o grupo da trazodona aumentou significativamente o TTS e o estágio 3 (sono NREM), diminuindo significativamente a latência para o início do sono, o tempo de estágio 1 (sono NREM), o número de despertares e o WASO<sup>235</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações, efeitos colaterais e ressalvas:* Há relatos de alterações nos exames de coagulação em pacientes recebendo varfarina e trazodona<sup>231,236</sup>. O uso concomitante de anti-hipertensivos pode causar queda importante da pressão arterial. Há relatos da ocorrência de aumento nas concentrações de digoxina e fenitoína no sangue de pacientes que recebem trazodona juntamente com um desses medicamentos<sup>231,236</sup>. Não é recomendada para pacientes em fase de recuperação de um infarto do miocárdio<sup>231,236</sup>. A trazodona está associada à ocorrência de priapismo (ereções prolongadas ou de duração inadequada)<sup>221,231,236</sup>, com risco de ocorrência em 1 a cada 6.000 pacientes tratados com a trazodona<sup>231,236</sup>.

*Demais considerações:* (1) A trazodona deve ser considerada no tratamento da comorbidade entre insônia e AOS, devido ao seu perfil de segurança<sup>235</sup>; (2) a trazodona não é recomendada para mulheres gestantes ou em fase de amamentação, assim como para crianças e adolescentes.

#### **5.5.4 Amitriptilina**

*Mecanismo de ação:* A amitriptilina é comumente utilizada *off-label* para a insônia por conta das suas propriedades sedativas. Assim como os outros antidepressivos tricíclicos, tem como mecanismo de ação antidepressivo o bloqueio das bombas de recaptção dos neurotransmissores serotonina e noradrenalina. As propriedades sedativas

são causadas pelo antagonismo sobre os receptores muscarínico-colinérgicos, alfa-1-adrenérgicos e histaminérgicos, estando presentes em doses baixas como 10 mg. Já o efeito antidepressivo demanda doses superiores a 75 mg/dia para o recrutamento dos receptores serotoninérgicos e noradrenérgicos<sup>237</sup>.

*Apresentações disponíveis:* A amitriptilina é comercializada na forma de comprimidos de 10, 25 e 75 mg.

*Avaliação do paciente:* Não há ECRs avaliando a amitriptilina especificamente no tratamento da insônia sem comorbidades, portanto não há recomendações específicas para avaliação de pacientes com insônia em tratamento com amitriptilina.

*Desfechos esperados:* Não há revisões sistemáticas, metanálise ou estudos randomizados que avaliaram especificamente o efeito da amitriptilina na insônia sem comorbidades psiquiátricas. Estudos com investigação objetiva com PSG realizados em pacientes com depressão maior submetidos a tratamento com amitriptilina evidenciam redução na latência do sono, redução dos despertares noturnos e aumento na eficiência do sono<sup>238-240</sup>. É importante ressaltar que os antidepressivos tricíclicos levam à supressão do sono REM e estão associados ao desencadeamento ou agravamento de movimentos periódicos de membros, síndrome das pernas inquietas e distúrbio comportamental do sono REM<sup>237</sup>. Considerando suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o efeito sedativo da amitriptilina ocorre com doses consideradas subterapêuticas para depressão, em torno de 25 e 25 mg, utilizadas próximo à hora pretendida para dormir.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* A amitriptilina é metabolizada no fígado pelas enzimas do citocromo P450 2D6. O uso combinado da amitriptilina com outros depressores do sistema nervoso aumenta o risco

de sedação a ataxia. Contraceptivos orais, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, antipsicóticos e ácido acetilsalicílico aumentam os níveis séricos da amitriptilina. O uso com medicamentos que prologam o intervalo QT deve ser evitado, pelo efeito sinérgico da amitriptilina nessa condição. Os principais efeitos colaterais da amitriptilina são: boca seca, constipação intestinal, aumento do apetite, hipotensão postural, sedação, tontura, visão borrada, redução do desejo sexual, déficit cognitivo, anormalidades da condução cardíaca, redução do limiar convulsivo e visão borrada. A amitriptilina é contraindicada para pacientes com infarto agudo do miocárdio recente, distúrbios da condução cardíaca, prostatismo ou retenção urinária, íleo paralítico, glaucoma de ângulo fechado e uso concomitante de inibidor da monoaminoxidase. O uso na gestação deve ser evitado no primeiro trimestre e em casos de depressão grave, sendo necessário avaliar o risco benefício. O uso durante a amamentação é seguro.

*Demais considerações:* (1) Devido à evidência de que o tratamento antidepressivo com amitriptilina promove redução na latência do sono, redução dos despertares noturnos e aumento na eficiência do sono, ela também poderá ser útil no tratamento da insônia, em condições *off-label*, na ausência de acesso a outras opções farmacológicas com evidências científicas robustas.

### **5.5.5 Mirtazapina**

*Mecanismo de ação:* A mirtazapina é um antidepressivo antagonista dos autorreceptores alfa-2-noradrenérgicos pré-sinápticos e dos heterorreceptores alfa-2-serotoninérgicos, atuando na desinibição da liberação sináptica de noradrenalina e serotonina. Além do estímulo à liberação de serotonina e noradrenalina, a mirtazapina é

um antagonista dos receptores pós-sinápticos 5HT<sub>2A</sub> e H<sub>1</sub>, efeitos associados ao aumento do sono de ondas lentas e à sedação, respectivamente<sup>241</sup>. As doses antidepressivas variam de 30 a 60 mg/dia, e o efeito sedativo é mais pronunciado com doses mais baixas (7,5-15 mg), e doses superiores a 30 mg são menos sedativas pelo maior efeito noradrenérgico. Sua meia-vida varia de 20 a 40 horas, podendo causar sedação residual<sup>241,242</sup>.

*Apresentações disponíveis:* Comprimidos revestidos e orodispersíveis de 15, 30 e 45 mg.

*Avaliação do paciente:* Não há ECRs avaliando a mirtazapina especificamente no tratamento da insônia sem comorbidades, portanto não há recomendações específicas para avaliação de pacientes com insônia em tratamento com mirtazapina.

*Desfechos esperados:* Em um ECR, duplo-cego, controlado por placebo, com voluntários saudáveis, os efeitos da mirtazapina 7,5 mg e da quetiapina 50 mg foram avaliados comparativamente, tanto no sono normal quanto no sono perturbado por estresse acústico (ruído de trânsito) como modelo para insônia transitória<sup>243</sup>. Sob estresse acústico, tanto a mirtazapina quanto a quetiapina aumentaram o TTS em meia hora e reduziram o número de despertares em 35%-40% em comparação ao placebo. Enquanto a quetiapina aumentou especificamente a duração do estágio N<sub>2</sub>, a mirtazapina aumentou principalmente o estágio N<sub>3</sub>. Os indivíduos relataram que tanto a mirtazapina quanto a quetiapina facilitaram o adormecimento e melhoraram a qualidade do sono. Ambas as drogas causaram sonolência diurna e diminuíram a atenção sustentada<sup>243</sup>. Estudos com amostras clínicas de pacientes deprimidos em uso de mirtazapina evidenciam incremento do sono, com redução da latência, aumento do TTS, redução dos despertares, aumento da eficiência e aumento do sono de ondas lentas<sup>244-246</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* A mirtazapina é substrato das enzimas do citocromo P450 1A2, 2D6 e 3A4 e inibe fracamente 1A2 e 3A4. A sedação é aumentada quando a mirtazapina é utilizada em associação com outros depressores do SNC. A combinação de mirtazapina com outros antidepressivos como inibidores seletivos da recaptção de serotonina deve ser evitada, pelo risco de síndrome serotoninérgica. A mirtazapina pode promover aumento do apetite, elevação dos níveis de colesterol triglicérides e das enzimas hepáticas, além de boca seca, constipação, sedação excessiva, tontura, pesadelos, sonhos vívidos e síndrome das pernas inquietas.

*Demais considerações:* Considerando a presença de pequenos estudos, em particular com evidência de que o tratamento antidepressivo com mirtazapina promove melhora de diferentes parâmetros do sono em pacientes com insônia comórbida, ela também poderá ser útil no tratamento da insônia, em condições *off-label*, na ausência de acesso a outras opções farmacológicas com evidências científicas robustas. A meia-vida de eliminação longa pode causar sonolência residual com déficit cognitivo e motor. Deve ser evitada em pacientes com distúrbios metabólicos, pelo risco potencial de ganho de peso.

## **5.6 Antipsicóticos**

Os antipsicóticos, tanto os típicos como os atípicos, diferem quanto à afinidade pelos receptores e ao predomínio de ação em diferentes vias como a nigroestriatal, mesolímbica, mesocortical e tuberoinfundibular. Assim, pode-se compreender os variados perfis de efeitos adversos como sedação, hipotensão, sintomas extrapiramidais, distonia, hiperprolactinemia, entre outros, os quais

devem ser considerados ao se prescreverem medicamentos dessa classe. Os fenotiazínicos, como a clorpromazina e a levomepromazina, tendem a provocar sedação como efeito adverso, mas isso não é suficiente para indicá-los para tratamento da insônia, na ausência de evidência científica que promova esse suporte<sup>19,20,247</sup>. Considerando os antipsicóticos atípicos, metanálise publicada em 2023 avaliou oito ECRs controlados sobre o impacto do uso dessa classe de medicamentos sobre o sono durante o tratamento de esquizofrenia<sup>247</sup>. Os achados apontam que, entre os antipsicóticos utilizados, a olanzapina, a quetiapina, a risperidona e a ziprasidona foram associadas a aumento significativo dos sintomas de insônia, concluindo-se que a clozapina está menos associada à insônia, em comparação com outros antipsicóticos<sup>247</sup>. Em consensos e diretrizes para tratamento da insônia sem comorbidades psiquiátricas, poucos estudos são disponíveis avaliando o uso de antipsicóticos, limitando as orientações por escassez de dados<sup>19,20,128</sup>. Nos últimos anos, houve um aumento dos estudos avaliando o efeito da quetiapina no sono e seu possível papel no tratamento da insônia<sup>243,248-250</sup>, motivo pelo qual discutiremos, a seguir, essa medicação e seu papel no tratamento da insônia.

### **5.6.1 Quetiapina**

*Mecanismo de ação:* Possui alta afinidade pelos receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Em relação a receptores de dopamina, tem afinidade relativamente menor pelos receptores D<sub>2</sub> e D<sub>1</sub>, se comparada a agentes antipsicóticos padrão, e alta afinidade pelos receptores D<sub>4</sub>. Apresenta afinidade por receptores histaminérgicos e  $\alpha$ <sub>1</sub>-adrenérgicos, e afinidade mais baixa por receptores  $\alpha$ <sub>2</sub> adrenérgicos e receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>. A quetiapina se assemelha a outros antipsicóticos de segunda geração,



mas tem a particularidade de possuir afinidades por diferentes receptores do SNC de um modo dose-dependente. Doses baixas possuem predomínio de ação em receptores H1,  $\alpha$ 1-adrenérgicos e  $\alpha$ 2-adrenérgicos, mediando ação sedativa. Em doses intermediárias e altas doses, adiciona-se a afinidade por receptores serotoninérgicos (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C) e receptores de dopamina D2, propiciando estabilização do humor e da ansiedade e melhora da psicose<sup>251</sup>.

*Apresentações disponíveis:* A quetiapina está disponível na forma de comprimido de liberação imediata nas doses de 25, 100, 200 e 300 mg e em comprimidos de liberação prolongada nas doses de 50, 200 e 300 mg.

*Avaliação do paciente:* Devido às características farmacocinéticas, a quetiapina poderia ser indicada para as diferentes formas de apresentação de insônia em adultos, podendo, portanto, ser utilizada em insônias de início de noite, de manutenção e de despertar precoce<sup>19,128,248,250</sup>. E, pelo seu perfil de efeitos adversos, sua prescrição em adultos com mais de 65 anos deve ser evitada ou realizada de forma mais cuidadosa<sup>128,250</sup>. Contudo, é preciso alertar de que há evidente necessidade de ampliar estudos para seu uso como tratamento da insônia sem comorbidade psiquiátrica<sup>249,252</sup>, sendo necessários mais estudos de avaliação de perfil de segurança dos efeitos adversos com o uso de doses baixas de quetiapina em longo prazo<sup>252</sup>.

*Planejamento terapêutico:* A administração possivelmente recomendada para tratamento da insônia é de uma vez ao dia, próximo ao horário de deitar-se, sendo a dose recomendada entre 25 e 100 mg/dia<sup>243,248-250</sup>. Após a administração oral, ocorre absorção rápida, atingindo pico de concentração sérica 1,2 a 1,8 hora, não sendo sua biodisponibilidade afetada de forma significativa pela ingestão de alimentos. É metabolizada no fígado pelo CYP3A4 e sua meia-vida

de eliminação é de cerca de 6-7 horas. A eliminação ocorre pelas vias renal (73%) e fecal (27%).

*Desfechos esperados:* A quetiapina é aprovada pelo FDA para tratamento da esquizofrenia e episódio maníaco e adjuvante no tratamento do episódio depressivo maior. A quetiapina tem sido utilizada, em prescrição *off-label*, para tratamento da insônia, e estudos vêm sendo realizados buscando avaliar a eficácia do tratamento e o impacto no sono<sup>243,248,249</sup>. Em 2010 foi publicado um ECR que avaliou o uso de quetiapina na dose de 25 mg à noite para tratamento da insônia primária<sup>250</sup>. Nesse estudo não foi identificada diferença estatisticamente significativa em parâmetros do sono como o TTS e latência do sono em relação ao grupo placebo<sup>250</sup>; desde então, outros estudos foram desenvolvidos. Revisão publicada em 2009 sugeriu que a quetiapina pode reduzir a latência para início do sono e melhorar o TTS e a eficiência de sono em pacientes com transtornos psiquiátricos, mas ainda são achados insuficientes para propô-la como opção farmacológica no tratamento da insônia sem comorbidade psiquiátrica<sup>248</sup>. Resultados de metanálise publicada em 2023 apontam que a quetiapina, em doses inferiores às utilizadas no tratamento da esquizofrenia ou episódios maníacos agudos, mostrou-se eficaz no manejo da insônia<sup>249</sup>. No entanto, os autores ressaltam que a eficácia e a segurança a longo prazo precisam ser investigadas, sobretudo em grupos de pacientes sem transtornos psiquiátricos<sup>249</sup>. De acordo com a metanálise, são recomendadas doses variando de 50-150 mg/dia, particularmente para sintomas de insônia em comorbidade com transtorno de ansiedade generalizada e episódio depressivo maior<sup>249</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* Comparada com outras medicações da mesma classe de antipsicóticos, a quetiapina é menos associada a distonia e sintomas extrapira-

midais, mas pode promover ganho de peso, síndrome metabólica e prolongamento do intervalo QT<sup>252</sup>. É recomendado monitorar, em pacientes que fazem seu uso, o índice de massa corporal, peso, pressão arterial, glicemia em jejum e perfil lipídico antes de se iniciar o tratamento e seguir o controle regularmente<sup>251</sup>. Durante a administração concomitante de fármacos inibidores potentes da CYP3A4 (como antifúngicos azóis, antibióticos macrolídeos e inibidores de protease), as concentrações plasmáticas deles podem estar significativamente aumentadas, conforme observado em pacientes nos estudos clínicos<sup>252</sup>. Dados de segurança de longo prazo de tratamento com quetiapina não estão disponíveis para crianças e adolescentes<sup>252</sup>.

*Demais considerações:* (1) Apesar do acréscimo de estudos (citados e recentemente desenvolvidos), são necessárias outras pesquisas com maior número de indivíduos avaliando o efeito da continuidade do tratamento e o perfil de resposta também na insônia sem comorbidade; (2) é necessário sempre ponderar os riscos associados aos efeitos adversos ao prescrever o antipsicótico para outras finalidades; (3) a segurança e a eficácia de quetiapina não foram estabelecidas para crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade); (4) a segurança e a eficácia de quetiapina durante a gestação humana não foram estabelecidas; (5) existem relatos sobre a excreção de quetiapina no leite materno durante o período de amamentação, no entanto o nível de excreção não foi consistentemente detectável em baixas doses, como as utilizadas para tratamento da insônia. Contudo, segundo registros em bula das indústrias fabricantes, as mulheres que estiverem amamentando devem ser aconselhadas a evitar a amamentação enquanto fazem uso de quetiapina. Ainda assim, o Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde do Governo Federal do Brasil, em sua publicação sobre

Amamentação e Uso de Medicamentos e Outras Substâncias<sup>253</sup>, afirma que o uso de quetiapina é compatível com a lactação, devendo ser uma decisão do médico prescritor, diante da avaliação de risco-benefício.

## 5.7 Anticrises epiléticas

Os medicamentos anticrise, previamente chamados de drogas antiepiléticas ou anticonvulsivantes, incluídos neste artigo foram gabapentina e pregabalina.

### 5.7.1 Gabapentina

A gabapentina é uma medicação anticrise descoberta nos anos 1970 e, atualmente, aprovada pela Anvisa para o tratamento de dor neuropática em adultos e como monoterapia ou terapia adjuvante para epilepsia com crises focais, com e sem generalização secundária, em pacientes pediátricos a partir dos 12 anos e adultos. Além das indicações acima, a FDA inclui o tratamento da neuralgia pós-herpética e da síndrome das pernas inquietas moderada a severa.

*Mecanismo de ação:* A gabapentina tem estrutura análoga à do neurotransmissor inibitório GABA e, embora seu mecanismo de ação não seja totalmente compreendido, inibe a ação das subunidades alfa-2-delta dos canais de cálcio voltagem-dependentes, inibindo as correntes de cálcio e diminuindo a excitabilidade neuronal.

*Desfechos esperados:* Dois estudos sobre a eficácia da gabapentina foram incluídos nesta revisão, ambos com qualidade de evidência baixa. Um estudo clínico aberto, sem grupo controle, estudou 18 pacientes com insônia crônica que usaram gabapentina na dose de 200 a 900 mg à noite (média de 540 mg, sendo a dose na maio-

ria dos pacientes de 600 mg) durante 28 dias. Nesse estudo, houve melhoria da eficiência do sono, diminuição da vigília após o início do sono e aumento de N3 e diminuição do índice de despertar, medidos pela PSG, quando comparados aos dados pré-tratamento, no entanto as alterações não tiveram significância estatística. Houve melhora significativa do PSQI após o início do tratamento<sup>254</sup>.

Um segundo estudo do tipo randomizado duplo-cego avaliou 237 adultos (placebo: n = 115; gabapentina: n = 122) com insônia transitória, definida como pelo menos uma noite de dificuldade para iniciar ou manter o sono no mês anterior ao estudo. Esse estudo, com a dose de 250 mg de gabapentina ministrada durante 28 dias às 17 horas (cerca de cinco horas em média antes do horário habitual de dormir), mostrou, por meio estudo com PSG nos dias 1 e 28, uma diminuição significativa do WASO, além de aumento do TTS. Os efeitos residuais durante o dia seguinte ao uso não foram estatisticamente significativos. Os autores concluíram que gabapentina 250 mg usada em média cinco horas antes do horário habitual de dormir pode melhorar a manutenção e a qualidade do sono em pacientes com insônia transitória<sup>255</sup>.

### **5.7.2 Pregabalina**

A pregabalina é aprovada pela Anvisa para o tratamento de dor neuropática, como adjuvante no controle de crises epiléticas de início focal com ou sem generalização secundária, transtorno de ansiedade generalizada e fibromialgia em adultos.

*Mecanismo de ação:* A pregabalina é um enantiômero análogo ao GABA com mecanismo de ação semelhante ao da gabapentina. Não há, até o momento, ECRs com essa medicação voltados ao estudo específico da insônia crônica.

*Desfechos esperados:* Não há estudos controlados da pregabalina para insônia crônica. Uma revisão sistemática sobre gabapentina e pregabalina, também chamadas de alfa-delta ligantes ou gabapentinoides, para transtorno bipolar, ansiedade generalizada e insônia mostrou resultados inconclusivos em relação aos desfechos para insônia. Essa revisão mostra que alfa-delta ligantes parecem melhorar o sono em pacientes com insônia associada a condições clínicas como ansiedade e dor neuropática, no entanto não está claro se a melhora ocorre por efeito direto ou indireto sobre o sono. Há evidências moderadas da eficácia dos gabapentinoides em estados de ansiedade e evidências mínimas no transtorno bipolar e na insônia<sup>256</sup>.

## 5.8 Canabinoides

Os canabinoides são compostos encontrados na *Cannabis sp.* Desde 2019, a Anvisa permite o registro, a importação, a comercialização e a prescrição no território nacional de produtos derivados da cannabis.

*Mecanismo de ação:* Há cerca de 100 fitocanabinoides presentes na *Cannabis sp.* Estudos pré-clínicos e clínicos foram feitos apenas com o canadibiol (CBD) e o delta-9-tetra-hidrocanabinol (THC). Portanto, não sabemos sobre a ação de outros canabinoides sobre o sono humano, além desses dois acima descritos. Observamos que o CBD tem ação bifásica; com doses menores, temos um efeito promotor no alerta e com doses maiores, efeito sedativo, enquanto a administração aguda de THC reduz a latência do sono e a administração crônica aumenta a fragmentação do sono e o WASO e promove redução provável do sono REM.

*Apresentações disponíveis:* Atualmente há cerca de 18 canabinoides aprovados (Anvisa – Resolução da Diretoria Colegiada nº 327/2019 e nº 335/2020). Os canabinoides existentes no Brasil apre-

sentam diversas apresentações: CBD isolado (20 a 200 mg/mL), extratos contendo CBD/THC (0,2% ou 0,24% de THC) ou extratos de cannabis contendo canabinoides medicinais sem especificações.

*Avaliação do paciente:* Não há diretrizes científicas ainda que indiquem o uso dos canabinoides no tratamento da insônia com ou sem comorbidade.

*Planejamento terapêutico:* Não há estudos até o momento de eficácia e segurança de qualidade que orientem a posologia.

*Desfechos esperados:* Até o momento, existem três revisões sistemáticas com metanálise e alguns estudos randomizados com duração de até oito semanas de tratamento que avaliaram o efeito dos canabinoides na insônia<sup>257-260</sup>. Em uma metanálise com 219 pacientes adultos com insônia, sendo avaliados desfechos objetivos (PSG ou actigrafia) e subjetivos, foi demonstrado que o uso de extratos de canabinoides, CBD e THC-análogos, melhorou a qualidade de sono pelo PSQI em até oito semanas<sup>259</sup>. Em outra metanálise com mais de 5.000 pacientes, foi avaliado o impacto dos diferentes canabinoides em pacientes com queixas de sono sob diversas condições médicas. Observou-se que uma discreta proporção de pacientes reportou melhora nas queixas de sono, em comparação com o placebo, após o uso de canabinoides, especialmente no subgrupo de paciente “sem câncer”<sup>257</sup>. Nesses estudos acima descritos, não sabemos se a melhora da insônia decorre dos efeitos ansiolíticos (CBD) e analgésicos ( $\Delta$ 9-THC) ou de um efeito direto em vias promotoras que regulam o sono no SNC. Há ainda outros estudos em curso (por exemplo: NCT05344170, NCT05041647, NCT05237037 – <https://clinicaltrials.gov/>) que poderão colaborar para uma melhora da evidência nos próximos anos<sup>261</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* Pequenos estudos clínicos de segurança foram realizados apenas com CBD e extratos de CBD/THC<sup>262</sup>. O CBD e o  $\Delta$ 9-THC são metabolizados no fígado e usam a via do citocromo P450, podendo ter interações

medicamentosas com diversos medicamentos que utilizam a mesma via, assim como em pacientes com insuficiência hepática. O uso concomitante do CBD com o valproato aumenta os níveis de transaminases e o risco de hepatotoxicidade, assim como com o clobazam (em que há interação recíproca). O CBD inibe a enzima responsável pela sua degradação, aumentando em duas vezes a sua meia-vida. O uso de CBD está associado com a presença de eventos adversos frequentes, embora leves a moderados, e autolimitados, como sedação, epigastralgia, diarreia e aumento das transaminases. Já o uso de THC induz a efeitos pleiotrópicos conhecidos, como sedação em pequenas doses, euforia e até surtos psicóticos com doses elevadas, podendo levar a abuso e abstinência, inclusive. Em relação a outros fitocannabinoides e canabinoides sintéticos, não conhecemos seus mecanismos de ação, bem como as interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais.

## 5.9 Fitoterápicos

### 5.9.1 Valeriana (*Valeriana officinalis*)

*Mecanismo de ação:* O mecanismo de ação mais plausível da valeriana envolve um papel agonista de receptores GABA-A, provavelmente devido ao conteúdo relativamente alto do próprio GABA em extratos de valeriana<sup>263</sup>. Pesquisas recentes também apontam para a atividade do receptor de adenosina como o principal contribuinte de seus efeitos relaxantes e indutores do sono.

*Apresentações disponíveis:* Pode ser encontrada em cápsulas ou comprimidos contendo extratos de valeriana (50 a 100 mg) ou manipulada.

*Avaliação do paciente:* Não há diretrizes científicas ainda que indiquem o uso da valeriana no tratamento da insônia ou da insônia comórbida.



*Planejamento terapêutico:* A administração sugerida em bula é de 50 a 300 mg com extrato padronizado de valeriana, 30 a 60 minutos antes do horário previsto para dormir. O comprimido não deve ser partido e não existe evidência de necessidade de ajuste de doses para casos específicos.

*Desfechos esperados:* Em uma revisão sistemática com metanálise, foram demonstrados efeitos inconsistentes da valeriana, possivelmente devido à irregularidade e à variabilidade na qualidade dos extratos utilizados. Adicionalmente, não foram observados eventos adversos significativos nas populações avaliadas<sup>264,265</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* Não foram observados efeitos residuais e eventos adversos graves significativos com a valeriana; também não foi observada a presença de insônia rebote após sua descontinuação. Produtos herbais ou fitoterápicos não devem ser utilizados por mulheres grávidas ou lactantes, já que não existem estudos adequados e bem controlados de segurança e toxicidade nessas condições.

### **5.9.2 Passiflora (*Passiflora incarnata* Linnaeus)**

*Mecanismo de ação:* Possivelmente o extrato de passiflora exerce seu efeito sedativo modulando a atividade gabaérgica.

*Apresentações disponíveis:* Pode ser encontrada em cápsulas ou comprimidos contendo extratos secos de passiflora em quantidades variáveis e com diferentes concentrações de flavanoides ou manipulada. Há também formas líquidas em diferentes formulações.

*Avaliação do paciente:* Não há diretrizes científicas ainda que indiquem o uso da passiflora no tratamento da insônia ou da insônia comórbida.

*Planejamento terapêutico:* Não há diretrizes científicas que orientem o planejamento terapêutico da passiflora.

*Desfechos esperados:* Há um ECR, duplo-cego, controlado por placebo que demonstrou o aumento do TTS na PSG em pacientes com insônia em uso de passiflora durante duas semanas<sup>266</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* Possivelmente a passiflora potencializa o efeito dos barbitúricos, sendo desaconselhado o uso concomitante. Estudos, ainda inconclusivos, sugerem uma interação com medicações cumarínicas, como a varfarina, sendo desaconselhado o uso concomitante.

### **5.9.3 Camomila (*Matricaria recutita*)**

*Mecanismo de ação:* Possivelmente o extrato de camomila exerce seu efeito sedativo modulando a atividade gabaérgica.

*Apresentações disponíveis:* Não há formulações disponíveis na forma de cápsulas, comprimidos ou líquido no Brasil.

*Avaliação do paciente:* Não há diretrizes científicas ainda que indiquem o uso da camomila no tratamento da insônia ou da insônia comórbida.

*Planejamento terapêutico:* Não há diretrizes científicas que orientem o planejamento terapêutico da camomila.

*Desfechos esperados:* Em um ECR controlado por placebo realizado com a camomila, não foram observados efeitos significativos, quando comparada ao placebo<sup>267</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* A camomila não apresentou maior número de eventos adversos que o placebo no ECR acima descrito.

### **5.9.4 Ashwagandha (*Withania somnifera* L. Dunal)**

*Mecanismo de ação:* Possivelmente o extrato de ashwagandha exerce seu efeito sedativo modulando a atividade gabaérgica.

*Apresentações disponíveis:* Pode ser manipulada na forma de cápsulas do extrato da raiz de ashwagandha na dose de 300 mg.

*Avaliação do paciente:* Não há diretrizes científicas ainda que indiquem o uso da ashwagandha no tratamento dos transtornos de insônia ou da insônia comórbida.

*Planejamento terapêutico:* Não há recomendação para uso do extrato de ashwagandha no tratamento na insônia.

*Desfechos esperados:* Um ECR, duplo-cego, controlado por placebo, demonstrou o efeito da ashwagandha no tratamento da insônia. Houve melhora nos parâmetros da actigrafia (TTS, latência de sono, eficiência de sono e WASO), da qualidade de sono e dos escores de ansiedade<sup>268</sup>.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* Não são descritos efeitos adversos significativos com uso do extrato de ashwagandha.

### **5.9.5 Mulungu (*Erythrina mulungu*)**

*Mecanismo de ação:* Não existe descrição do mecanismo de ação do mulungu.

*Apresentações disponíveis:* Pode ser manipulado na forma de cápsulas do extrato da casca de *Erythrina mulungu* em doses variadas, sendo mais comum a de 200 mg.

*Avaliação do paciente:* Não há diretrizes científicas ainda que indiquem o uso de mulungu no tratamento da insônia ou da insônia comórbida.

*Planejamento terapêutico:* Não há estudos que sugiram planejamento terapêutico.

*Desfechos esperados:* Não há estudos que tenham avaliado o efeito do mulungu sobre qualquer desfecho relacionado ao sono.

*Interações medicamentosas, contraindicações e efeitos colaterais:* Não são descritos efeitos adversos significativos com uso do extrato de mulungu.

## **5.10 Outros**

Diversos outros medicamentos e suplementos alimentares são utilizados como tratamento para sintomas de insônia, alguns comuns em uso popular e sem prescrição. Os medicamentos nessa categoria geralmente induzem sonolência como efeito colateral e paralelo ao seu uso primário, não sendo formalmente indicados para o tratamento da insônia por nenhuma diretriz internacional. Nessa condição, incluem-se anti-histamínicos (incluindo a difenidramina, a prometazina e a hidroxizina) e antieméticos (como o dimenidrinato). Os suplementos geralmente se baseiam em suposições farmacológicas, incluindo precursores de hormônios relacionados ou análogos de neurotransmissores relacionados ao sono (como o triptofano e o GABA). Abaixo são descritas informações específicas aos anti-histamínicos, por serem os medicamentos mais representativos dessa categoria.

### **5.10.1 Anti-histamínicos**

Os anti-histamínicos, idealizados para o tratamento das alergias, foram desenvolvidos a partir de medicamentos anticolinérgicos há mais de 70 anos. Ao longo dos anos e com o surgimento

de novas classes de anti-histamínicos, eles foram divididos como primeira e segunda geração de acordo com suas propriedades farmacocinéticas, características estruturais e efeitos adversos. Os anti-histamínicos de primeira geração são conhecidamente relacionados a sedação e efeitos anticolinérgicos. Os de segunda geração apresentam poucos efeitos adversos, pela alta afinidade pelos receptores H1, baixa passagem pela barreira hematoencefálica e pouco ou nenhum efeito anticolinérgico<sup>269,270</sup>. O efeito sedativo dos anti-histamínicos de primeira geração proporcionou a disseminação popular deles como fármacos de venda livre para o tratamento da insônia, apesar da ausência de evidências científicas da eficácia e segurança. Os anti-histamínicos selecionados para este artigo foram difenidramina, prometazina, hidroxizina e dimenidrinato, os quais são de primeira geração.

*Mecanismo de ação:* Agem como agonistas inversos em vez de antagonistas dos receptores H1 (histamina). Os efeitos no SNC são determinados basicamente pela sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, e eles se ligam aos receptores H1 centrais. A capacidade de atravessar a barreira hemoencefálica dependerá da qualidade lipofílica da molécula e da afinidade pela glicoproteína P. Além disso, tem ação anticolinérgica, alfa-adrenérgica e serotoninérgica<sup>269</sup>.

A maioria dos anti-histamínicos disponíveis para administração por via oral disponíveis no Brasil apresenta meia-vida longa, como a hidroxizina (20-25 horas) e a prometazina (16-19 horas). Comparativamente aos anteriores, a difenidramina na apresentação oral (não disponível) apresenta meia-vida mais curta (6-9 horas).

*Desfechos esperados:* Em virtude da falta de estudos bem desenhados, os desfechos esperados para a insônia não estão adequadamente quantificados<sup>271,272</sup>. O uso *off-label* dessa classe pode gerar

sintomas residuais no dia seguinte e comprometer situações do dia a dia (reflexos, capacidade de dirigir etc.).

*Interações medicamentosas, efeitos colaterais e contraindicações:* São considerados efeitos adversos comuns (1% a 10%) sonolência diurna, fadiga, comprometimento da atenção, vigiância, memória de trabalho e sensorial, desempenho motor e sintomas anticolinérgicos (insônia, tremores, nervosismo, irritabilidade, palpitação, visão turva, obstipação, retenção urinária, taquicardia, xerostomia e secura na garganta e nariz).


Os efeitos prejudiciais do SNC dos anti-histamínicos de primeira geração causam comprometimento no desempenho de crianças e na capacidade de adultos para trabalhar, dirigir e pilotar aeronaves. A associação com álcool ou depressores SNC, como hipnóticos, causa efeitos aditivos de sedação. O uso concomitante com inibidores da monoamina oxidase prolonga e intensifica os efeitos anticolinérgicos dos anti-histamínicos. Os anti-histamínicos podem aumentar o efeito arritmogênico de agentes psicóticos e devem ser usados com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo estreito. Doses menores, além do uso cauteloso, são recomendadas em idosos, pelo maior potencial de efeitos anticolinérgicos e sedação. As dosagens devem ser reduzidas em insuficiência hepática.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

A Associação Brasileira do Sono vem nos últimos anos se posicionando de forma muito ativa na execução de consensos e recomendações para a abordagem multidisciplinar dos distúrbios de sono<sup>273</sup>. Este documento apresentou as evidências atuais para o diagnóstico e tratamento da insônia em adultos, após a realização de processos de pesquisa padronizados e plenárias de discussão e votação. É notória a importância de um diagnóstico apropriado que norteará um correto e abrangente tratamento. Destacamos aqui a relevância da TCC-I como terapêutica de escolha para a maioria dos pacientes. Também ressaltamos as evidências de cada classe farmacológica que frequentemente é utilizada no tratamento da insônia, com destaque para os agonistas seletivos de receptores BZDs (tratamento da insônia inicial e manutenção, dependendo da apresentação), os DORAs (tratamento da insônia inicial e manutenção) e os agonistas melatonérgicos (tratamento da insônia inicial), por um maior número de evidências favoráveis aos respectivos usos. Também mostramos a possibilidade de tratamento com antidepressivos em situações específicas de insônia comórbida aos transtornos de humor (embora mais evidências ainda sejam necessárias).

No entanto, é importante enfatizar que, na prática clínica, observamos pouca ênfase às medidas não farmacológicas ofertadas aos pacientes com insônia. De fato, a TCC-I frequentemente não é utilizada, e o binômio profissional de saúde/paciente acaba depositando boa parte do sucesso no tratamento farmacológico, muitas vezes sem um plano definido do tempo de uso e tentativas de retirada. Além disso, são frequentes o uso de substâncias *off-label* e o não tratamento de condições comórbidas que estão claramente



influenciando o curso e a gravidade da insônia. Todos esses fatores têm contribuído para os repetidos casos de dependência e abuso de alguns dos tratamentos farmacológicos disponíveis. Dessa forma, esperamos que este documento possa ser de grande utilidade para que os profissionais de saúde possam melhorar os cuidados da insônia, uma condição clínica que tem múltiplas consequências individuais e para a sociedade.



# REFERÊNCIAS

---

1. American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Perlis ML, Posner D, Riemann D, Bastien CH, Teel J, Thase M. Insomnia. *Lancet*. 2022;400(10357):1047-60.
3. Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2010;14(6):379-89.
4. Vargas I, Nguyen AM, Muench A, Bastien CH, Ellis JG, Perlis ML. Acute and Chronic Insomnia: What Has Time and/or Hyperarousal Got to Do with It? *Brain Sci*. 2020;10(2).
5. Riemann D, Benz F, Dressler RJ, Espie CA, Johann AF, Blanken TF, et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future. *J Sleep Res*. 2022;31(4).
6. Bacelar A, Conway SG, Assis M, Silva VM, Genta PR, Pachito DV, et al. Insomnia symptoms during the covid-19 pandemic: a case-control study. *Rev Saude Publica*. 2023;57(Suppl 1):8s.
7. Drager LF, Pachito DV, Moreno CRC, Tavares AR, Conway SG, Assis M, et al. Insomnia episodes, new-onset pharmacological treatments, and other sleep disturbances during the COVID-19 pandemic: a nationwide cross-sectional study in Brazilian health care professionals. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(2):373-82.
8. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2023;401(10393):e21-e33.
9. Linh TTD, Ho DKN, Nguyen NN, Hu CJ, Yang CH, Wu D. Global prevalence of post-COVID-19 sleep disturbances in adults at different follow-up time points: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2023;71:101833.
10. AlRasheed MM, Fekih-Romdhane F, Jahrami H, Pires GN, Saif Z, Alenezi AF, et al. The prevalence and severity of insomnia symptoms during COVID-19: A global systematic review and individual participant data meta-analysis. *Sleep Med*. 2022;100:7-23.
11. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol*. 2013;74(4):537-46.

12. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*. 2019;116(1):68-75.
13. Morin CM, Jarrin DC. Epidemiology of insomnia: Prevalence, course, risk factors, and public health burden. *Sleep Med Clin*. 2013;8:16.
14. Leeflang MM, Davenport C, Bossuyt P. Chapter 6: Defining the review question. Draft version (14 January 2022). In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Leeflang MM, Takwoingi Y, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy*. 2nd ed. London: Cochrane; 2022.
15. Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, et al. *The 2011 Oxford CEBM Evidence Levels of Evidence (Introductory Document)*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011.
16. McPherson S, Reese C, Wendler MC. Methodology Update: Delphi Studies. *Nurs Res*. 2018;67(5):404-10.
17. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(4):401-9.
18. Humphrey-Murto S, Wood TJ, Gonsalves C, Mascioli K, Varpio L. The Delphi Method. *Acad Med*. 2020;95(1):168.
19. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):307-49.
20. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
21. Chesson A, Hartse K, Anderson WM, Davila D, Johnson S, Littner M, et al. Practice parameters for the evaluation of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2000;23(2):237-41.
22. Baglioni C, Altena E, Bjorvatn B, Blom K, Bothelius K, Devoto A, et al. The European Academy for Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: An initiative of the European Insomnia Network to promote implementation and dissemination of treatment. *J Sleep Res*. 2020;29(2).
23. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, Cooke M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management

of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125-33.

24. Ree M, Junge M, Cunningham D. Australasian Sleep Association position statement regarding the use of psychological/behavioral treatments in the management of insomnia in adults. *Sleep Med.* 2017;36 Suppl 1:S43-7.
25. Wilson S, Anderson K, Baldwin D, Dijk DJ, Espie A, Espie C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update. *J Psychopharmacol.* 2019;33(8):923-47.
26. 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.* 2008;4(5):487-504.
27. Littner M, Hirshkowitz M, Kramer M, Kapen S, Anderson WM, Bailey D, et al. Practice parameters for using polysomnography to evaluate insomnia: an update. *Sleep.* 2003;26(6):754-60.
28. NIH state-of-the-science conference statement on manifestations and management of chronic insomnia in adults. *NIH Consens State Sci Statements.* 2005 Jun;22(2):1-30.
29. Carney CE, Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Krystal AD, Lichstein KL, et al. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring. *Sleep.* 2012;35(2):287-302.
30. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307.
31. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
32. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.
33. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
34. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.

35. Morin CM, Inoue Y, Kushida C, Poyares D, Winkelman J, Members GC, et al. Endorsement of European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia by the World Sleep Society. *Sleep Med.* 2021;81:124-6.
36. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J. Insomnia with Short Sleep Duration: Nosological, Diagnostic, and Treatment Implications. *Sleep Med Clin.* 2013;8(3):309-22.
37. Smith MT, McCrae CS, Cheung J, Martin JL, Harrod CG, Heald JL, et al. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(7):1231-7.
38. Ree MJ, Richardson C. Insomnia disorder update: the benefits of screening and treatment for this common presentation. *Intern Med J.* 2021;51(11):1798-805.
39. Ferré-Masó A, Rodríguez-Ulecia I, García-Gurtubay I. [Differential diagnosis of insomnia from other comorbid primary sleep disorders]. *Aten Primaria.* 2020;52(5):345-54.
40. Van Someren EJW. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiol Rev.* 2021;101(3):995-1046.
41. Dong Y, Yang FM. Insomnia symptoms predict both future hypertension and depression. *Prev Med.* 2019;123:41-7.
42. Ostovar-Kermani T, Arnaud D, Almaguer A, Garcia I, Gonzalez S, Mendez Martinez YH, et al. Painful Sleep: Insomnia in Patients with Chronic Pain Syndrome and its Consequences. *Folia Med (Plovdiv).* 2020;62(4):645-54.
43. Xia L, Zhang P, Niu JW, Ge W, Chen JT, Yang S, et al. Relationships Between a Range of Inflammatory Biomarkers and Subjective Sleep Quality in Chronic Insomnia Patients: A Clinical Study. *Nat Sci Sleep.* 2021;13:1419-28.
44. Lancel M, Boersma GJ, Kamphuis J. Insomnia disorder and its reciprocal relation with psychopathology. *Curr Opin Psychol.* 2021;41:34-9.
45. Bradford DRR, Biello SM, Russell K. Insomnia symptoms mediate the association between eveningness and suicidal ideation, defeat, entrapment, and psychological distress in students. *Chronobiol Int.* 2021;38(10):1397-408.
46. Spielman AJ, Caruso LS, Glovinsky PB. A behavioral perspective on insomnia treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 1987;10(4):541-53.
47. van der Zweerde T, Bisdounis L, Kyle SD, Lancee J, van Straten A. Cognitive behavioral therapy for insomnia: A meta-analysis of long-term effects in controlled studies. *Sleep Med Rev.* 2019;48:101208.

48. Morin CM. Cognitive-behavioral Therapy of Insomnia. *Sleep Med Clin.* 2006;1(3):12.
49. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SM, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(3):191-204.
50. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A, Cuijpers P, Morin CM, Lancee J. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: A meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;38:3-16.
51. Krieger T, Urech A, Duss SB, Blättler L, Schmitt W, Gast H, et al. A randomized controlled trial comparing guided internet-based multi-component treatment and internet-based guided sleep restriction treatment to care as usual in insomnia. *Sleep Med.* 2019;62:43-52.
52. Edinger JD, Arnedt JT, Bertisch SM, Carney CE, Harrington JJ, Lichstein KL, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(2):255-62.
53. Gao Y, Ge L, Liu M, Niu M, Chen Y, Sun Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of cognitive behavioral therapy delivery formats for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2022;64.
54. Simon L, Steinmetz L, Feige B, Benz F, Spiegelhalder K, Baumeister H. Comparative efficacy of onsite, digital, and other settings for cognitive behavioral therapy for insomnia: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep.* 2023;13(1):1929.
55. Ruan J, Chen S, Liang J, Mak YW, Yee Ho FY, Chung KF, et al. Acceptance and commitment therapy for insomnia and sleep quality: A systematic review and meta-analysis. *J Contextual Behav Sci.* 2022;26:16.
56. Chen TL, Chang SC, Hsieh HF, Huang CY, Chuang JH, Wang HH. Effects of mindfulness-based stress reduction on sleep quality and mental health for insomnia patients: A meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2020;135:110144.
57. Wang X, Li P, Pan C, Dai L, Wu Y, Deng Y. The Effect of Mind-Body Therapies on Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:9359807.
58. Perlis M, Aloia M, Kuhn B. Behavioral treatments for sleep disorders: A comprehensive primer of behavioral sleep medicine intervention. New York: Academic Press; 2010.

59. Yu H, Zhang Y, Liu Q, Yan R. Efficacy of online and face-to-face cognitive behavioral therapy in the treatment of neurological insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021;10(10):10684-96.
60. Horsch CHG, Lancee J, Griffioen-Both F, Spruit S, Fitrianie S, Neerinx MA, et al. Mobile Phone-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia: A Randomized Waitlist Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2017;19(4).
61. Seyffert M, Lagisetty P, Landgraf J, Chopra V, Pfeiffer PN, Conte ML, et al. Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy to Treat Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149139.
62. Chan NY, Lam SP, Zhang J, Chan JWY, Yu MMW, Suh S, et al. Efficacy of Email-delivered Versus Face-to-face Group Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia in Youths: A Randomized Controlled Trial. *J Adolesc Health*. 2022;70(5):763-73.
63. Sharafkhaneh A, Salari N, Khazaie S, Ghasemi H, Darvishi N, Hosseini-Far A, et al. Telemedicine and insomnia: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2022;90:117-30.
64. Zachariae R, Lyby MS, Ritterband LM, O'Toole MS. Efficacy of internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2016;30:1-10.
65. van Straten A, Cuijpers P, Smit F, Spermon M, Verbeek I. Self-help treatment for insomnia through television and book: a randomized trial. *Patient Educ Couns*. 2009;74(1):29-34.
66. Zhang C, Liu Y, Guo X, Shen Y, Ma J. Digital Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia Using a Smartphone Application in China: A Pilot Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e234866.
67. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. Acceptance and commitment therapy: An experiential approach to behaviour change. New York: The Guilford Press; 1999.
68. Paulos-Guarnieri L, Linares IMP, El Rafihi-Ferreira R. Evidence and characteristics of Acceptance and Commitment Therapy (ACT)-based interventions for insomnia: A systematic review of randomized and non-randomized trials. *J Contextual Behav Sci*. 2022;23:14.
69. Kabat-Zinn J. *Catastrophe Living: Using the Wisdom of your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness*. New York: Delacorte Press; 1990.

70. Ong JC, Ulmer CS, Manber R. Improving sleep with mindfulness and acceptance: a metacognitive model of insomnia. *Behav Res Ther.* 2012;50(11):651-60.
71. Ong JC, Shapiro SL, Manber R. Combining mindfulness meditation with cognitive-behavior therapy for insomnia: a treatment-development study. *Behav Ther.* 2008;39(2):171-82.
72. Ong JC, Manber R, Segal Z, Xia Y, Shapiro S, Wyatt JK. A randomized controlled trial of mindfulness meditation for chronic insomnia. *Sleep.* 2014;37(9):1553-63.
73. Morin CM, Bei B, Bjorvatn B, Poyares D, Spiegelhalder K, Wing YK, et al. World sleep society international sleep medicine guidelines position statement endorsement of “behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: An American Academy of sleep medicine clinical practice guidelines”. *Sleep Med.* 2023;109:164-9.
74. Smith MT, Perlis ML. Who is a candidate for cognitive-behavioral therapy for insomnia? *Health Psychol.* 2006;25(1):15-9.
75. Bathgate CJ, Edinger JD, Krystal AD. Insomnia Patients With Objective Short Sleep Duration Have a Blunted Response to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep.* 2017;40(1).
76. Rochefort A, Jarrin DC, Bélanger L, Ivers H, Morin CM. Insomnia treatment response as a function of objectively measured sleep duration. *Sleep Med.* 2019;56:135-44.
77. Miller CB, Espie CA, Bartlett DJ, Marshall NS, Gordon CJ, Grunstein RR. Acceptability, tolerability, and potential efficacy of cognitive behavioural therapy for Insomnia Disorder subtypes defined by polysomnography: A retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2018;8(1):6664.
78. He D, Guo Z, McClure MA, Mu Q, Jiang B. Cognitive-behavioral therapy for insomnia with objective short sleep duration phenotype: A systematic review with meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2023;67:101736.
79. Vgontzas AN, Puzino K, Fernandez-Mendoza J, Krishnamurthy VB, Basta M, Bixler EO. Effects of trazodone versus cognitive behavioral therapy in the insomnia with short sleep duration phenotype: a preliminary study. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(12):2009-19.
80. Arnedt JT, Cuddihy L, Swanson LM, Pickett S, Aikens J, Chervin RD. Randomized Controlled Trial of Telephone-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia. *Sleep.* 2013;36(3):353-62.

81. Ye YY, Chen NK, Chen J, Liu J, Lin L, Liu YZ, et al. Internet-based cognitive-behavioural therapy for insomnia (ICBT-i): a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2016;6(11):e010707.
82. Ho FY, Chung KF, Yeung WF, Ng TH, Kwan KS, Yung KP, et al. Self-help cognitive-behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2015;19:17-28.
83. Koffel EA, Koffel JB, Gehrman PR. A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy for insomnia. *Sleep Med Rev*. 2015;19:6-16.
84. Edinger JD, Wohlgenuth WK, Radtke RA, Marsh GR, Quillian RE. Cognitive behavioral therapy for treatment of chronic primary insomnia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(14):1856-64.
85. Seyffert M, Lagisetty P, Landgraf J, Chopra V, Pfeiffer PN, Conte ML, et al. Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy to Treat Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(2).
86. Garland SN, Carlson LE, Stephens AJ, Antle MC, Samuels C, Campbell TS. Mindfulness-based stress reduction compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia comorbid with cancer: a randomized, partially blinded, noninferiority trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):449-57.
87. Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhang H, Shi Y, Shi J, et al. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies, pharmacotherapies, and their combination for the treatment of adult insomnia: A systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2022;65:101687.
88. Luik AI, Marsden A, Emsley R, Henry AL, Stott R, Miller CB, et al. Long-term benefits of digital cognitive behavioural therapy for insomnia: Follow-up report from a randomized clinical trial. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e13018.
89. Arndt JT, Conroy DA, Mooney A, Furgal A, Sen A, Eisenberg D. Telemedicine versus face-to-face delivery of cognitive behavioral therapy for insomnia: a randomized controlled noninferiority trial. *Sleep*. 2021;44(1).
90. Soh HL, Ho RC, Ho CS, Tam WW. Efficacy of digital cognitive behavioural therapy for insomnia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med*. 2020;75:315-25.
91. Chung KF, Lee CT, Yeung WF, Chan MS, Chung EW, Lin WL. Sleep hygiene education as a treatment of insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2018;35(4):365-75.
92. Forma F, Pratiwadi R, El-Moustaid F, Smith N, Thorndike F, Velez F. Network meta-analysis comparing the effectiveness of a prescription



- digital therapeutic for chronic insomnia to medications and face-to-face cognitive behavioral therapy in adults. *Curr Med Res Opin.* 2022;38(10):1727-38.
93. Wang ML, Wang C, Tuo M, Yu Y, Wang L, Yu JT, et al. Cognitive Effects of Treating Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(3):705-15.
  94. Chapoutot M, Peter-Derex L, Schoendorff B, Faivre T, Bastuji H, Putois B. Telehealth-delivered CBT-I programme enhanced by acceptance and commitment therapy for insomnia and hypnotic dependence: A pilot randomized controlled trial. *J Sleep Res.* 2021;30(1):e13199.
  95. de Entrambasaguas M, Díaz-Silveira C, Burgos-Julián FA, Santed MA. Can mindfulness-based interventions improve outcomes in cognitive-behavioural therapy for chronic insomnia disorder in the general population? Systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Psychother.* 2023.
  96. Kennett L, Bei B, Jackson ML. A Randomized Controlled Trial to Examine the Feasibility and Preliminary Efficacy of a Digital Mindfulness-Based Therapy for Improving Insomnia Symptoms. *Mindfulness.* 2021;12(10):2460-72.
  97. Gross CR, Kreitzer MJ, Reilly-Spong M, Wall M, Winbush NY, Patterson R, et al. Mindfulness-based stress reduction versus pharmacotherapy for chronic primary insomnia: a randomized controlled clinical trial. *Explore (NY).* 2011;7(2):76-87.
  98. Gong H, Ni CX, Liu YZ, Zhang Y, Su WJ, Lian YJ, et al. Mindfulness meditation for insomnia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychosom Res.* 2016;89:1-6.
  99. Wang YY, Wang F, Zheng W, Zhang L, Ng CH, Ungvari GS, et al. Mindfulness-Based Interventions for Insomnia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Behav Sleep Med.* 2020;18(1):1-9.
  100. Kremer S, Blue T. Biofeedback as an Adjunct or Alternative Intervention to Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep Med Clin.* 2023;18(1):85-93.
  101. Lovato N, Miller CB, Gordon CJ, Grunstein RR, Lack L. The efficacy of biofeedback for the treatment of insomnia: a critical review. *Sleep Med.* 2019;56:192-200.
  102. Melo DLM, Carvalho LBC, Prado LBF, Prado GF. Biofeedback Therapies for Chronic Insomnia: A Systematic Review. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2019;44(4):259-69.

103. Lambert-Beaudet F, Journault WG, Rudziavic Provençal A, Bastien CH. Neurofeedback for insomnia: Current state of research. *World J Psychiatry*. 2021;11(10):897-914.
104. Nicassio PM, Boylan MB, McCabe TG. Progressive relaxation, EMG biofeedback and biofeedback placebo in the treatment of sleep-onset insomnia. *Br J Med Psychol*. 1982;55(Pt 2):159-66.
105. Schabus M, Griessenberger H, Gnjezda MT, Heib DPJ, Wislowska M, Hoedlmoser K. Better than sham? A double-blind placebo-controlled neurofeedback study in primary insomnia. *Brain*. 2017;140(4):1041-52.
106. Kwan Y, Yoon S, Suh S, Choi S. A Randomized Controlled Trial Comparing Neurofeedback and Cognitive-Behavioral Therapy for Insomnia Patients: Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2022;47(2):95-106.
107. Cao HJ, Yu ML, Wang LQ, Fei YT, Xu H, Liu JP. Acupuncture for Primary Insomnia: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Altern Complement Med*. 2019;25(5):451-74.
108. Fang QQ, Wang XQ, Liu CY, Xi HQ, Wan QY, Qin S, et al. The efficacy of acupuncture on the sleep structure of patients with insomnia: A systematic review and meta-analysis. *Anat Rec (Hoboken)*. 2021;304(11):2412-25.
109. Ji H, Zhang K, Lu Y, Kong X, Ma X. The efficacy of acupuncture with Lingguibafa acupoint selection in the treatment of insomnia: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(43):e31515.
110. Kim SH, Jeong JH, Lim JH, Kim BK. Acupuncture using pattern-identification for the treatment of insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Integr Med Res*. 2019;8(3):216-26.
111. Liu FG, Tan AH, Peng CQ, Tan YX, Yao MC. Efficacy and Safety of Scalp Acupuncture for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:6621993.
112. Lu Y, Zhu H, Wang Q, Tian C, Lai H, Hou L, et al. Comparative effectiveness of multiple acupuncture therapies for primary insomnia: a systematic review and network meta-analysis of randomized trial. *Sleep Med*. 2022;93:39-48.
113. Zhang J, He Y, Huang X, Liu Y, Yu H. The effects of acupuncture versus sham/placebo acupuncture for insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;41:101253.

114. Zhao FY, Fu QQ, Kennedy GA, Conduit R, Zhang WJ, Wu WZ, et al. Can acupuncture improve objective sleep indices in patients with primary insomnia? A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2021;80:244-59.
115. Hartescu I, Morgan K, Stevinson CD. Increased physical activity improves sleep and mood outcomes in inactive people with insomnia: a randomized controlled trial. *J Sleep Res.* 2015;24(5):526-34.
116. Baron P, Hermand É, Bourlois V, Pezé T, Aron C, Lombard R, et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Sleep and Core Temperature in Middle-Aged Women with Chronic Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(8).
117. Zhang X, Wang X, Le S, Ojanen X, Tan X, Wiklund P, et al. Effects of exercise and dietary interventions on serum metabolites in men with insomnia symptoms: A 6-month randomized controlled trial. *Sports Med Health Sci.* 2020;2(2):95-101.
118. D'Aurea CVR, Poyares D, Passos GS, Santana MG, Youngstedt SD, Souza AA, et al. Effects of resistance exercise training and stretching on chronic insomnia. *Braz J Psychiatry.* 2019;41(1):51-7.
119. D'Aurea CVR, Frange C, Poyares D, Souza AAL, Lenza M. Physical exercise as a therapeutic approach for adults with insomnia: systematic review and meta-analysis. *Einstein (Sao Paulo).* 2022;20:eAO8058.
120. Xie Y, Liu S, Chen XJ, Yu HH, Yang Y, Wang W. Effects of Exercise on Sleep Quality and Insomnia in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Psychiatry.* 2021;12:664499.
121. Datta K, Tripathi M, Verma M, Masiwal D, Mallick HN. Yoga nidra practice shows improvement in sleep in patients with chronic insomnia: A randomized controlled trial. *Natl Med J India.* 2021;34(3):143-50.
122. Khalsa SBS, Goldstein MR. Treatment of chronic primary sleep onset insomnia with Kundalini yoga: a randomized controlled trial with active sleep hygiene comparison. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(9):1841-52.
123. Wang WL, Chen KH, Pan YC, Yang SN, Chan YY. The effect of yoga on sleep quality and insomnia in women with sleep problems: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2020;20(1):195.
124. Yang M, Yang J, Gong M, Luo R, Lin Q, Wang B. Effects of Tai Chi on Sleep Quality as Well as Depression and Anxiety in Insomnia Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(4).

125. Lewith GT, Godfrey AD, Prescott P. A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of *Lavandula augustifolia* as a treatment for mild insomnia. *J Altern Complement Med.* 2005;11(4):631-7.
126. Tang Y, Gong M, Qin X, Su H, Wang Z, Dong H. The Therapeutic Effect of Aromatherapy on Insomnia: a Meta-Analysis. *J Affect Disord.* 2021;288:1-9.
127. Lucena L, Santos-Junior JG, Tufik S, Hachul H. Effect of a lavender essential oil and sleep hygiene protocol on insomnia in postmenopausal women: A pilot randomized clinical trial. *Explore (NY).* 2023.
128. Bacelar A, Pinto Jr. LR. *Insônia – Do diagnóstico ao tratamento.* São Caetano do Sul: Difusão Editora; 2019. 172 p.
129. Xiang T, Cai Y, Hong Z, Pan J. Efficacy and safety of Zolpidem in the treatment of insomnia disorder for one month: a meta-analysis of a randomized controlled trial. *Sleep Med.* 2021;87:250-6.
130. Roth T, Roehrs T, Vogel G. Zolpidem in the treatment of transient insomnia: a double-blind, randomized comparison with placebo. *Sleep.* 1995;18(4):246-51.
131. Staner C, Joly F, Jacquot N, Vlasova ID, Nehlin M, Lundqvist T, et al. Sublingual zolpidem in early onset of sleep compared to oral zolpidem: polysomnographic study in patients with primary insomnia. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1423-31.
132. Castro LS, Otuyama LJ, Fumo-Dos-Santos C, Tufik S, Poyares D. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. *Braz J Psychiatry.* 2020;42(2):175-84.
133. Roth T, Krystal A, Steinberg FJ, Singh NN, Moline M. Novel sublingual low-dose zolpidem tablet reduces latency to sleep onset following spontaneous middle-of-the-night awakening in insomnia in a randomized, double-blind, placebo-controlled, outpatient study. *Sleep.* 2013;36(2):189-96.
134. Roth T, Soubrane C, Titeux L, Walsh JK, Group ZS. Efficacy and safety of zolpidem-MR: a double-blind, placebo-controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Med.* 2006;7(5):397-406.
135. Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T, Group ZS. Long-term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep.* 2008;31(1):79-90.
136. Roehrs TA, Randall S, Harris E, Maan R, Roth T. Twelve months of nightly zolpidem does not lead to rebound insomnia or withdrawal

- symptoms: a prospective placebo-controlled study. *J Psychopharmacol.* 2012;26(8):1088-95.
137. Chiaro G, Castelnovo A, Bianco G, Maffei P, Manconi M. Severe Chronic Abuse of Zolpidem in Refractory Insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(7):1257-9.
  138. Louzada LL, Machado FV, Quintas JL, Ribeiro GA, Silva MV, Mendonça-Silva DL, et al. The efficacy and safety of zolpidem and zopiclone to treat insomnia in Alzheimer's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology.* 2022;47(2):570-9.
  139. Tsutsui S; Zolpidem Study Group. A double-blind comparative study of zolpidem versus zopiclone in the treatment of chronic primary insomnia. *J Int Med Res.* 2001;29(3):163-77.
  140. Pinto LR, Bittencourt LR, Treptow EC, Braga LR, Tufik S. Eszopiclone versus zopiclone in the treatment of insomnia. *Clinics (Sao Paulo).* 2016;71(1):5-9.
  141. Greenblatt DJ, Roth T. Zolpidem for insomnia. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(6):879-93.
  142. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. Eszopiclone for insomnia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD010703.
  143. Greenblatt DJ, Zammit GK. Pharmacokinetic evaluation of eszopiclone: clinical and therapeutic implications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012;8(12):1609-18.
  144. Ancoli-Israel S, Krystal AD, McCall WV, Schaefer K, Wilson A, Claus R, et al. A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of eszopiclone 2 mg on sleep/wake function in older adults with primary and comorbid insomnia. *Sleep.* 2010;33(2):225-34.
  145. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, et al. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep.* 2003;26(7):793-9.
  146. Liang L, Huang Y, Xu R, Wei Y, Xiao L, Wang G. Eszopiclone for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sleep Med.* 2019;62:6-13.
  147. Erman MK, Zammit G, Rubens R, Schaefer K, Wessel T, Amato D, et al. A polysomnographic placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone relative to placebo and zolpidem in the treatment of primary insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(3):229-34.

148. Uchimura N, Kamijo A, Kuwahara H, Uchiyama M, Shimizu T, Chiba S, et al. A randomized placebo-controlled polysomnographic study of eszopiclone in Japanese patients with primary insomnia. *Sleep Med.* 2012;13(10):1247-53.
149. Roth T, Walsh JK, Krystal A, Wessel T, Roehrs TA. An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2005;6(6):487-95.
150. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(12):1979-91.
151. Soares CN, Joffe H, Rubens R, Caron J, Roth T, Cohen L. Eszopiclone in patients with insomnia during perimenopause and early postmenopause: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1402-10.
152. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm.* 2013;28(9):538-48.
153. Madruga CS, Paim TL, Palhares HN, Miguel AC, Massaro LTS, Caetano R, et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. *Braz J Psychiatry.* 2019;41(1):44-50.
154. Campanha AM, Ravagnani B, Milhorança IA, Bernik MA, Viana MC, Wang YP, et al. Benzodiazepine use in Sao Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2020;75:e1610.
155. Freire MBO, Da Silva BGC, Bertoldi AD, Fontanella AT, Mengue SS, Ramos LR, et al. Benzodiazepines utilization in Brazilian older adults: a population-based study. *Rev Saude Publica.* 2022;56:10.
156. El Balkhi S, Abbara C. Designer Benzodiazepines: Effects, Toxicity, and Interactions. *Ther Drug Monit.* 2023;45(4):494-507.
157. Sigel E, Ernst M. The Benzodiazepine Binding Sites of GABA. *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(7):659-71.
158. Czeisler CA. Duration, timing and quality of sleep are each vital for health, performance and safety. *Sleep Health.* 2015;1(1):5-8.
159. Engin E. GABA. *Front Psychiatry.* 2022;13:1060949.
160. Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med.* 2017;376(24):2399-400.
161. de las Cuevas C, Sanz E, de la Fuente J. Benzodiazepines: more “behavioural” addiction than dependence. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;167(3):297-303.
162. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction.* 2011;106(12):2086-109.

163. Peng L, Morford KL, Levander XA. Benzodiazepines and Related Sedatives. *Med Clin North Am.* 2022;106(1):113-29.
164. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018;46(D1):D1074-D82.
165. Equihua AC, De La Herrán-Arita AK, Drucker-Colin R. Orexin receptor antagonists as therapeutic agents for insomnia. *Front Pharmacol.* 2013;4:163.
166. Dubey AK, Handu SS, Mediratta PK. Suvorexant: The first orexin receptor antagonist to treat insomnia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6(2):118-21.
167. Khazaie H, Sadeghi M, Khazaie S, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Dual orexin receptor antagonists for treatment of insomnia: A systematic review and meta-analysis on randomized, double-blind, placebo-controlled trials of suvorexant and lemborexant. *Front Psychiatry.* 2022;13:1070522.
168. Snyder E, Ma J, Svetnik V, Connor KM, Lines C, Michelson D, et al. Effects of suvorexant on sleep architecture and power spectral profile in patients with insomnia: analysis of pooled phase 3 data. *Sleep Med.* 2016;19:93-100.
169. Herring WJ, Connor KM, Snyder E, Snively DB, Morin CM, Lines C, et al. Effects of suvorexant on the Insomnia Severity Index in patients with insomnia: analysis of pooled phase 3 data. *Sleep Med.* 2019;56:219-23.
170. Michelson D, Snyder E, Paradis E, Chengan-Liu M, Snively DB, Hutzelmann J, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(5):461-71.
171. Scammell TE, Winrow CJ. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2011;51:243-66.
172. Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, García-Borreguero D, Plazzi G, Seboek Kinter D, et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. *CNS Drugs.* 2023;37(1):93-106.
173. Fietze I, Bassetti CLA, Mayleben DW, Pain S, Seboek Kinter D, McCall WV. Efficacy and Safety of Daridorexant in Older and Younger Adults with Insomnia Disorder: A Secondary Analysis of a Randomised Placebo-Controlled Trial. *Drugs Aging.* 2022;39(10):795-810.
174. Jiang F, Li H, Chen Y, Lu H, Ni J, Chen G. Daridorexant for the treatment of insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(7):e32754.

175. Beuckmann CT, Suzuki M, Ueno T, Nagaoka K, Arai T, Higashiyama H. In Vitro and In Silico Characterization of Lemborexant (E2006), a Novel Dual Orexin Receptor Antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2017;362(2):287-95.
176. Kärppä M, Yardley J, Pinner K, Filippov G, Zammit G, Moline M, et al. Long-term efficacy and tolerability of lemborexant compared with placebo in adults with insomnia disorder: results from the phase 3 randomized clinical trial SUNRISE 2. *Sleep.* 2020;43(9).
177. Dash A, Pinner K, Inoue Y, Hayashida K, Lim SC, Yun CH, et al. Efficacy and safety of lemborexant over 12 months in Asian adults with insomnia disorder. *Sleep Med X.* 2022;4:100044.
178. Roth T, Rosenberg R, Morin CM, Yardley J, Pinner K, Perdomo C, et al. Impact of lemborexant treatment on insomnia severity: analyses from a 12-month study of adults with insomnia disorder. *Sleep Med.* 2022;90:249-57.
179. Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, Pinner K, Perdomo C, Ishikawa K, et al. Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial. *Sleep Med.* 2021;80:333-42.
180. Rosenberg R, Murphy P, Zammit G, Mayleben D, Kumar D, Dhadda S, et al. Comparison of Lemborexant With Placebo and Zolpidem Tartrate Extended Release for the Treatment of Older Adults With Insomnia Disorder: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1918254.
181. Moline M, Zammit G, Cheng JY, Perdomo C, Kumar D, Mayleben D. Comparison of the effect of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release on sleep architecture in older adults with insomnia disorder. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(6):1167-74.
182. Wang C, Wang Q, Ji B, Pan Y, Xu C, Cheng B, et al. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:220.
183. Dubocovich ML, Rivera-Bermudez MA, Gerdin MJ, Masana MI. Molecular pharmacology, regulation and function of mammalian melatonin receptors. *Front Biosci.* 2003;8:d1093-108.
184. Kato K, Hirai K, Nishiyama K, Uchikawa O, Fukatsu K, Ohkawa S, et al. Neurochemical properties of ramelteon (TAK-375), a selective MT1/MT2 receptor agonist. *Neuropharmacology.* 2005;48(2):301-10.



185. Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2014;15(4):385-92.
186. Low TL, Choo FN, Tan SM. The efficacy of melatonin and melatonin agonists in insomnia – An umbrella review. *J Psychiatr Res.* 2020;121:10-23.
187. Roth T, Seiden D, Sainati S, Wang-Weigand S, Zhang J, Zee P. Effects of ramelteon on patient-reported sleep latency in older adults with chronic insomnia. *Sleep Med.* 2006;7(4):312-8.
188. Erman M, Seiden D, Zammit G, Sainati S, Zhang J. An efficacy, safety, and dose-response study of Ramelteon in patients with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2006;7(1):17-24.
189. Mini L, Wang-Weigand S, Zhang J. Ramelteon 8 mg/d versus placebo in patients with chronic insomnia: post hoc analysis of a 5-week trial using 50% or greater reduction in latency to persistent sleep as a measure of treatment effect. *Clin Ther.* 2008;30(7):1316-23.
190. Gooneratne NS, Gehrman P, Gurubhagavatula I, Al-Shehabi E, Marie E, Schwab R. Effectiveness of ramelteon for insomnia symptoms in older adults with obstructive sleep apnea: a randomized placebo-controlled pilot study. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(6):572-80.
191. Mayer G, Wang-Weigand S, Roth-Schechter B, Lehmann R, Staner C, Partinen M. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteon administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep.* 2009;32(3):351-60.
192. Zammit G, Erman M, Wang-Weigand S, Sainati S, Zhang J, Roth T. Evaluation of the efficacy and safety of ramelteon in subjects with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5):495-504.
193. Zammit G, Wang-Weigand S, Rosenthal M, Peng X. Effect of ramelteon on middle-of-the-night balance in older adults with chronic insomnia. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(1):34-40.
194. Uchimura N, Ogawa A, Hamamura M, Hashimoto T, Nagata H, Uchiyama M. Efficacy and safety of ramelteon in Japanese adults with chronic insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(2):215-24.
195. Uchiyama M, Hamamura M, Kuwano T, Nishiyama H, Nagata H, Uchimura N. Evaluation of subjective efficacy and safety of ramelteon in Japanese subjects with chronic insomnia. *Sleep Med.* 2011;12(2):119-26.

196. Uchiyama M, Hamamura M, Kuwano T, Nagata H, Hashimoto T, Ogawa A, et al. Long-term safety and efficacy of ramelteon in Japanese patients with chronic insomnia. *Sleep Med.* 2011;12(2):127-33.
197. Wang-Weigand S, Watissée M, Roth T. Use of a post-sleep questionnaire-interactive voice response system (PSQ-IVRS) to evaluate the subjective sleep effects of ramelteon in adults with chronic insomnia. *Sleep Med.* 2011;12(9):920-3.
198. Kohsaka M, Kanemura T, Taniguchi M, Kuwahara H, Mikami A, Kamikawa K, et al. Efficacy and tolerability of ramelteon in a double-blind, placebo-controlled, crossover study in Japanese patients with chronic primary insomnia. *Expert Rev Neurother.* 2011;11(10):1389-97.
199. Griffiths RR, Johnson MW. Relative abuse liability of hypnotic drugs: a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry.* 2005;66 Suppl 9:31-41.
200. Kryger M, Wang-Weigand S, Zhang J, Roth T. Effect of ramelteon, a selective MT(1)/MT (2)-receptor agonist, on respiration during sleep in mild to moderate COPD. *Sleep Breath.* 2008;12(3):243-50.
201. Kryger M, Roth T, Wang-Weigand S, Zhang J. The effects of ramelteon on respiration during sleep in subjects with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Breath.* 2009;13(1):79-84.
202. Kryger M, Wang-Weigand S, Roth T. Safety of ramelteon in individuals with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2007;11(3):159-64.
203. Biggio G, Biggio F, Talani G, Mostallino MC, Aguglia A, Aguglia E, et al. Melatonin: From Neurobiology to Treatment. *Brain Sci.* 2021;11(9).
204. Cipolla-Neto J, Amaral FGD. Melatonin as a Hormone: New Physiological and Clinical Insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028.
205. Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(10):1199-236.
206. Besag FMC, Vasey MJ, Lao KSJ, Wong ICK. Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review. *CNS Drugs.* 2019;33(12):1167-86.

207. DeMuro RL, Nafziger AN, Blask DE, Menhinick AM, Bertino JS. The absolute bioavailability of oral melatonin. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(7):781-4.
208. Harpsøe NG, Andersen LP, Gögenur I, Rosenberg J. Clinical pharmacokinetics of melatonin: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(8):901-9.
209. Baglioni C, Bostanova Z, Bacaro V, Benz F, Hertenstein E, Spiegelhalter K, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating the Evidence Base of Melatonin, Light Exposure, Exercise, and Complementary and Alternative Medicine for Patients with Insomnia Disorder. *J Clin Med.* 2020;9(6).
210. Choi K, Lee YJ, Park S, Je NK, Suh HS. Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses. *Sleep Med Rev.* 2022;66:101692.
211. Almeida Montes LG, Ontiveros Uribe MP, Cortés Sotres J, Heinze Martin G. Treatment of primary insomnia with melatonin: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Psychiatry Neurosci.* 2003;28(3):191-6.
212. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med.* 2010;8:51.
213. Xu H, Zhang C, Qian Y, Zou J, Li X, Liu Y, et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. *Sleep Med.* 2020;76:113-9.
214. Edemann-Callesen H, Andersen HK, Ussing A, Virring A, Jennum P, Debes NM, et al. Use of melatonin in children and adolescents with idiopathic chronic insomnia: a systematic review, meta-analysis, and clinical recommendation. *EClinicalMedicine.* 2023;61:102048.
215. Xiong M, Li F, Liu Z, Xie X, Shen H, Li W, et al. Efficacy of Melatonin for Insomnia in Children with Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Neuropediatrics.* 2023;54(3):167-73.
216. Larsson I, Aili K, Lönn M, Svedberg P, Nygren JM, Ivarsson A, et al. Sleep interventions for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A systematic literature review. *Sleep Med.* 2023;102:64-75.
217. Marupuru S, Arku D, Campbell AM, Slack MK, Lee JK. Use of Melatonin and/on Ramelteon for the Treatment of Insomnia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(17).

218. Burgess HJ, Revell VL, Molina TA, Eastman CI. Human phase response curves to three days of daily melatonin: 0.5 mg versus 3.0 mg. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3325-31.
219. Lewy AJ, Bauer VK, Ahmed S, Thomas KH, Cutler NL, Singer CM, et al. The human phase response curve (PRC) to melatonin is about 12 hours out of phase with the PRC to light. *Chronobiol Int.* 1998;15(1):71-83.
220. Erland LA, Saxena PK. Melatonin Natural Health Products and Supplements: Presence of Serotonin and Significant Variability of Melatonin Content. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):275-81.
221. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, et al. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD010753.
222. Lou BX, Oks M. Insomnia: Pharmacologic Treatment. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(3):401-15.
223. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management. *Drugs Aging.* 2018;35(9):791-817.
224. Hajak G, Rodenbeck A, Voderholzer U, Riemann D, Cohrs S, Hohagen F, et al. Doxepin in the treatment of primary insomnia: a placebo-controlled, double-blind, polysomnographic study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(6):453-63.
225. Krystal AD, Durrence HH, Scharf M, Jochelson P, Rogowski R, Ludington E, et al. Efficacy and Safety of Doxepin 1 mg and 3 mg in a 12-week Sleep Laboratory and Outpatient Trial of Elderly Subjects with Chronic Primary Insomnia. *Sleep.* 2010;33(11):1553-61.
226. Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, Ludington E, Jochelson P, Rogowski R, et al. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep.* 2011;34(10):1433-42.
227. Lankford A, Rogowski R, Essink B, Ludington E, Heith Durrence H, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 6 mg in a four-week outpatient trial of elderly adults with chronic primary insomnia. *Sleep Med.* 2012;13(2):133-8.
228. Rios Romenets S, Creti L, Fichten C, Bailes S, Libman E, Pelletier A, et al. Doxepin and cognitive behavioural therapy for insomnia in patients with Parkinson's disease – a randomized study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(7):670-5.
229. Yeung WF, Chung KF, Yung KP, Ng TH. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2015;19:75-83.

230. Kolla BP, Mansukhani MP, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2018;38:131-40.
231. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018;70(2):197-245.
232. Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C, Goodwin GM; agomelatine study group. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16(10):2219-34.
233. Quera-Salva MA, Lemoine P, Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25(3):222-9.
234. Yi XY, Ni SF, Ghadami MR, Meng HQ, Chen MY, Kuang L, et al. Trazodone for the treatment of insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med.* 2018;45:25-32.
235. Zheng Y, Lv T, Wu J, Lyu Y. Trazodone changed the polysomnographic sleep architecture in insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):14453.
236. StatPearls. 2023.
237. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. *Drugs.* 2005;65(7):927-47.
238. Kupfer DJ, Spiker DG, Coble P, McPartland RJ. Amitriptyline and EEG sleep in depressed patients: I. Drug effect. *Sleep.* 1978;1(2):149-59.
239. Shipley JE, Kupfer DJ, Griffin SJ, Dealy RS, Coble PA, McEachran AB, et al. Comparison of effects of desipramine and amitriptyline on EEG sleep of depressed patients. *Psychopharmacology (Berl).* 1985;85(1):14-22.
240. Dunleavy DL, Brezinova V, Oswald I, Maclean AW, Tinker M. Changes during weeks in effects of tricyclic drugs on the human sleeping brain. *Br J Psychiatry.* 1972;120(559):663-72.
241. A review of the pharmacological and clinical profile of mirtazapine [press release]. US: Neva Press; 2001.
242. Krystal AD. Antidepressant and Antipsychotic Drugs. *Sleep Med Clin.* 2010;5(4):571-89.

243. Karsten J, Hagenauw LA, Kamphuis J, Lancel M. Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2017;31(3):327-37.
244. Schittecatte M, Dumont F, Machowski R, Cornil C, Lavergne F, Wilmotte J. Effects of mirtazapine on sleep polygraphic variables in major depression. *Neuropsychobiology.* 2002;46(4):197-201.
245. Winokur A, Sateia MJ, Hayes JB, Bayles-Dazet W, MacDonald MM, Gary KA. Acute effects of mirtazapine on sleep continuity and sleep architecture in depressed patients: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 2000;48(1):75-8.
246. Winokur A, DeMartinis NA, McNally DP, Gary EM, Cormier JL, Gary KA. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(10):1224-9.
247. Miller BJ, McEvoy JP, McCall WV. Meta-analysis of clozapine and insomnia in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2023;252:208-15.
248. Wine JN, Sanda C, Caballero J. Effects of quetiapine on sleep in nonpsychiatric and psychiatric conditions. *Ann Pharmacother.* 2009;43(4):707-13.
249. Lin CY, Chiang CH, Tseng MM, Tam KW, Loh EW. Effects of quetiapine on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2023;67:22-36.
250. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. Quetiapine for primary insomnia: a double blind, randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai.* 2010;93(6):729-34.
251. Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci.* 2000;68(1):29-39.
252. Modesto-Lowe V, Harabasz AK, Walker SA. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. *Cleve Clin J Med.* 2021;88(5):286-94.
253. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria da Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
254. Lo HS, Yang CM, Lo HG, Lee CY, Ting H, Tzang BS. Treatment effects of gabapentin for primary insomnia. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(2):84-90.
255. Furey SA, Hull SG, Leibowitz MT, Jayawardena S, Roth T. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-day, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(10):1101-9.

256. Hong JSW, Atkinson LZ, Al-Juffali N, Awad A, Geddes JR, Tunbridge EM, et al. Gabapentin and pregabalin in bipolar disorder, anxiety states, and insomnia: Systematic review, meta-analysis, and rationale. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1339-49.
257. AminiLari M, Wang L, Neumark S, Adli T, Couban RJ, Giangregorio A, et al. Medical cannabis and cannabinoids for impaired sleep: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep*. 2022;45(2).
258. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;313(24):2456-73.
259. Bhagavan C, Kung S, Doppen M, John M, Vakalalabure I, Oldfield K, et al. Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. 2020;34(12):1217-28.
260. Walsh JH, Maddison KJ, Rankin T, Murray K, McArdle N, Ree MJ, et al. Treating insomnia symptoms with medicinal cannabis: a randomized, crossover trial of the efficacy of a cannabinoid medicine compared with placebo. *Sleep*. 2021;44(11).
261. Suraev A, Grunstein RR, Marshall NS, D'Rozario AL, Gordon CJ, Bartlett DJ, et al. Cannabidiol (CBD) and  $\Delta$ . *BMJ Open*. 2020;10(5):e034421.
262. Dos Santos RG, Guimarães FS, Crippa JAS, Hallak JEC, Rossi GN, Rocha JM, et al. Serious adverse effects of cannabidiol (CBD): a review of randomized controlled trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(6):517-26.
263. Shinomiya K, Fujimura K, Kim Y, Kamei C. Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. *Acta Med Okayama*. 2005;59(3):89-92.
264. Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Med*. 2000;1(2):91-9.
265. Fernández-San-Martín MI, Masa-Font R, Palacios-Soler L, Sancho-Gómez P, Calbó-Caldentey C, Flores-Mateo G. Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med*. 2010;11(6):505-11.
266. Lee J, Jung HY, Lee SI, Choi JH, Kim SG. Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2020;35(1):29-35.

267. Zick SM, Wright BD, Sen A, Arnedt JT. Preliminary examination of the efficacy and safety of a standardized chamomile extract for chronic primary insomnia: a randomized placebo-controlled pilot study. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:78.
268. Langade D, Thakare V, Kanchi S, Kelgane S. Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *J Ethnopharmacol.* 2021;264:113276.
269. Church MK, Maurer M, Simons FE, Bindslev-Jensen C, van Cauwenberge P, Bousquet J, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy.* 2010;65(4):459-66.
270. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs.* 1999;57(1):31-47.
271. Morin CM, Koetter U, Bastien C, Ware JC, Wooten V. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep.* 2005;28(11):1465-71.
272. Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Busto UE. Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insomniacs: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):182-8.
273. Frange C, Franco AM, Brasil E, Hirata RP, Lino JA, Mortari DM, et al. Practice recommendations for the role of physiotherapy in the management of sleep disorders: the 2022 Brazilian Sleep Association Guidelines. *Sleep Sci.* 2022;15(4):515-73.



