



B1

ISSN: 2595-1661

ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](#)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos

Página da revista:

<https://revistajrg.com/index.php/jrg>

ISSN: 2595-1661

Revista JRG de
Estudos Acadêmicos

Manejo farmacoterapêutico da insônia primária: uma revisão sistemática da literatura

Pharmacotherapeutic management of insomnia primary: a systematic review of the literature

DOI: 10.55892/jrg.v7i15.1399

ARK: 57118/JRG.v7i15.1399

Recebido: 26/06/2024 | Aceito: 03/09/2024 | Publicado on-line: 05/09/2024

Arely Priscila Gomes Martins¹

<https://orcid.org/0009-0009-7115-1408>

<https://lattes.cnpq.br/0368173094493292>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil
E-mail: martinsaarely@gmail.com

Ana Beatriz Siqueira Portela Gomes¹

<https://orcid.org/0000-0002-9537-7147>

<http://lattes.cnpq.br/3143320419004821>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil
E-mail: anabspgomes@gmail.com

Marina Duarte Gama Vieira¹

<https://orcid.org/0009-0000-6709-9699>

<https://lattes.cnpq.br/7402129814742197>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil
E-mail: marinaduartegamav@gmail.com

Juliana Reis Moura Lippo Acioli¹

<https://orcid.org/0009-0004-4300-6733>

<http://lattes.cnpq.br/5678336183614162>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil
E-mail: lippojuliana@gmail.com

Victória Karollyne Vasconcelos Basílio¹

<https://orcid.org/0000-0001-5857-2173>

<https://lattes.cnpq.br/9175854722118026>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil
E-mail: victoriakvbasilio98@gmail.com

Ana Paula Fernandes da Silva²

<https://orcid.org/0000-0003-3264-2625>

<http://lattes.cnpq.br/8969810893566749>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil
E-mail: anap.fernandes@afya.com.br



¹ Graduada em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão dos Guararapes.

² Farmacêutica. Mestre e doutora em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco.

Resumo

Introdução. O sono é primordial para manter o equilíbrio metabólico, neurológico e cognitivo do indivíduo, logo quando alterado de forma súbita ou prolongada pode desencadear efeitos nocivos à saúde física e/ou mental. Nesse contexto, inicialmente identificada como um sintoma, a insônia tornou-se reconhecida como um transtorno por gerar sofrimento ou dano funcional e tem se tornado frequente na prática clínica, atingindo mais de 30% da população idosa afetando além da cognição, a atenção, o equilíbrio e as tarefas diárias. **Objetivo.** Evidenciar as terapêuticas atuais utilizadas para o manejo da insônia, como forma de promover o bem estar físico e mental assim como maior qualidade de vida para a população insone. **Metodologia.** Foram avaliados artigos disponíveis nas bases de dados U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed), Scielo e Science Direct. A identificação e seleção dos artigos foi realizada considerando como critérios de inclusão texto completo; últimos 5 anos; inglês. **Resultados.** Foram identificados 897 artigos a partir dos descritores utilizados nessa revisão. A seleção baseada na análise dos títulos e resumos bem como a leitura completa dos manuscritos resultou em 22 artigos elegíveis para análise. **Conclusão.** A terapia com sedativos-hipnóticos, como benzodiazepínicos e drogas z, tem sido predominante nos consultórios, embora seus efeitos colaterais como maior propensão a quedas e fraturas, potencial de dependência e processos demenciais sejam conhecidos. Nesse sentido, alternativas terapêuticas como os antagonistas dos receptores de orexina, estão sendo, cada vez mais, alvo de estudos, e o manejo da insônia deve ser individualizado a cada paciente, de modo a suprir as necessidades e diminuir efeitos adversos indesejados.

Palavras-chave: Insônia. Sono. Hipnóticos. Sedativos

Abstract

Introduction. Sleep is essential to maintain the individual's metabolic, neurological and cognitive balance, so when altered suddenly or prolongedly, it can trigger harmful effects on physical and/or mental health. In this context, initially identified as a symptom, insomnia has become recognized as a disorder for generating suffering or functional damage and has become frequent in clinical practice, affecting more than 30% of the elderly population, affecting not only cognition, but also attention, balance and daily tasks. **Goal.** To highlight the current therapies used for the management of insomnia, as a way to promote physical and mental well-being as well as greater quality of life for the insomniac population. **Methodology.** Articles available in the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed), Scielo and Science Direct databases were evaluated. The identification and selection of articles was carried out considering the inclusion criteria of the full text; last 5 years; English. **Findings.** A total of 897 articles were identified based on the descriptors used in this review. The selection based on the analysis of titles and abstracts, as well as the complete reading of the manuscripts, resulted in 22 articles eligible for analysis. **Conclusion.** Therapy with sedative-hypnotics, such as benzodiazepines and z-drugs, has been predominant in offices, although its side effects such as greater propensity

for falls and fractures, potential for dependence, and dementia processes are known. In this sense, therapeutic alternatives such as orexin receptor antagonists are increasingly being studied, and the management of insomnia should be individualized to each patient, in order to meet the needs and reduce unwanted adverse effects.

Keywords: *Insomnia. Sleep. Hypnotics. Sedatives*

1. Introdução

O sono, em sua arquitetura, apresenta-se em quatro fases: N1 (fase mais leve); N2 (atividade cerebral reduzida/sono suave); N3 (sono profundo e atividade cerebral lenta). Tais etapas se enquadram como um estágio de movimentação ocular lenta (NREM), de modo que há também a fase R, a qual corresponde ao estágio REM de movimentação rápida dos olhos, indicando uma atividade cérebro-cortical intensa. Diante disso, com o processo natural do envelhecimento, tais fases sofrem mudanças, tornando o sono mais leve e fracionado com maior frequência de despertares noturnos. Logo, com o passar do tempo, o sono REM reduz com elevação da duração das fases leves do sono, e o sono de ondas lentas decai de forma progressiva a cada década de vida em mais de 1%.

Estima-se que mais de 30% da população idosa sofra de insônia, prejudicando a cognição, a atenção, o equilíbrio e as tarefas diárias. Algumas condições contribuem para a diminuição e/ou fragmentação do sono, tais como envelhecimento, doenças como o Transtorno depressivo, Doença de Alzheimer e uso excessivo de telas. Nessa perspectiva, é importante salientar que o sono é primordial para manter o bem-estar, o metabolismo e as funções mentais. A ausência do sono adequado pode desregular o eixo hipotálamo-hipófise, elevando a concentração de adrenocorticotrofina e exacerbando a atividade do sistema nervoso simpático, bem como estimulando a liberação de citocinas inflamatórias e proteína c reativa. Além de aumentar a pressão arterial e promover fatores aterogênicos, pode ocorrer também a elevação do cortisol, desestabilizando os níveis de glicemia, leptina e grelina, podendo contribuir para o desenvolvimento de obesidade e a resistência à insulina. (HOYER et al, 2020; LIAO et al., 2022)

O sono contribui também para o equilíbrio neurológico, regulando a concentração da proteína beta-amiloide envolvida na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Ao dormir, ocorre, de forma duplicada, a retirada de resíduos nocivos, como a proteína amiloide β ($A\beta$), em comparação com a vigília, apontando para existência de uma via glinfática (por meio de células gliais), que depura as substâncias neurotóxicas extracelulares de forma mais ativa. Logo, levando-se em consideração que uma noite perdida de sono pode acumular ($A\beta$) nas áreas do hipocampo, parahipocampo e tálamo, a ausência de um sono de qualidade restringe a função glinfática e exponencia a redução da função cognitiva, especialmente a memória, além de favorecer o surgimento de transtornos demenciais (LIAO et al., 2022).

É válido destacar, ainda, que o sono age no combate à processos inflamatórios que provocam deterioração nas áreas hipocampais envolvidas com a aprendizagem e memorização, além de facilitar as sinapses entre as vias AMPC e neurônios

gabaérgicos que favorecem a plasticidade neural. Somado a isso, o núcleo supraquiasmático gera estímulos para glândula pineal na produção e liberação de melatonina, atuando na promoção do sono e conseqüentemente na preservação nervosa. (RASMUSSEN et al., 2018)

Nesse contexto, inicialmente identificada como um sintoma, a insônia tornou-se reconhecida como um transtorno por gerar sofrimento ou dano funcional. Assim, para o diagnóstico, considerando que o indivíduo apresenta bloqueio para iniciação, manutenção do sono ou despertar precoce, é necessário avaliar a presença de alguns critérios como: frequência dos sintomas por no mínimo 3 noites durante a semana; os sintomas podem estar presentes por 3 meses (insônia aguda) ou mais de 3 meses (insônia crônica); e dano funcional ao convívio social ou ao estado de saúde como fadiga, sono diurno excessivo, alteração do humor e das funções cognitivas. Ademais, é preciso considerar que tal distúrbio do sono se desenvolve mesmo em condições adequadas para dormir e não pode ser explicado por outro transtorno de saúde, seja físico ou mental. (PATEL et al., 2018; BAH et al., 2019).

Diante disso, tendo em vista que a insônia tem se tornado uma das reclamações frequentes na prática clínica por seus efeitos nocivos à saúde física e/ou mental do indivíduo, esta revisão sistemática busca evidenciar as terapêuticas atuais utilizadas para o manejo da insônia como forma de promover maior qualidade de vida para a população insone. (BAH et al., 2019; DOPHEIDE, 2020;)

2. Metodologia

A presente revisão sistemática foi realizada entre os meses fevereiro e maio de 2023. Foram avaliados artigos de diferentes delineamentos disponíveis nas bases de dados U.S. National Library of Medicine and the National Institutes Health (PubMed), Scielo e Science Direct. Os descritores utilizados nesta revisão foram: "Sleep Initiation and Maintenance Disorders" AND "Drug Therapy", OR "Sleep", OR "Sleep Aids", OR "Hypnotics and Sedatives", selecionados mediante consulta ao Medical Subject Headings (MeSH).

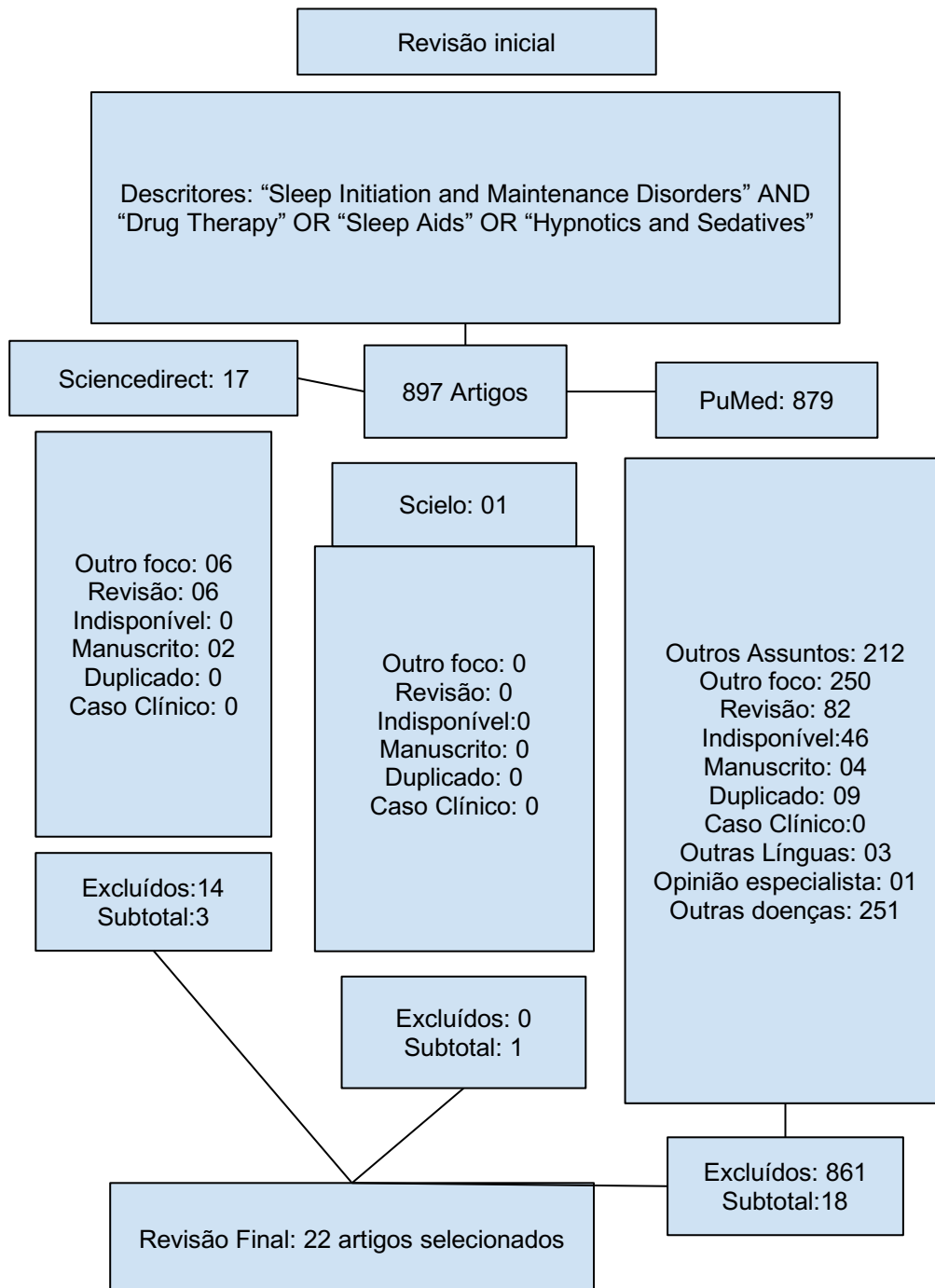
Assim, utilizando-se as ferramentas de busca avançada das bases de dados, a pesquisa destes descritores foi delimitada ao título, resumo e palavras chaves. A identificação e seleção dos artigos foi realizada considerando como critérios de inclusão: texto completo; publicado nos últimos 5 anos; idioma em português ou inglês. Quando o artigo completo não se encontrava disponível nas bases de dados, realizou-se uma busca na própria revista em que foi publicado, excluindo-se os que não possuíam acesso livre.

Além disso, foi construída uma tabela adaptada do instrumento proposto por Downs & Black, estabelecendo os requisitos populacionais e metodológicos para garantir a qualidade dos estudos e definir sua aceitação no estudo; foram excluídos os artigos duplicados; artigos de revisão, de caso clínico ou de opinião de especialista; e aqueles originais que apresentassem temas não pertinentes aos objetivos propostos.

O processo de seleção dos 13 estudos ocorreu em três etapas (Figura 1). Na primeira, foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados através

dos descritores. Posteriormente, procedeu-se com a leitura dos textos de manuscritos disponíveis na íntegra e, por último, a identificação de possíveis artigos de interesse pela lista de referências.

Figura 1: Fluxograma da seleção dos artigos para inclusão na revisão sistemática.



3. Resultados

Foram identificados 897 artigos a partir dos descritores utilizados nessa revisão. Na primeira seleção, baseada na análise dos títulos e resumos dos artigos selecionados, foram encontrados 17 do Science Direct, 1 na Scielo e 879 na PubMed. Após a leitura completa dos manuscritos, 875 artigos foram excluídos por não corresponderem ao foco desta revisão. Desta forma, 22 estudos foram considerados elegíveis para análise. A descrição do processo de seleção dos estudos encontra-se sintetizada na Figura 1. O quadro 1 apresenta a descrição dos 22 artigos selecionados (9-30), segundo o local onde o estudo foi realizado, número da amostra (N), e objetivos. O quadro 2 exhibe os principais resultados e as respectivas conclusões dos autores dos artigos analisados nesta revisão sistemática.

Quadro 1: Caracterização dos estudos selecionados entre 2018-2023.

REFERÊNCIA	LOCAL	N	OBJETIVOS
Asai et al, 2019	Japão	3248	Avaliar a segurança e a eficácia do uso de suvorexant na prática clínica diária no Japão.
Bakker MH, 2021	Holanda	156	Avaliar a eficácia da amitriptilina em baixas doses (10– 20 mg/dia) e mirtazapina (7,5–15 mg/dia) em pacientes com distúrbio de insônia.
Begum et al, 2021	Austrália	1773525	Explorar as mudanças no padrão de benzodiazepínicos (BZD), Z-droga (zolpidem, zopiclona), e prescrições do non-BZD.
Castro et al, 2020	Brasil	67	Avaliar a segurança e eficácia de uma dose sublingual de 5 mg de zolpidem, em comparação com uma dose oral de 10 mg, ao deitar e “conforme necessário” após despertares no meio da noite.
Citrome et al, 2021	EUA	2096	Descrever o lemborexant para o tratamento da insônia (DSM-5) em adultos usando número necessário para tratar (NNT), número necessário para prejudicar (NNH) e probabilidade de ser ajudado ou prejudicado (LHH).
Chepke et al, 2022	EUA	949	Avaliar se o tratamento de sintomas noturnos de insônia com um antagonista do receptor de orexina dupla, lemborexant, também pode reduzir a fadiga.

Dauvilliers et al, 2020	Alemanha, Hungria, Israel, Espanha, Suécia e EUA	1005	Avaliar a relação dose-resposta do daridorexant, um novo antagonista duplo do receptor de orexina, em variáveis do sono em indivíduos com transtorno de insônia
Edinger et al, 2022	EUA	211	Examinar se as características/traços pré-tratamento predizem sequências ideais de tratamento para pacientes com insônia.
Huajun et al , 2020	China	97	Determinar a eficácia da suplementação exógena de melatonina para distúrbios do sono em pacientes com insônia primária de meia-idade
Inoue et al, 2021	Japão	949	Avaliar a eficácia/segurança de lemborexant 5 mg e lemborexant 10 mg versus placebo uma vez ao dia em um subconjunto de pacientes japoneses com insônia e comparar os resultados com os de pacientes não japoneses.
Ivgy-May et al, 2020	Ásia, Canadá, Europa, América Latina e EUA	457	Investigar a eficácia e a segurança do tratamento de longo prazo com esmirtazapina (1,5–4,5 mg) em pacientes adultos ambulatoriais com insônia crônica.
Kunz et al, 2023	Bélgica, Bulgária, Canadá, Dinamarca, Finlândia, França, Alemanha, Hungria, Polônia, Coreia do Sul, Espanha, Suécia, Suíça, e EUA	804	Avaliar através de estudo de extensão de 40 semanas, a segurança a longo prazo e a tolerabilidade do daridorexant.
Lähteenmäki et al, 2018	Finlândia	92	Estudar a percepção do sono e a qualidade de vida em 92 pacientes ambulatoriais idosos (idade 55-91 anos) com insônia primária antes e após a retirada do uso prolongado de zopiclona, zolpidem ou temazepam (BZDA)
Morin et al, 2020	EUA	221	Avaliar a eficácia comparativa de 4 sequências de tratamento envolvendo terapias psicológicas e medicamentosas para insônia e examinar o efeito moderador dos transtornos psiquiátricos sobre os resultados da insônia.

Molano et al, 2020	EUA	58	Determinar a eficácia e a segurança do daridorexant, um novo medicamento para dormir, no tratamento da insônia para adultos com mais de 65 anos de idade.
Pop et al, 2019	Canadá	30 729	Descrever padrões de manejo clínico de distúrbios do sono em mulheres e homens mais velhos no momento do diagnóstico inicial.
Rosenberg et al, 2019	América do Norte e Europa	1006	Comparar o tratamento com o antagonista do receptor de orexina O lemborexant com placebo e liberação prolongada de tartarato de zolpidem em participantes com transtorno de insônia.
Roth et al, 2022	EUA	949	Avaliar as mudanças na gravidade da insônia em indivíduos com insônia moderada a grave (pontuação do Índice de Gravidade da Insônia [ISI] ≥ 15) tratados por 12 meses todas as noites com lemborexant .
Schonmann et al, 2018	Israel	236.597	Quantificar o risco de uso crônico em usuários hipnóticos de primeira viagem e a associação da escolha inicial de hipnóticos com padrões de uso posteriores.
Tanielian et al, 2022	Líbano	66	Examinar o padrão de sono e os preditores da frequência do uso de hipnóticos (diariamente versus conforme a necessidade) em adultos de meia-idade e idosos com insônia.
Uchiyama et al, 2022	Japão	24	Investigar a eficácia e segurança de doses orais únicas do antagonista do receptor de orexina dupla TS-142 em 16 pacientes com insônia.
Yardley et al, 2021	América do Norte, Europa, Ásia e Oceania.	1426	Relatar os resultados de eficácia e segurança em indivíduos com insônia que receberam até doze meses de tratamento contínuo com Lemborexant

Quadro 2: Principais resultados e conclusões acerca do manejo farmacológico da insônia entre os anos 2018-2023.

REFERÊNCIA	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÕES
Asai et al, 2019	Foi observado, uma redução na latência média do sono e o aumento no tempo total mediano do sono em 1 semana após o início do tratamento em diante, e o efeito foi mantido após o início do tratamento por 6 meses.	Os resultados sugerem que Suvorexant pode ser uma droga útil na prática clínica diária para o tratamento da insônia.
Bakker et al, 2021	O resultado primário do estudo é a gravidade da insônia auto-relatada nas 6 semanas. Os resultados secundários incluem qualidade subjetiva do sono quantificada por índices de sono, funcionamento diurno e sintomas, avaliação de segurança e tratamento e consumo de outros cuidados com o sono.	Em caso de efeito insuficiente da terapia não farmacológica e desejo de medicação para dormir, este estudo responderá se a amitriptilina e mirtazapina em baixas doses são uma alternativa eficaz aos BZRAs em curto e longo prazo com relação à insônia e funcionamento diurno.
Begum et al, 2021	Durante todo o período do estudo, temazepam representou 25,3% das prescrições e diazepam 21,9%. Todas as prescrições de BZD e zolpidem diminuíram durante todo o período do estudo, mas as prescrições de não-BZD e zopiclona aumentaram no mesmo período. Em 2018, mais de 50% das prescrições de medicamentos Z e melatonina foram para pacientes com insônia.	No geral, as prescrições de BZD na Austrália diminuíram entre 2011 e 2018. Entretanto, a prescrição de alguns desses medicamentos aumentaram para pacientes com um diagnóstico recente de insônia.
Castro LS, 2020	Eventos adversos leves a moderados foram relatados por 25% dos participantes, incluindo dor de cabeça, sonolência e tontura. Ambos os tratamentos diminuíram os despertares no meio da noite e aumentaram o tempo total de sono em 1,5 horas.	A segurança e eficácia de ambas as formulações de zolpidem são comparáveis. A dose sublingual de 5 mg induziu o sono mais rapidamente.
Citrome et al, 2021	O lemborexant teve uma magnitude clinicamente relevante do efeito terapêutico. A sonolência foi o efeito adverso mais comum, para lemborexant 5 mg e 10 mg, respectivamente.	Em comparações indiretas, os dados de NNT para os outros hipnóticos mostraram tamanhos de efeito foram geralmente semelhantes aos do lemborexant estudos de Fase 3, a relação risco-benefício para lemborexant é favorável conforme medido por NNT, NNH e LHH.
Chepke et al, 2022	O lemborexant reduziu significativamente a fadiga relatada pelo indivíduo versus placebo durante um período de tratamento de 6 meses. Esta redução foi mantida ao longo de 12 meses de lemborexant tanto na população geral quanto em indivíduos com fadiga clinicamente significativa	Além de melhorar o início e a manutenção do sono em indivíduos com distúrbios de insônia, o lemborexant oferece benefícios adicionais ao reduzir a fadiga diurna.

	no início do estudo.	
Dauvilliers et al, 2020	Uma resposta significativa foi encontrada na redução de acordar após o início do sono e latência para o sono persistente desde o início até os dias com daridorexant.	O daridorexant induziu uma redução dependente da dose no tempo de vigília após o início do sono em indivíduos com transtorno de insônia.
Edinger et al, 2022	Menores taxas de remissão foram observadas para aqueles: com transtorno de dor, percepções ruins de saúde mental, altos escores de fadiga e menores tempos e eficiências de sono.	A dor, a fadiga, o mau estado de saúde mental e a duração e eficiência subjetivas do sono afetam a resposta a diferentes sequências de tratamento de insônia.
Huajun et al, 2020	A suplementação de melatonina diminui significativamente o tempo de vigília precoce e porcentagem de sono N2. No entanto, a melatonina não teve efeito significativo em outros parâmetros objetivos do sono, incluindo latência do sono, eficiência do sono, vigília durante o sono e porcentagem de sono N1, N3 e REM. Não foram relatados eventos adversos graves.	A suplementação de melatonina durante um período de quatro semanas é eficaz e segura na melhoria de alguns aspectos da qualidade objetiva do sono, como o tempo total de sono, a porcentagem de movimento rápido dos olhos e o despertar matinal em pacientes de meia-idade com insônia.
Inoue et al, 2021	No geral, a eficácia e a segurança do lemborexant foram semelhantes entre os subgrupos de japoneses e não japoneses. A incidência e a gravidade dos eventos adversos emergentes do tratamento foram consistentes entre os dois subgrupos.	O lemborexant 5 mg e 10 mg melhorou o início do sono e a manutenção do sono ao longo de 6 meses e foi bem tolerado em pacientes japoneses e não japoneses. Os perfis de segurança de lemborexant 5 mg e 10 mg foram consistentes entre os subgrupos.
Ivgy-May et al, 2020	No estudo duplo-cego, um aumento de 48,7 minutos no tempo total médio de sono noturno foi observado para esmirtazapina versus placebo nos meses 4–6. Não houve evidência de efeitos residuais no estado de alerta ou funcionamento diurno no dia seguinte e nenhuma evidência de insônia rebote ou sintomas de abstinência após a descontinuação do tratamento. A esmirtazapina foi geralmente bem tolerada; sonolência e ganho de peso foram os eventos adversos mais comuns.	A Esmirtazapina melhorou a duração do sono versus placebo durante pelo menos 6 meses. Não houve evidência de efeitos residuais no dia seguinte ou de sintomas de abstinência ou insônia rebote após a descontinuação abrupta do tratamento
Kunz et al 2023	A incidência geral de eventos adversos emergentes do tratamento foi semelhante entre os grupos. O daridorexant não induziu sonolência na manhã seguinte e nenhum sintoma relacionado à abstinência ou rebote foi observado após a descontinuação do tratamento. As melhorias no sono e no funcionamento diurno foram mantidas	O tratamento com daridorexant, por até 12 meses, foi geralmente seguro e bem tolerado. Análises exploratórias de eficácia sugerem que as melhorias sustentadas no sono e no funcionamento diurno com daridorexant 50 mg suportam seu uso para o tratamento de longo prazo do distúrbio de insônia, sem

	até o final do estudo e foram mais pronunciadas com daridorexant 50 mg.	preocupações com novos sinais de segurança.
Lähteenmäki et al, 2018	Após 6 meses foi observado menor latência para o início do sono e menor dificuldade em iniciar o sono do que no início do estudo e quando comparados aos não abstêmios. Além disso, menos fadiga durante a manhã e durante o dia; redução do estresse e a satisfação com a vida e saúde esperada 1 ano depois melhorou.	Os distúrbios do sono, a fadiga diurna e a qualidade de vida prejudicada podem se resolver dentro de 6 meses após a retirada do BZDA. Esses resultados encorajam a retirada do uso crônico de hipnóticos do tipo benzodiazepínico, particularmente em indivíduos mais velhos.
Morin et al, 2020	Embora as taxas de resposta/remissão tenham sido menores entre os pacientes com comorbidade psiquiátrica, as sequências de tratamento que envolviam terapia psicológica seguida de terapia cognitiva ou zolpidem seguido de trazodona produziram melhores resultados para pacientes com insônia comórbida. As taxas de resposta e remissão foram bem sustentadas durante o acompanhamento de 12 meses.	A terapia comportamental e a medicação zolpidem produziram respostas equivalentes e taxas de remissão. A adição de um segundo tratamento produziu um valor agregado para aqueles cuja insônia não conseguiu remeter às terapias iniciais.
Molano et al, 2020	O daridorexant permitiu adormecer mais rapidamente e permanecer dormindo por mais tempo. Doses mais altas funcionaram melhor do que doses mais baixas. Quando compararam os resultados com os resultados de pessoas que receberam o placebo (pílula de açúcar), as doses de daridorexant ≥ 10 mg funcionaram claramente melhor do que o placebo. Os participantes também relataram dormir melhor em seus diários de sono. Além disso, observou-se que o medicamento tem possíveis efeitos colaterais como fadiga, sintomas de resfriado, dificuldade de locomoção e dor de cabeça. Doses altas especialmente causaram mais fadiga.	O daridorexant pode ser eficaz e seguro no tratamento da insônia em adultos mais velhos. Estudos futuros devem determinar se há efeitos a longo prazo da medicação, como dificuldades de raciocínio ou risco de quedas. Além disso, devem incluir mais pessoas, bem como comparar daridorexant a outros tratamentos para insônia.
Pop et al, 2019	Em comparação com os homens, as mulheres eram um pouco mais propensas a ser prescrito pelo menos	Em nossa coorte, quase 1 em cada 5 idosos com um novo diagnóstico de distúrbio do sono foi prescrito um

	um medicamento sedativo .Um total de 2573 (8,4%) idosos foram submetidos a um estudo do sono, e 3743 (12,2%) foram avaliados por um especialista; ambos ocorreram mais comumente nos homens.	medicamento utilizado para o sono; destes, mulheres. Nosso estudo destaca as altas taxas em que os medicamentos são prescritos para idosos com um novo diagnóstico de distúrbio do sono e identifica diferenças sexuais potenciais na gestão de tais diagnósticos.
Rosenberg et al, 2019	Ambas as doses de terapia com lemborexant demonstraram maiores mudanças estatisticamente significativas desde a linha de base no início do sono objetivo, conforme avaliado pela latência ao sono persistente que foi medido usando polissonografia no final de 1 mês de tratamento em comparação com placebo . Seis participantes (4 no grupo zolpidem e 2 no grupo lemborexant 5 mg) relataram eventos adversos graves; nenhum foi relacionado ao tratamento. Outros eventos adversos foram em sua maioria leves ou moderados em gravidade.	A terapia com lemborexant melhorou significativamente tanto o início quanto a manutenção do sono, inclusive na segunda metade da noite, em comparação com placebo e zolpidem medidos objetivamente usando polissonografia. A terapia com lemborexant foi bem tolerada.
Roth et al, 2022	As pontuações médias do ISI melhoraram significativamente nos grupos de tratamento e gravidades da doença, com maiores reduções desde o início nos grupos LEM5 e LEM10 versus placebo nos meses 1, 3 e 6.	O benefício previamente demonstrado do lemborexant nas medidas subjetivas do sono se correlaciona com reduções na gravidade dos sintomas de insônia. Em comparação com o placebo, o tratamento com LEM5 e LEM10 diminuiu significativamente a gravidade dos sintomas de insônia, e aumentou as proporções de respondedores e remitentes. As melhorias na gravidade da insônia foram mantidas ao longo de 12 meses de tratamento e foram observadas nos subgrupos de indivíduos com insônia moderada ou grave determinada no início do estudo.
Schonmann et al, 2018	A idade média no primeiro uso foi de 63,7 anos. 58,6% eram mulheres. Benzodiazepínicos foram iniciados em 65,5% dos casos. Os usuários de benzodiazepínicos eram mais velhos e de menor nível socioeconômico, comparados aos usuários de drogas Z. Os Z-fármacos foram associados a um risco aumentado de uso a longo prazo. Resultados semelhantes também foram observados para diário e excessivo uso ($p < 0,001$).	Um em cada cinco novos usuários de sedativos-hipnóticos se tornará um usuário de longo prazo, mas apenas 0,5% fará uso excessivo. Z-drogas foram associadas com um risco aumentado de uso crônico.
Tanielian et al, 2022	Recrutou-se uma amostra de 66 participantes, dos quais 69,7% eram	Muitos usuários de hipnóticos ainda têm insônia clinicamente significativa

	<p>do sexo feminino. Três quartos (49/66, 74,2%) usavam hipnóticos diariamente, com 43% (21/49) dos usuários diários de hipnóticos dormindo mais de 8 horas por noite. Dois quintos (26/66, 39,4%) dos participantes ainda apresentavam insônia clinicamente significativa, mesmo depois de tomar hipnóticos. Após ajuste para idade, anos de uso de hipnóticos, horas de sono por noite, escore PHQ-2 e frequência de dor à noite, o modelo de regressão logística mostrou que idade mais jovem e mais horas de sono por noite foram significativamente associados ao uso diário de hipnóticos quando comparados ao uso de hipnóticos quando necessário.</p>	<p>e má qualidade do sono, conforme refletido pela percepção de maior duração do sono e mais cochilos durante o dia, o que pode estar relacionado à sedação residual relacionada à droga. O uso de hipnóticos pode não ser a melhor solução para o tratamento da insônia em uma população idosa, e os médicos devem reavaliar regularmente o uso de hipnóticos.</p>
Uchiyama et al, 2022	<p>Aspectos autorrelatados do início do sono e da qualidade do sono, determinados por meio do Questionário de Avaliação do Sono de Leeds (LSEQ), melhoraram com a administração de TS-142 versus placebo. TS-142 foi bem tolerado; todos os eventos adversos foram leves ou moderados e nenhum foi grave.</p>	<p>A dose única de TS-142 foi bem tolerada e teve efeitos clinicamente relevantes nos parâmetros objetivos e subjetivos do sono em pacientes com insônia.</p>
Yardley et al, 2021	<p>Para todos os parâmetros do sono, os benefícios significativos observados com LEM5 e LEM10 versus placebo ao longo de seis meses foram mantidos em doze meses em indivíduos que receberam doze meses contínuos de tratamento. Não houve evidência de insônia rebote ou abstinência em nenhum dos grupos de lemborexant após a descontinuação do tratamento. Ao longo de doze meses de tratamento com lemborexant, a maioria dos TEAEs foram leves/moderados; os TEAEs mais comuns foram nasofaringite, sonolência e cefaléia.</p>	<p>LEM5 e LEM10 tiveram benefício significativo no início do sono e na manutenção do sono em comparação com o placebo e, mais importante, a eficácia do lemborexant persistiu por doze meses, sugerindo que o lemborexant pode fornecer benefícios a longo prazo para indivíduos com insônia.</p>

4. Discussão

A insônia de origem primária, principal foco desta revisão, que não se relaciona com comorbidades existentes pode ser categorizada em três subtipos: insônia para iniciar o sono, insônia para se manter dormindo ou insônia relacionada ao acordar pela manhã. No entanto, essa divisão do estado do sono não se apresenta de forma única, é comum que a medida que o tempo passa a insônia de início do sono pode se transformar em insônia de manutenção e vice-versa. Nesse sentido, o manejo terapêutico é composto por uma dupla abordagem, que reside em aliar a Terapia

Cognitivo Comportamental (TCC-I) e o tratamento farmacológico. No entanto, a TCC-I apesar de sua boa eficácia a longo prazo coexiste com a carência de profissionais especialistas, restringindo assim a utilização desse recurso. Logo, tal perspectiva direciona ao tratamento farmacológico que é representado atualmente, em sua maioria, pelos hipnóticos cujo mecanismo atua no sistema ativador reticular ascendente, inibindo a vigília. A finalidade do tratamento farmacológico é reparar os estímulos da homeostase e do ritmo circadiano que estão desajustados levando a insônia. Logo, a decisão pelo fármaco adequado depende da sintomatologia própria do quadro, magnitude, tempo, efeito e segurança, além dos distúrbios comórbidos presentes. De acordo com FDA (Food and Drug Administration), na insônia aguda o uso de hipnóticos por um curto período de tempo (4 semanas ou menos) e em doses baixas, consegue manejar de forma satisfatória o transtorno do sono, já na insônia crônica os indivíduos precisam receber a terapêutica adequada para suas condições médicas coexistentes antes de iniciar a terapêutica para insônia. Para tratar a insônia é necessário que o agente hipnótico de escolha tenha início de curta duração, se mantenha agindo por um período ideal e conserve a arquitetura do sono. Somado a isso, é necessário que não haja efeito residual de sono durante o dia, não altere a memória e não possua interatividade com outros fármacos gerando efeitos indesejados. Assim, após o início da terapêutica farmacológica o indivíduo deve ser acompanhado e avaliado de forma regular para certificar que a insônia não evoluiu para outro tipo ou que transtornos comórbidos novos possam surgir. (LIAO et al., 2022; PENTAGNA et al., 2022)

Fármacos utilizados no manejo da insônia

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos (BZDs), desde o início de sua comercialização em 1960 reduziram a utilização de barbitúricos e se tornaram um dos fármacos mais prescritos no mundo. Seu mecanismo é exponenciar a ação do GABA_A, neurotransmissor inibitório essencial no SNC. Entretanto, o seu uso prolongado gera prejuízos ao idoso como quedas e fraturas, bem como dependência química e processos demenciais. Os novos agonistas dos receptores de benzodiazepínicos (BzRA), conhecidos como zolpidem e a eszopiclona agem de forma seletiva nos receptores GABA alfa 1 2/3 (zolpidem) e alfa 2 (eszopiclona), embora acarretem riscos semelhantes de quedas e dependência. Nesse sentido, os BzRA devem ser indicados unicamente no contexto da insônia aguda evitando a prescrição indiscriminada. (BAH et al., 2019)

Drogas-Z

Zolpidem

O zolpidem, considerado hipnótico por unir-se de forma seletiva a subunidades $\alpha 1$ e $\alpha 5$ do neurotransmissor GABA-A, exerce sua eficácia ao promover melhor início e manutenção do sono e reduzir despertares precoces. Em idosos, doses de 10 a 20 mg reduzem moderadamente o sono REM, em dose de 5mg não altera a arquitetura do sono. Possui tempo de meia vida de 2,5 horas podendo ser encontrado na forma de liberação instantânea na concentração de 5 mg e 10 mg, sendo útil para tratar a insônia aguda. Já no manejo da insônia para iniciar o sono e permanecer dormindo, pode ser utilizado a formulação de liberação lenta em doses de 6,25 mg e 12,5 mg. Já para manejar os despertares precoces durante a noite há doses sublinguais de 3,5 mg em homens e 1,75 mg em mulheres, sendo importante 4 horas de sono ou mais, disponíveis para não afetar as funções diurnas. Dentre os possíveis efeitos contrários ao uso, estão a sonolência residual e a amnésia para fatos recentes. Somado a isso, é necessário a realização de uma prescrição cuidadosa, sobretudo para os pacientes idosos, em virtude de efeitos colaterais como cefaleia, sono excessivo, vertigem, enjoo, diarreia, dores musculares, sonambulismo e quedas. Logo, atividades que requeiram maior atenção como direção automobilística devem ser evitadas, logo deve ser dispensado em torno de 8 a 9h após tomar o medicamento de liberação rápida antes de realizar atividades diárias pois sua concentração sérica já estará reduzida. (ABAD e GUILLEMINAULT, 2018; LIAO et al., 2022)

Zaleplon

O zaleplon pode ser encontrado nas dosagens de 5mg, 10 mg e 20 mg e possui tempo de meia vida de uma hora. Possui efeitos semelhantes ao zolpidem, incluindo agravamento de sintomas depressivos em pacientes portadores do distúrbio. (LIAO et al., 2022)

Eszopiclona

A eszopiclona auxilia na promoção da eficácia do sono, melhora a atividade durante o dia e diminui o tempo para iniciar o sono e os despertares seguidos ao início do sono. Para o manejo da insônia latente, encontra-se disponível a dose de 2mg e para permanecer no sono 3 mg. Vale salientar que por agir de forma específica nos receptores alfa 2 e alfa 3 do GABA-A, reduz de forma eficaz os sintomas de ansiedade e depressão nos indivíduos que possuem o transtorno comórbido. Apresenta efeitos indesejados como sabor metálico, cefaleia, vertigem e sono excessivo. (ABAD e GUILLEMINAULT, 2018)

Antagonistas Duplos dos Receptores de Orexina

O complexo orexina atua junto a via hipotálamo-hipófise e ao Sistema Nervoso Autônomo para regular a reação ao estresse, sono e vigília, assim como ajustar fatores metabólicos e inflamatórios. Nesse sentido, o hipotálamo lateral sintetiza uma dupla de peptídeos (a orexina A e orexina B) que ativam receptores ligados à proteína G. Logo, a orexina-1 (ORX-1) se une a orexina A e a orexina-2 (ORX-2) se liga a ambas as orexinas por possuir propriedades semelhantes. Assim, os antagonistas duplos dos receptores de orexina (DORAs) agem diminuindo a duração do sono persistente, elevam a duração total do sono e a eficácia do sono, bem como alargam o sono NREM e o sono REM. Nesse contexto, cada vez mais estudos estão sendo direcionados à atuação da via orexinérgica e hoje já é factível que as orexinas exercem um papel importante na organização do ciclo sono-vigília. (MULLINGTON et al., 2021)

Além disso, é importante destacar que os DORAs agem de forma específica no complexo orexina cerebral, ajustando a ativação do sono e do despertar sem debilitar de forma extensa o sistema nervoso central. Os peptídeos orexina A e B se conectam a seus receptores ORX-1 e ORX-2 para estabelecer o estado de alerta. Naturalmente, os neurônios orexinérgicos atuam intensamente durante o dia e diminuem sua atividade durante a noite, logo, se exerce de forma incomum ação durante o sono pode gerar excitação excessiva neuronal anormal provocando insônia. Os DORAs inibem o estado de alerta ao dormir, impedindo de forma seletiva que os neuropeptídeos se acoplem aos receptores. Tal ação, suprime de forma mais específica o sistema neuronal evitando sintomas colaterais como quedas, prejuízos motores, sono residual ao acordar e tolerância comuns aos medicamentos que atuam na via GABA-A. (MULLINGTON et al., 2021)

Atualmente, existem amplas pesquisas na área da orexina ou hipocretina, um regulador essencial do sono e da vigília situado unicamente na região lateral do hipotálamo com vários fármacos já sendo comercializados em fases de pré-registro baseados em estudos de fase III como suvorexant, lemborexant e daridorexant.³⁴

A inibição do bloqueio do receptor de orexina ORX-2 induz o sono de forma semelhante à fisiológica, aumentando proporcionalmente o sono REM e o NREM, e a interrupção de ligação de ambos os receptores eleva o sono REM sem causar alterações no sono profundo. Ressalta-se que os competidores dos receptores da orexina não interagem de forma medicamentosa como ocorre com elementos do GABAa com o álcool, por exemplo. Além disso, não existem indícios de alteração cognitiva ou dependência, inclusive os DORAS podem auxiliar no manejo de dependentes químicos. (HOYER et al., 2020)

Lemborexant

Composto ativo de forma oral que age de forma antagônica e reversível a ambos os receptores de orexina, tendo maior intimidade com o receptor ORX-2. O lemborexant possui bons resultados, reduzindo o sono residual ao amanhecer nas doses de 5mg e 10mg em indivíduos idosos com insônia. Além disso, apresentou considerável melhoria no tempo para iniciar o sono quanto na sua manutenção.

É importante ressaltar que os objetivos positivos podem ser alcançados de forma imediata e ao longo do tempo que perdurar o tratamento. Quanto aos efeitos adversos, resultantes do tratamento estão: paralisia do sono leve, dor de cabeça, sonolência, infecção do trato urinário, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior e tontura. (ROSENBERG et al., 2019)

O DORA lemborexant foi aprovado recentemente para tratar a insônia em adultos nos Estados Unidos, Canadá, Japão, Austrália e países do continente asiático. Por ser antagônico, a atividade da orexina diminui o estado de alerta ao reduzir os impulsos dos neuropeptídeos orexinérgicos. Ao avaliar a gravidade da insônia através do questionário ISI (*Insomnia Severity Index*), o lemborexant 27 apresentou resultados satisfatórios ao longo do 1º mês. Somado a isso, também foi observado melhoria significativa da insônia por 12 meses.(ROTH et al., 2022)

As repercussões adversas do Lemborexant nas doses de 5mg e 10 mg podem se manifestar através de sonolência ou fadiga, cefaleia, pesadelo ou sonhos incomuns, alucinações sensoriais e excesso de sono pela manhã. Entretanto, não foi comprovado efeito rebote de insônia nem sintomas de abstinência após descontinuação do uso (nas doses de 5mg e 10 mg). (SCOTT, 2020)

Daridorexant

O daridorexant, semelhante ao lemborexant, age de forma antagônica aos receptores de orexina dupla (1 e 2) expressos de forma ampla no cérebro, ligados à proteína G. Através de estudos realizados em pacientes com narcolepsia, caracterizada pela diminuição dos neurônios que sintetizam orexina e interrupção dos receptores orexinérgicos aos seus ligantes, foi possível encontrar formas de intervir na insônia através da abordagem da orexina/hipocretina. Assim, a medicação foi aprovada atualmente nos EUA, na dose de 25 mg a 50 mg 30 min antes de dormir com tempo igual ou superior a 7 horas de sono antes do despertar. Ratifica-se que o daridorexant, por exercer impacto depressor do SNC e alterar o funcionamento diurno dos indivíduos, pode ter efeito exacerbado se já existir uso prévio de medicações depressoras do SNC. Somado a isso, pode gerar piora de quadros depressivos ou de ideação suicida, paralisia do sono, efeitos alucinógenos e sintomas de cataplexia. Nessa perspectiva, no decorrer da terapêutica com daridorexant, os usuários precisam ser informados sobre possíveis alterações de comportamento do sono como sonambulismo e a realização de atividades (como dirigir) sem estar plenamente acordado. Logo, na vigência de tais sintomas, o medicamento deve ter seu uso interrompido. (MARKHAM, 2022)

Em um estudo randomizado duplo cego nos EUA e na Alemanha com indivíduos idosos ao fazer uso de daridorexant, foi observado tanto resultados positivos no iniciar o sono (dose de 10 mg) quanto no período em que o indivíduo se mantém dormindo (doses de 10 a 50 mg). É válido acrescentar que ambas as doses tiveram boa tolerância por parte dos indivíduos após o uso, sendo relatado, como efeitos subsequentes, fadiga, nasofaringite, alterações na marcha e dor de cabeça.(DAUVILLIERS et al., 2020)

O DORA apresenta absorção, tempo de ação e eliminação de forma rápida, o que provoca uma melhor manutenção do período de sono, bem como reduz a sonolência diurna ao despertar. Em estudos duplo cego realizados por 12 semanas em indivíduos com transtorno de insônia, o daridorexant promoveu de forma mais eficaz o início e a manutenção dos sono em doses de 50mg. Além disso, não houve manifestação de tolerância ou dependência, permitindo o tratamento de longo prazo do distúrbio de insônia em adultos.(KUNZ et al., 2022)

Suvorexant

O suvorexant foi permitido no Japão. No entanto, o FDA recusou as doses de 30 e 40 mg em virtude da sonolência excessiva ao acordar - secundário à sua longa meia-vida. Para o manejo da insônia, deve ser administrado doses menores trinta minutos antes de deitar, considerando um mínimo de sete horas de sono disponíveis. (HOYER et al., 2020)

Melatonina e Agonistas dos Receptores Melatoninérgicos

A melatonina, produzida pela glândula pineal, através do estímulo do núcleo supraquiasmático, atua na regulação do sono via receptores MT1 e MT2. Com a idade, os níveis de melatonina decaem, seja por redução da atividade circadiana ou por alterações estruturais da glândula a promoção do sono fica comprometida. Nessa perspectiva, a administração da melatonina de forma externa pode trazer benefícios satisfatórios aos pacientes que sofrem de insônia primária. Apesar de ser estudada intensamente, os benefícios da melatonina apresentam desfechos limitantes ao estudo em virtude dos métodos avaliativos (objetivos e subjetivos), idade, sexo e raça. Entretanto, foi possível perceber a redução na frequência em acordar precocemente no período da manhã, tendo em vista que tal despertar prejudica a quantidade ideal de sono considera-se um resultado positivo.

Além disso, tanto a formulação, como o período em que é administrada pode interferir nos efeitos esperados da molécula da melatonina no organismo. Atualmente, somente a apresentação de 2 mg possui autorização para o manejo da insônia crônica definida pela má qualidade de sono em indivíduos com idade igual ou superior a 55 anos. Isso pode ser explicado pelo fato de que a concentração de 2 mg se assemelha a concentração que é gradualmente liberada de forma fisiológica, dessa forma, a liberação prolongada de melatonina 2 mg imita a liberação fisiológica, isto é, gradual. (XU et al., 2020)

Convém destacar, ainda, o ramelteon, medicamento que atua de forma agonista nos receptores melatoninérgicos MT1 e MT2, possuindo maior interação com o MT1 em comparação com a melatonina. Com rápida absorção, atinge seu pico de 30 concentração de 30 a 90 minutos, mantendo uma meia vida de duas a cinco horas não dependendo da dose administrada. A dose inicial sugerida é 8 mg, 0,5 horas antes de dormir, não sendo recomendado aumentar essa quantidade. Dentre os efeitos indesejáveis mais comuns estão a tontura, náusea, fadiga, sonolência, cefaleia e disgeusia.(BAH et al., 2019)

A melatonina e suas formas de apresentação, como os agonistas do receptor de melatonina de baixo peso molecular (ramelteon), atuam na promoção do início do sono e geralmente são utilizadas para tratar insônia de trabalhadores noturno. No entanto, apesar de serem comercializadas sem receita em países norte americanos, ainda não há dados suficientes para afirmar a sua eficácia.(HOYER et al., 2020)

Baclofeno

O baclofeno é um relaxante muscular de ação central que atua como agonista do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA)_b. Sua indicação se dá ao tratamento de espasticidade muscular em contexto de mielopatias, esclerose múltipla e outras afecções cerebrais. Os efeitos adversos comumente descritos incluem sedação e sonolência, bem como insônia, fadiga, tontura e dor de cabeça.(MARKHAM, 2022)

Embora o acervo de análises que relatam a eficácia do uso do baclofeno em quadros de insônia na população geral seja insuficiente, alguns estudos apontam significativa melhora de parâmetros polissonográficos, na maior durabilidade do sono NREM em detrimento ao período de sono REM e à fragmentação do sono. O mesmo dado se repete em estudos em que foi comparada a atuação baclofeno e placebo. (RAAD et al., 2020)

Quetiapina

A quetiapina é uma droga antipsicótica de segunda geração, utilizada para o tratamento de transtornos psicóticos, e cuja a ampla afinidade de seu metabólito ativo, norquetiapina, proporciona uma atuação sobre diversos receptores do Sistema Nervoso Central (SNC), principalmente os receptores serotoninérgicos e em menor potência, os receptores D2 dopaminérgicos, fazendo-se necessária maior dose para melhor efetividade antipsicótica. Dados atuais sugerem aumento global da prescrição deste medicamento como opção *off-label* para tratamento da insônia em pacientes com casos de falha terapêutica ou comorbidades psiquiátricas associadas. Um estudo realizado em 2004, em homens saudáveis foi um dos fatores que embasou tal fato, por evidenciar que em baixas doses, a quetiapina proporcionou melhora nos parâmetros de sono, tais como eficácia do sono, tempo total de sono, entre outros. Além disso, seu uso foi atribuído como alternativa para o uso de benzodiazepínicos, cujo alto potencial de dependência é comprovado. Os efeitos adversos comumente apresentados relacionam-se à dose-dependência e incluem alterações metabólicas

(ganho de peso, síndrome metabólica) e eletrocardiográficas, além da capacidade potencializadora ou neutralizadora de efeitos de substâncias psicoativas tais como cocaína, heroína e maconha. Ressalta-se, ainda, que a quetiapina pode ser um adjuvante no tratamento da insônia primária, principalmente em pacientes com transtornos psicóticos tais como esquizofrenia e transtornos de humor, e em pacientes com insônia relacionada ao transtorno do estresse pós-traumático. As indicações para a administração da Quetiapina no tratamento da insônia, na população geral são escassas e sua prescrição *off-label* deve ser evitada pela existência de outras terapias alternativas à primeira falha terapêutica, bem como evidências de alterações cardiometabólicas a longo prazo, bem como a necessidade de monitorização constante dos parâmetros clínico-laboratoriais dos indivíduos em uso. (MODESTO-LOWE; HARABASZ; WALKER, 2021)

Antagonistas H1

Alguns fármacos utilizados no manejo da depressão de forma *off-label* têm ação anti-histamínica como a mirtazapina, possuem atuação restrita na manutenção do sono, no entanto, segundo a diretriz europeia do sono antagonistas da histamina não devem ser prescritos para insônia. (HOYER, 2020)

Antidepressivos

A utilização de medicamentos antidepressivos no manejo da insônia é considerada *off-label* pois seu mecanismo de ação principal não é direcionado para tal. Segundo a Associação Britânica de Psicofarmacologia, dosagens inferiores para o transtorno depressivo têm sido comumente prescritas para lidar com a insônia, como a amitriptilina (antidepressivos tricíclicos) e a trazodona (antidepressivo de origem da triazolopiridina). A subdose da amitriptilina, primeiro antidepressivo mais prescrito para insônia, atua de forma semelhante ao antagonismo do receptor histamínico H1, com contribuição do 5-HT₂ e do antagonista muscarínico colinérgico. A trazodona, em segundo lugar, age competindo com os receptores 5-HT_{1A}, 5HT₂ e alfa₁ adrenérgicos, e inibe a recaptção de 5-HT. Alguns fatores que devem ser destacados com a utilização dos antidepressivos para o manejo da insônia como efeitos residuais ao acordar, movimentação frequente dos membros durante o sono, bruxismo (como nos ISRS como a venlafaxina) e intoxicação (no caso de dosagem excessiva de amitriptilina). (HOYER et al., 2020)

Comumente, a farmacologia aplicada para manejar a insônia são os hipnóticos BZRAs benzodiazepínicos e as drogas Z, ambos atuam de forma agonista aos receptores de benzodiazepínicos e exponenciam a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico no sistema nervoso central. Entretanto, apesar de ser eficiente em um curto período de tempo, seu uso prolongado resulta em sintomas graves como: sonolência excessiva durante o dia bem como piora da insônia, estado de confusão mental, alterações na memória, quedas, tolerância e dose-dependência. Assim, como uma alternativa aos BZRAs os antidepressivos tornaram-se prescritos para o manejo

da insônia, em doses subterapêuticas bloqueiam os receptores histamínicos H1 que geram a vigília no SNC promovendo o sono.(BAKKER et al., 2021)

Amitriptilina

A amitriptilina, antidepressivo tricíclico, inibe a recaptção de serotonina e norepinefrina gerando efeitos hipnóticos pelo antagonismo que exerce aos receptores H1, H2, 5HT 2A e 5HT2C. Embora haja evidências da diminuição da latência do sono e dos efeitos no sono REM, além do aumento da fase N3 do sono NREM e da eficiência do sono, tais constatações não possuem força suficiente para serem direcionadas com segurança para o manejo da insônia. Segundo estudos clínicos, foi observado como eventos adversos mal-estar e sentimentos psicológicos anormais.(ATKIN et al., 2018)

Trazodona

A trazodona exerce um mecanismo anti-histamínico no receptor H1, agonista no receptor 5HT1A e antagonista nos receptores 5HT 1C, 5HT2 e alfa1-adrenérgico pós-sináptico. Assim, de maneira heterogênea, atua nos receptores de serotonina. Comumente prescrita no tratamento da depressão maior, também reduz a insônia aumentando o tempo de sono de pacientes com esse transtorno, no entanto sua eficácia para esse objetivo ainda é restrita. Além disso, possui eventos adversos importantes como efeito sedativo, alterações psicomotoras e vertigem e priapismo.(ATKIN et al., 2018)

Doxepina

A doxepina é um antidepressivo tricíclico com ampla compatibilidade aos receptores H1 em relação aos receptores de serotonina, noradrenalina e acetilcolina. Atinge sua concentração máxima em duas horas com tempo de meia vida em torno de 6 a 8 horas. Em relação a dose, para efeitos antidepressivos, pode variar de 100 a 300 mg, enquanto que, para atuação na insônia, as doses podem variar de 1 a 6 mg, sendo sugerido iniciar com 3 mg. Os efeitos prejudiciais incluem sonolência, fadiga e letargia, por causa da relação anti-histamínica. (BAH et al., 2019; PENTAGNA et al., 2022)

4. Considerações Finais

O sono é fundamental para o funcionamento de diversos processos neurocognitivos e cardiometabólicos em todo organismo. Desta forma, transtornos do sono, como a insônia, são fatores de risco para dislipidemia, obesidade, resistência insulínica, inflamação sistêmica e distúrbios de memória, que impactam diretamente na qualidade de vida dos indivíduos. Tendo em vista a crescente recorrência de pacientes na prática clínica, diversos fármacos são utilizados para compor, juntamente à terapia cognitiva comportamental, o tratamento da insônia primária.

A terapia com sedativos-hipnóticos, como benzodiazepínicos e drogas z (zolpidem, eszopiclona), predomina nos consultórios, embora seus efeitos colaterais sejam conhecidos. Os antagonistas dos receptores de orexina, a melatonina e agonistas dos receptores melatoninérgicos, os relaxantes musculares, os antipsicóticos, os antagonistas H1 e alguns antidepressivos são outras opções estudadas e utilizadas na prática médica, sendo alguns prescritos como terapia *off-label*. Ao passo que alternativas terapêuticas estão sendo, cada vez mais, alvo de estudos, o manejo da insônia deve ser individualizado a cada paciente, de modo a suprir as necessidades e diminuir efeitos adversos indesejados.

Referências

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

DOI: [10.1007/s40266-018-0569-8](https://doi.org/10.1007/s40266-018-0569-8)

ASAI, Y. et al. Suvorexant (Belsomra® Tablets 10, 15, and 20 mg): Japanese Drug-Use Results Survey. **Drugs in R&D**, [s.l.] v. 19, n. 1, p. 27–46, dez. 2018.

DOI: [10.1007/s40268-018-0256-6](https://doi.org/10.1007/s40268-018-0256-6)

ATKIN, T.; COMAI, S.; GOBBI, G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. **Pharmacological Reviews**, [s.l.], v. 70, n. 2, p. 197–245, fev. 2018. DOI: [10.1124/pr.117.014381](https://doi.org/10.1124/pr.117.014381)

BAH, T. M.; GOODMAN, J.; ILIFF, J. J. Sleep as a Therapeutic Target in the Aging Brain. **Neurotherapeutics**, [s.l.], v. 16, n. 3, p. 554–568, jul. 2019.

DOI: [10.1007/s13311-019-00769-6](https://doi.org/10.1007/s13311-019-00769-6)

BAKKER, M. H. et al. Effectiveness of low-dose amitriptyline and mirtazapine for insomnia disorder: study protocol of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in general practice (the DREAMING study). **BMJ Open**, [s.l.], v. 11, n. 9, p. e047142, set. 2021.

DOI: [10.1136/bmjopen-2020-047142](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047142)

BEGUM, M. et al. Trends in the prescription of drugs used for insomnia: an open-cohort study in Australian general practice, 2011–2018. **British Journal of General Practice**, [s.l.], v. 71, n. 712, p. e877–e886, nov. 2021

DOI: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0054>

CASTRO, L. S. et al. Sublingual and oral zolpidem for insomnia disorder: a 3-month randomized trial. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [s.l.], v. 42, n. 2, p. 175–184, abr. 2020.

DOI: <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0389>

CHEPKE, C. et al. Improvement in fatigue and sleep measures with the dual orexin receptor antagonist lemborexant in adults with insomnia disorder. **Postgraduate Medicine**, [s.l.], vol 134, n 3, p.316-325, mar. 2022.

DOI: <https://doi.org/10.1080/00325481.2022.2049553>

CITROME, L. et al. Lemborexant for the Treatment of Insomnia. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [s.l.], v. 82, n. 4, jun. 2021. DOI: [10.4088/JCP.20m13795](https://doi.org/10.4088/JCP.20m13795)

DAUVILLIERS, Y. et al. Daridorexant, a New Dual Orexin Receptor Antagonist to Treat Insomnia Disorder. **Annals of Neurology**, v. 87, n. 3, p. 347–356, mar. 2020.

DOI: [10.1002/ana.25680](https://doi.org/10.1002/ana.25680)

DOPHEIDE, J. Insomnia Overview: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Monitoring, and Nonpharmacologic Therapy. **The American Journal of Managed Care**, v. 26, n. 4, p. 76–84, mar. 2020. DOI: [10.37765/ajmc.2020.42769](https://doi.org/10.37765/ajmc.2020.42769)

EDINGER, J. D. et al. Association between insomnia patients' pre-treatment characteristics and their responses to distinctive treatment sequences. **Sleep**, v. 45, n. 1, nov. 2021.

DOI: [10.1093/sleep/zsab245](https://doi.org/10.1093/sleep/zsab245)

EVERITT, H. et al. Antidepressants for insomnia in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 5, n. 5, mai. 2018.

DOI: [10.1002/14651858.CD010753.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010753.pub2)

HASSINGER, A. B. et al. Selecting a pharmacotherapy regimen for patients with chronic insomnia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 21, n. 9, p. 1035–1043, mar. 2020.

DOI: [10.1080/14656566.2020.1743265](https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1743265)

HOYER, D.; ALLEN, A.; JACOBSON, L. H. Hypnotics with novel modes of action. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 86, n. 2, p. 244–249, jan. 2020.

DOI: [10.1111/bcp.14180](https://doi.org/10.1111/bcp.14180)

HOYER, D.; ALLEN, A.; JACOBSON, L. H. Hypnotics with novel modes of action. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s.l.], v. 86, n. 2, p. 244–249, jan. 2020.

DOI: [10.1111/bcp.14180](https://doi.org/10.1111/bcp.14180)

INOUE, Y. et al. Efficacy and safety of lemborexant in adults with insomnia: comparing Japanese and non-Japanese subgroups from the global, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled SUNRISE 2 study. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [s.l.], fev. 2021.

DOI: [10.5664/jcsm.9148](https://doi.org/10.5664/jcsm.9148)

IVGY-MAY, N. et al. Efficacy and safety of esmirtzapine in adult outpatients with chronic primary insomnia: a randomized, double-blind placebo-controlled study and open-label extension. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 16, n. 9, p. 1455–1467, set. 2020.

DOI: [10.5664/jcsm.8526](https://doi.org/10.5664/jcsm.8526)

KUNZ, D. et al. Long-Term Safety and Tolerability of Daridorexant in Patients with Insomnia Disorder. **CNS Drugs**, v. 37, n. 1, p. 93–106, dez. 2022.

DOI: [10.1007/s40263-022-00980-8](https://doi.org/10.1007/s40263-022-00980-8)

LÄHTEENMÄKI, R. et al. Withdrawal from long-term use of zopiclone, zolpidem and temazepam may improve perceived sleep and quality of life in older adults with primary insomnia. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 124, n. 3, p. 330–340, dez. 2018. DOI: [10.1111/bcpt.13144](https://doi.org/10.1111/bcpt.13144)

LIAO, H. et al. Correlation between Sleep Time, Sleep Quality, and Emotional and Cognitive Function in the Elderly. **BioMed Research International**, v. 2022, p. 1–7, mai 2022.

DOI: [10.1155/2022/9709536](https://doi.org/10.1155/2022/9709536)

MARKHAM, A. Correction to: Daridorexant: First Approval. **Drugs**, [s.l.], v. 82, p. 601-607, abr. 2022. DOI: [10.1007/s40265-022-01719-x](https://doi.org/10.1007/s40265-022-01719-x)

MODESTO-LOWE, V.; HARABASZ, A. K.; WALKER, S. A. Quetiapine for primary insomnia: Consider the risks. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 88, n. 5, p. 286–294, mai. 2021. DOI: [10.3949/ccjm.88a.20031](https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20031)

MOLANO, J. R. V. Daridorexant: A new medication for insomnia in older adults? **Neurology**, v. 94, n. 21, p. 2287–2289, 25 mai. 2020. DOI:

[10.1212/WNL.0000000000009489](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009489)

MORIN, C. M. et al. Effectiveness of Sequential Psychological and Medication Therapies for Insomnia Disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 77, n. 11, jul. 2020.

DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2020.1767](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.1767)

MULLINGTON, JANET M. et al. Causes and Consequences of Chronic Sleep Deficiency and the Role of Orexin. **Frontiers of Neurology and Neuroscience**, v. 45, p. 128–138, 2021.

DOI: [10.1159/000514956](https://doi.org/10.1159/000514956)

PATEL, D.; STEINBERG, J.; PATEL, P. Insomnia in the elderly: A review. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 06, p. 1017–1024, jun. 2018. DOI:

[10.5664/jcsm.7172](https://doi.org/10.5664/jcsm.7172)

PENTAGNA, Á.; CASTRO, L. H. M.; CONWAY, B. A. What's new in insomnia? Diagnosis and treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 80, n. 5 suppl 1, p. 307–312, mai 2022.

<https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S124>

POP, P. et al. Management of Sleep Disorders in Community-Dwelling Older Women and Men at the Time of Diagnosis. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 67, n. 10, p. 2094–2101, jun. 2019. DOI: [10.1111/jgs.16038](https://doi.org/10.1111/jgs.16038)

RAAD, S. et al. The Effect of Baclofen on Objective and Subjective Sleep Measures in a Model of Transient Insomnia. **Sleep Medicine**, v. 72, p. 130–134, abr. 2020. DOI: [10.1016/j.sleep.2020.03.028](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.028)

RASMUSSEN, M. K.; MESTRE, H.; NEDERGAARD, M. The glymphatic pathway in neurological disorders. **The Lancet Neurology**, v. 17, n. 11, p. 1016–1024, nov. 2018. DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30318-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30318-1)

ROSENBERG, R. 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 Network Open**, v. 2, n. 12, p. e1918254, dez. 2019. DOI: [10.1001/jamannetworkopen.2019.18254](https://doi.org/10.1001/jamannetworkopen.2019.18254)

ROTH, T. et al. Impact of lemborexant treatment on insomnia severity: analyses from a 12-month study of adults with insomnia disorder. **Sleep Medicine**, v. 90, p. 249–257, fev. 2022. DOI: [10.1016/j.sleep.2022.01.024](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.01.024)

SCHONMANN, Y. et al. Chronic hypnotic use at 10 years—does the brand matter? **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 74, n. 12, p. 1623–1631, 8 ago. 2018. SCOTT, L. J. Lemborexant: First Approval. **Drugs**, v. 80, n. 4, p. 425–432, fev. 2020. DOI: [10.1007/s00228-018-2531-4](https://doi.org/10.1007/s00228-018-2531-4)

TANIELIAN, M. et al. Sleep pattern and predictors of daily versus as-needed hypnotics use in middle-aged and older adults with insomnia. **BMC Primary Care**, v. 23, n. 1, mai 2022. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01707-w>

UCHIYAMA, M. et al. Effects of TS-142, a novel dual orexin receptor antagonist, on sleep in patients with insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. **Psychopharmacology**, vol. 239, n. 7, p. 2143–2154, mar. 2022. DOI: [10.1007/s00213-022-06089-6](https://doi.org/10.1007/s00213-022-06089-6)

XU, H. et al. Efficacy of melatonin for sleep disturbance in middle-aged primary insomnia: a double-blind, randomised clinical trial. **Sleep Medicine**, v. 76, p. 113–119, dez. 2020. DOI: [10.1016/j.sleep.2020.10.018](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.10.018)

YARDLEY, J. et al. Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial. **Sleep Medicine**, v. 80, p. 333–342, abr. 2021. DOI: [10.1016/j.sleep.2021.01.048](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.01.048)